

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar LUPKYNIS® de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de LUPKYNIS.

LUPKYNIS (voclosporina) cápsulas, para uso por vía oral  
Aprobación inicial en EE. UU.: 2021

**ADVERTENCIA: MALIGNIDADES E INFECCIONES GRAVES**  
Consulte la información de prescripción completa para ver el Recuadro de Advertencia completo.

**Mayor riesgo de desarrollar infecciones graves y neoplasias malignas con LUPKYNIS u otros inmunodepresores que puedan provocar la hospitalización o la muerte. (5.1, 5.2)**

### CAMBIOS IMPORTANTES RECENTES

Advertencias y precauciones, reacciones de hipersensibilidad (5.8) 9/2025

### INDICACIONES Y USO

LUPKYNIS es un inmunsupresor inhibidor de la calcineurina indicado en combinación con un régimen de terapia inmunsupresora de base para el tratamiento de pacientes adultos con nefritis por lupus (NL) activa. (1, 14)

**Limitaciones de uso:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de LUPKYNIS en combinación con ciclofosfamida. No se recomienda el uso de LUPKYNIS en esta situación.

### DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

#### Administración:

- LUPKYNIS debe tragarse entero con el estómago vacío. (2.1)
- Administrar de forma sistemática lo más cerca posible de un horario de 12 horas, y con al menos 8 horas entre dosis. (2.1)
- Si se omite una dosis, indique al paciente que la tome lo antes posible en las 4 horas posteriores a la omisión de la dosis. Más allá del intervalo de 4 horas, indique al paciente que espere hasta la hora habitual programada para tomar la siguiente dosis habitual. Indique al paciente que no duplique la siguiente dosis. (2.1)
- Indique a los pacientes que eviten comer pomelo (toronja) o beber su jugo mientras toman LUPKYNIS. (2.1, 7.1)

#### Recomendaciones de dosis:

- Antes de iniciar LUPKYNIS, establezca una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inicial precisa y compruebe la presión arterial (PA).
  - No se recomienda el uso de LUPKYNIS en pacientes con una TFGe inicial  $\leq 45$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> a menos que el beneficio supere el riesgo; estos pacientes pueden tener un mayor riesgo de nefrotoxicidad aguda o crónica. (2.2, 5.3)
  - No iniciar LUPKYNIS en pacientes con PA inicial  $> 165/105$  mmHg o con urgencia hipertensiva. (2.2, 5.4)
- Dosis inicial recomendada: 23.7 mg por vía oral, dos veces al día. (2.3)
- Use LUPKYNIS en combinación con micofenolato de mofetilo (MMF) y corticoesteroides. (2.3)
- Modifique la dosis de LUPKYNIS en función de la TFGe (2.3, 5.3):
  - Evalúe la TFGe cada dos semanas durante el primer mes, cada cuatro semanas durante el primer año y trimestralmente a partir de entonces.
  - Si la TFGe  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y se ha reducido en  $> 20\%$  y  $< 30\%$  desde el inicio, reduzca la dosis en 7.9 mg dos veces al día. Vuelva a evaluar la TFGe en el plazo de dos semanas; si la TFGe sigue reduciéndose  $> 20\%$  desde el inicio, reduzca la dosis de nuevo en 7.9 mg dos veces al día.
  - Si la TFGe  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y se ha reducido desde el inicio en  $\geq 30\%$ , interrumpir LUPKYNIS. Vuelva a evaluar la TFGe en el plazo de dos semanas; considere reanudar LUPKYNIS a una dosis más baja (7.9 mg dos veces al día) solo si la TFGe ha vuelto a ser  $\geq 80\%$  con respecto al inicio.
  - En el caso de los pacientes que presentaron una disminución de la dosis debido a la TFGe, considere aumentar la dosis en 7.9 mg dos veces al día para cada medición de la TFGe que sea  $\geq 80\%$  al valor inicial; no supere la dosis inicial.
- Monitoree la presión arterial cada dos semanas durante el primer mes después de iniciar el tratamiento con LUPKYNIS y cuando esté clínicamente indicado a partir de entonces. En el caso de los pacientes con PA  $> 165/105$  mmHg o con una urgencia hipertensiva, interrumpir LUPKYNIS e iniciar terapia antihipertensiva. (2.3, 5.4)

- Si el paciente no ha experimentado beneficio terapéutico a las 24 semanas, considerar la discontinuación de LUPKYNIS. (2.3)

#### Ajustes de la dosis:

- Pacientes con insuficiencia renal grave: la dosis recomendada es de 15.8 mg dos veces al día. (2.4, 8.6)
- Pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada: la dosis recomendada es de 15.8 mg dos veces al día. (2.4, 8.7)

### FORMAS Y CONCENTRACIONES DE LA DOSIS

Cápsulas: 7.9 mg (3)

### CONTRAINDICACIONES

- Pacientes que utilizan de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina). (4)
- Antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave o seria, incluida anafilaxia, a LUPKYNIS o a cualquiera de sus excipientes. (4)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Nefrotoxicidad (aguda o crónica): Puede producirse debido a LUPKYNIS o a medicamentos nefrotóxicos concomitantes. Monitoree la función renal; considere la reducción de la dosis. (5.3)
- Presión arterial alta: Puede requerir tratamiento antihipertensivo; monitorear las interacciones farmacológicas relevantes. (5.4)
- Neurotoxicidad: Incluido el riesgo de síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP); monitorear las anomalías neurológicas; reducir la dosis o interrumpir LUPKYNIS. (5.5)
- Hipertotasemia: El riesgo puede aumentar con otros agentes asociados a la hipertotasemia; monitorear los niveles séricos de potasio. (5.6)
- Prolongación del intervalo QT: Considerar la obtención de electrocardiogramas y la monitorización de electrolitos en pacientes de alto riesgo. (5.7)
- Reacciones de hipersensibilidad: Interrumpir LUPKYNIS; tratar y monitorear hasta que se resuelvan los signos y síntomas (5.8)
- Inmunizaciones: Evite las vacunas elaboradas a partir de virus vivos. (5.8)
- Aplasia pura de eritrocitos: Considerar la discontinuación. (5.9)

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 3\%$ ) fueron: disminución de la tasa de filtración glomerular, presión arterial alta, diarrea, dolor de cabeza, anemia, tos, infección de las vías urinarias, dolor abdominal superior, dispepsia, alopecia, insuficiencia renal, dolor abdominal, ulceración de la boca, fatiga, temblor, lesión renal aguda y disminución del apetito. (6.1)

Para notificar POSIBLES REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con Aurinia Pharmaceuticals en el 1-833-672-0028 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o en [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Inhibidores moderados del CYP3A4: Reducir la dosis diaria de LUPKYNIS a 15.8 mg por la mañana y 7.9 mg por la noche. (2.5, 7.1, 12.3)
- Inductores potentes y moderados del CYP3A4: Evite la administración concomitante. (7.1, 12.3)
- Ciertos sustratos de P-gp: Reducir la dosis de determinados sustratos de P-gp con un margen terapéutico estrecho cuando se administra de forma conjunta con LUPKYNIS. (7.2, 12.3)

### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo: Puede causar daño fetal. (8.1)
- Insuficiencia renal: No se recomienda el uso de LUPKYNIS en pacientes con una TFGe inicial  $\leq 45$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, a menos que el beneficio supere el riesgo. Si se utiliza en pacientes con insuficiencia renal grave al inicio, LUPKYNIS debe utilizarse a una dosis reducida. (2.4, 8.6)
- Insuficiencia hepática:
  - Insuficiencia hepática leve y moderada: Se requiere una reducción de la dosis.
  - Insuficiencia hepática grave: Evite el uso de LUPKYNIS. (2.4, 8.7)

Consulte la sección 17 para ver la Guía del Medicamento e INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE.

---

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\*

### ADVERTENCIA: MALIGNIDADES E INFECCIONES GRAVES

#### 1 INDICACIONES Y USO

#### 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Instrucciones de administración importantes

2.2 Antes de iniciar la terapia con LUPKYNIS

2.3 Recomendaciones de dosis

2.4 Dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática

2.5 Ajustes de la dosis debidos a interacciones farmacológicas

#### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

#### 4 CONTRAINDICACIONES

#### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Linfoma y otras neoplasias malignas

5.2 Infecciones graves

5.3 Nefrotoxicidad

5.4 Presión arterial alta

5.5 Neurotoxicidad

5.6 Hiperpotasemia

5.7 Prolongación del intervalo QTc

5.8 Reacciones de hipersensibilidad

5.9 Inmunizaciones

5.10 Aplasia pura de eritrocitos

#### 6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

6.2 Experiencia poscomercialización

#### 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efecto de otros medicamentos sobre LUPKYNIS

7.2 Efecto de LUPKYNIS sobre otros medicamentos

#### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductora

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

8.6 Insuficiencia renal

8.7 Insuficiencia hepática

#### 10 SOBREDOSIS

#### 11 DESCRIPCIÓN

#### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

#### 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

#### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

#### 16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENA Y MANIPULA

#### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

\* Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran.

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### ADVERTENCIA: MALIGNIDADES E INFECCIONES GRAVES

**Mayor riesgo de desarrollar neoplasias malignas e infecciones graves con LUPKYNIS u otros inmunodepresores que puedan provocar la hospitalización o la muerte [consulte [Advertencias y precauciones \(5.1, 5.2\)](#)].**

## 1 INDICACIONES Y USO

LUPKYNIS está indicado en combinación con un régimen de terapia inmunosupresora de base [consulte [Estudios clínicos \(14\)](#)] para el tratamiento de pacientes adultos con nefritis lúpica (NL) activa.

Limitaciones de uso: no se ha establecido la seguridad y eficacia de LUPKYNIS en combinación con ciclofosfamida. No se recomienda el uso de LUPKYNIS en esta situación.

## 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1 Instrucciones de administración importantes

- Las cápsulas de LUPKYNIS deben tragarse enteras y no deben abrirse, triturarse ni dividirse.
- LUPKYNIS se debe tomar con el estómago vacío de forma constante, lo más cerca posible a un horario de 12 horas, y con un mínimo de 8 horas entre dosis.
- Si se omite una dosis, indique al paciente que la tome lo antes posible en las 4 horas posteriores a la omisión de la dosis. Más allá del intervalo de 4 horas, indique al paciente que espere hasta la hora habitual programada para tomar la siguiente dosis habitual. Indique al paciente que no duplique la siguiente dosis.
- Indique a los pacientes que eviten comer pomelo (toronja) o beber su jugo mientras toman LUPKYNIS [consulte [Interacciones farmacológicas \(7.1\)](#)].

### 2.2 Antes de iniciar la terapia con LUPKYNIS

Establecer una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inicial precisa. No se recomienda el uso de LUPKYNIS en pacientes con una TFGe inicial  $\leq 45$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, a menos que el beneficio supere el riesgo; estos pacientes pueden tener un mayor riesgo de nefotoxicidad aguda o crónica [consulte [Advertencias y precauciones \(5.3\)](#)]

Comprobar la presión arterial (PA) al inicio. No iniciar LUPKYNIS en pacientes con PA  $> 165/105$  mmHg o con urgencia hipertensiva [consulte [Advertencias y precauciones \(5.4\)](#)].

### 2.3 Recomendaciones de dosis

La dosis inicial recomendada de LUPKYNIS es de 23.7 mg dos veces al día.

Use LUPKYNIS en combinación con micofenolato de mofetilo (MMF) y corticoesteroides [consulte [Estudios clínicos \(14\)](#)].

No se ha establecido la seguridad y eficacia de LUPKYNIS en combinación con ciclofosfamida. No se recomienda el uso de LUPKYNIS en esta situación.

- Evaluar la TFGe cada dos semanas durante el primer mes, cada cuatro semanas durante el primer año y trimestralmente a partir de entonces.

La dosis de LUPKYNIS se basa en la TFGe del paciente. Modificar la dosis de LUPKYNIS en función de la TFGe [[consulte Advertencias y precauciones \(5.3\)](#)]:

- Si la TFGe  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y se redujo  $>20$  % y  $<30$  % desde el inicio, reduzca la dosis en 7.9 mg dos veces al día. Vuelva a evaluar la TFGe en dos semanas; si la TFGe sigue reduciéndose  $>20$  % desde el inicio, reduzca la dosis de nuevo en 7.9 mg dos veces al día.
- Si la TFGe  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y se redujo desde el inicio en  $\geq30$  %, interrumpir LUPKYNIS. Vuelva a evaluar la TFGe en el plazo de dos semanas; considerar reiniciar LUPKYNIS a una dosis más baja (7.9 mg dos veces al día) solo si la TFGe ha vuelto a  $\geq80$  % con respecto al inicio.
- En el caso de los pacientes que presentaron una disminución de la dosis debido a la TFGe, considere aumentar la dosis en 7.9 mg dos veces al día para cada medición de la TFGe que sea  $\geq80$  % del valor inicial; no supere la dosis inicial.

Monitoree la presión arterial cada dos semanas durante el primer mes después de iniciar el tratamiento con LUPKYNIS y según esté clínicamente indicado a partir de entonces [[consulte Advertencias y precauciones \(5.4\)](#)]. En el caso de los pacientes con PA  $>165/105$  mmHg o con una urgencia hipertensiva, interrumpir LUPKYNIS e iniciar terapia antihipertensiva.

Si el paciente no experimenta beneficio terapéutico a las 24 semanas, considerar la discontinuación de LUPKYNIS.

## 2.4 Recomendaciones de dosis en pacientes con insuficiencia renal y hepática

No se recomienda el uso de LUPKYNIS en pacientes con una TFGe inicial  $\leq45$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, a menos que el beneficio supere el riesgo; LUPKYNIS no se ha estudiado en pacientes con una TFGe inicial  $\leq45$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Si se usa en pacientes con insuficiencia renal grave al inicio, la dosis inicial recomendada es de 15.8 mg dos veces al día [[consulte Uso en determinadas poblaciones \(8.6\)](#) y [Farmacología clínica \(12.3\)](#)].

En pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (Child-Pugh A y Child-Pugh B), la dosis recomendada es de 15.8 mg dos veces al día. No se recomienda el uso de LUPKYNIS en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) [[consulte Uso en poblaciones específicas \(8.7\)](#) y [Farmacología clínica \(12.3\)](#)].

## 2.5 Ajustes de la dosis debidos a interacciones farmacológicas

Cuando se administre LUPKYNIS de forma conjunta con inhibidores moderados del CYP3A4 (p. ej., verapamilo, fluconazol, diltiazem), reduzca la dosis diaria de LUPKYNIS a 15.8 mg por la mañana y 7.9 mg por la noche. No se recomienda ajustar la dosis de LUPKYNIS cuando se administra de forma conjunta con inhibidores leves del CYP3A4 [[consulte Interacciones farmacológicas \(7.1\)](#) y [Farmacología clínica \(12.3\)](#)].

## 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Cápsulas: 7.9 mg (voclosporina) ovaladas, rosa/naranja de color, con VCS impreso en un lado en tinta blanca.

## 4 CONTRAINDICACIONES

LUPKYNIS está contraindicado en:

- Pacientes que utilizan simultáneamente inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina) porque estos medicamentos pueden aumentar significativamente la exposición a LUPKYNIS, lo que puede aumentar el riesgo de nefotoxicidad aguda o crónica [consulte [Advertencias y precauciones \(5.3\)](#), [Interacciones farmacológicas \(7.1\)](#) y [Farmacocinética \(12.3\)](#)].
- Pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave o seria, incluida anafilaxia, a LUPKYNIS o a cualquiera de sus excipientes [consulte [Advertencias y precauciones \(5.8\)](#)]

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Linfoma y otras neoplasias malignas

Los inmunosupresores, incluido LUPKYNIS, aumentan el riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias malignas, especialmente de la piel. El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión en lugar de con el uso de cualquier agente específico. Examinar a los pacientes para detectar cambios en la piel y aconsejar evitar o limitar la exposición a la luz solar y evitar la luz UV artificial (camas bronceadoras, lámparas solares) utilizando ropa protectora y un protector solar de amplio espectro con un factor de protección alto (FPS 30 o superior).

### 5.2 Infecciones graves

Los inmunosupresores, incluido LUPKYNIS, aumentan el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas, víricas, fúngicas y protozoarias, incluidas infecciones oportunistas. Estas infecciones pueden provocar desenlaces graves, incluidos mortales. Las infecciones víricas notificadas incluyen infecciones por citomegalovirus y herpes zóster.

Monitoree el desarrollo de infecciones. Considere los beneficios y riesgos para el paciente individual; utilice la dosis eficaz más baja necesaria para mantener la respuesta.

### 5.3 Nefotoxicidad

LUPKYNIS, al igual que otros inhibidores de la calcineurina, puede causar nefotoxicidad aguda o crónica. Se notificó nefotoxicidad en ensayos clínicos [consulte [Reacciones adversas \(6.1\)](#)]. Monitoree la TFGe con regularidad durante el tratamiento y considere la reducción o discontinuación de la dosis en pacientes con disminuciones de la TFGe desde el inicio [consulte [Dosis y administración \(2.3\)](#)]; se debe evaluar la disminución persistente de la TFGe para la nefotoxicidad crónica por inhibidores de la calcineurina.

Considere los riesgos y beneficios del tratamiento con LUPKYNIS considerando la respuesta al tratamiento del paciente y el riesgo de empeoramiento de la nefotoxicidad, incluida la administración concomitante con medicamentos asociados a la nefotoxicidad. El riesgo de nefotoxicidad aguda o crónica aumenta cuando LUPKYNIS se administra de forma concomitante con medicamentos asociados a la nefotoxicidad.

## 5.4 Presión arterial alta

La presión arterial alta es una reacción adversa frecuente del tratamiento con LUPKYNIS y puede requerir tratamiento antihipertensivo [consulte [Reacciones adversas \(6.1\)](#)]. Algunos medicamentos antihipertensivos pueden aumentar el riesgo de hipertotasemia [consulte [Advertencias y precauciones \(5.6\)](#)]. Ciertos agentes bloqueantes de los canales de calcio (verapamilo y diltiazem) pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de voclosporina y requerir la reducción de la dosis de LUPKYNIS [consulte [Dosis y administración \(2.5\)](#) e [Interacciones farmacológicas \(7.2\)](#)].

Monitoree la presión arterial con regularidad durante el tratamiento y trate la presión arterial alta de nueva aparición y las exacerbaciones de la presión arterial alta preexistente. Si un paciente experimenta aumentos en la presión arterial que no se pueden tratar con la reducción de la dosis de LUPKYNIS u otra intervención médica adecuada, considere la discontinuación de LUPKYNIS [consulte [Dosis y administración \(2.3\)](#)].

## 5.5 Neurotoxicidad

LUPKYNIS, al igual que otros inhibidores de la calcineurina, puede causar un espectro de neurotoxicidades [consulte [Reacciones adversas \(6.1\)](#)]. Las neurotoxicidades más graves incluyen síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP), delirio, convulsiones y coma; otras incluyen temblores, parestesias, dolor de cabeza, cambios en el estado mental y cambios en las funciones motora y sensorial. Monitoree los síntomas neurológicos y considere la reducción de la dosis o la discontinuación de LUPKYNIS si se produce neurotoxicidad.

## 5.6 Hiperpotasemia

Se ha notificado hiperpotasemia, que puede ser grave y requerir tratamiento, con inhibidores de la calcineurina, incluido LUPKYNIS [consulte [Reacciones adversas \(6.1\)](#)]. El uso concomitante de medicamentos asociados a la hiperpotasemia (p. ej., diuréticos ahorreadores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [Angiotensin-Converting Enzyme, ECA], bloqueadores de los receptores de angiotensina) puede aumentar el riesgo de hiperpotasemia. Monitoree los niveles séricos de potasio periódicamente durante el tratamiento.

## 5.7 Prolongación del intervalo QTc

LUPKYNIS prolonga el intervalo QTc de forma dependiente de la dosis después de la administración de una dosis única a una dosis superior a la dosis terapéutica recomendada para la nefritis lúpica [consulte [Farmacología clínica \(12.2\)](#)]. El uso de LUPKYNIS en combinación con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc puede resultar en una prolongación clínicamente significativa del intervalo QT.

Algunas circunstancias pueden aumentar el riesgo de aparición de torsade de pointes o muerte súbita en asociación con el uso de medicamentos que prolongan el intervalo QTc, lo que incluye: (1) bradicardia; (2) hipopotasemia o hipomagnesemia; (3) uso concomitante de otros fármacos que prolongan el intervalo QTc; y (4) presencia de prolongación congénita del intervalo QT.

## 5.8 Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado casos de postcomercialización de reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia y angioedema, con LUPKYNIS. Si se producen signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad, interrumpa el tratamiento con LUPKYNIS; trate y monitoree hasta que los signos y síntomas se resuelvan [consulte [Contraindicaciones \(4\)](#)].

## 5.9 Inmunizaciones

Evite el uso de vacunas atenuadas elaboradas a partir de virus vivos durante el tratamiento con LUPKYNIS (p. ej., influenza intranasal, sarampión, paperas, rubéola, polio oral, BCG, fiebre amarilla, varicela y vacuna oral contra la fiebre tifoidea TY21a).

Las vacunas inactivadas que se observan como seguras para su administración pueden no ser lo suficientemente inmunogénicas durante el tratamiento con LUPKYNIS.

## 5.10 Aplasia pura de eritrocitos

Se han notificado casos de aplasia pura de eritrocitos (pure red cell aplasia, PRCA) en pacientes tratados con otro inmunosupresor inhibidor de la calcineurina. Todos estos pacientes notificaron factores de riesgo para el PRCA, como infección por parvovirus B19, enfermedad subyacente o medicamentos concomitantes asociados al PRCA. No se ha dilucidado el mecanismo de la PRCA inducida por inhibidores de la calcineurina. Si se diagnostica PRCA, considerar la discontinuación de LUPKYNIS.

# 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del etiquetado:

- Linfoma y otras neoplasias malignas [consulte [Advertencias y precauciones \(5.1\)](#)]
- Infecciones graves [consulte [Advertencias y precauciones \(5.2\)](#)]
- Nefrotoxicidad debida a LUPKYNIS e interacciones farmacológicas [consulte [Advertencias y precauciones \(5.3\)](#)]
- Presión arterial alta [consulte [Advertencias y precauciones \(5.4\)](#)]
- Neurotoxicidad [consulte [Advertencias y precauciones \(5.5\)](#)]
- Hipertotasemia [consulte [Advertencias y precauciones \(5.6\)](#)]
- Prolongación del intervalo QTc [consulte [Advertencias y precauciones \(5.7\)](#)]
- Reacciones de hipersensibilidad [consulte [Advertencias y precauciones \(5.8\)](#)]
- Inmunizaciones [consulte [Advertencias y precauciones \(5.9\)](#)]
- Aplasia pura de eritrocitos [consulte [Advertencias y precauciones \(5.10\)](#)]

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Un total de 355 pacientes con nefritis lúpica (NL) fueron tratados con voclosporina en los estudios clínicos de Fase 2 y 3, de los cuales 224 estuvieron expuestos durante al menos 48 semanas y 92 durante 3 años.

Los pacientes del estudio 1 fueron aleatorizados a LUPKYNIS 23.7 mg dos veces al día o placebo. Una proporción de pacientes (n = 216, 60 %) del estudio 1 continuó en la extensión del estudio 1, un estudio de continuación doble ciego, y estos pacientes se observaron durante un máximo de

2 años más [consulte [Estudios clínicos \(14\)](#)]. Los pacientes del estudio 2 fueron aleatorizados a LUPKYNIS 23.7 mg dos veces al día, voclosporina 39.5 mg dos veces al día o placebo.

Los pacientes recibieron un tratamiento de base con 2 g diarios de MMF y un bolo intravenoso (i.v.) de corticosteroides, seguido de un cronograma de dosis decrecientes de corticosteroides orales previamente especificado; la dosis de LUPKYNIS se ajustó en función de la TFGe y la PA.

Un total de 267 pacientes recibieron al menos 1 dosis de LUPKYNIS 23.7 mg dos veces al día con 184 expuestos durante al menos 48 semanas. Un total de 88 pacientes recibieron al menos 1 dosis de 39.5 mg de voclosporina dos veces al día, con 40 expuestos durante 48 semanas.

Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas frecuentes que se produjeron en al menos el 3 % de los pacientes que recibieron LUPKYNIS y con una incidencia al menos el 2 % superior a la del placebo en los estudios 1 y 2.

**Tabla 1: Reacciones adversas en ≥3 % de los pacientes tratados con LUPKYNIS 23.7 mg dos veces al día y ≥2 % superior a placebo en los estudios 1 y 2**

Reacción adversa	LUPKYNIS 23.7 mg dos veces al día (n = 267)	Placebo (n = 266)
Disminución de la tasa de filtración glomerular*	26 %	9 %
Presión arterial alta	19 %	9 %
Diarrea	19 %	13 %
Dolor de cabeza	15 %	8 %
Anemia	12 %	6 %
Tos	11 %	2 %
infección de las vías urinarias	10 %	6 %
Dolor abdominal superior	7 %	2 %
Dispepsia	6 %	3 %
Alopecia	6 %	3 %
Insuficiencia renal*	6 %	3 %
Dolor abdominal	5 %	2 %
Úlcera bucal	4 %	1 %
Fatiga	4 %	1 %
Tremor	3 %	1 %
Lesión renal aguda*	3 %	1 %
Disminución del apetito	3 %	1 %

\* Consulte Reacciones adversas específicas a continuación ([nefrotoxicidad](#))

Otras reacciones adversas notificadas en menos del 3 % de los pacientes del grupo de LUPKYNIS 23.7 mg y con una tasa un 2 % superior a la del grupo de placebo durante 48/52 semanas incluyeron gingivitis e hipertricosis.

El perfil general de eventos adversos observados en la extensión del estudio 1 (que representa 203 años-paciente de exposición adicional) fue similar tanto en naturaleza como en gravedad a los observados en el primer año de tratamiento (estudio 1). La incidencia anual de reacciones adversas se redujo cada año sucesivo en ambos grupos de tratamiento.

El conjunto de datos de NL integrado se presenta en la sección [Reacciones adversas específicas](#):

Estudios controlados con placebo: Los estudios 1 y 2 se integraron para representar la seguridad durante 48/52 semanas con placebo (n = 266), LUPKYNIS 23.7 mg dos veces al día (n = 267) y voclosporina 39.5 mg dos veces al día (n = 88). Entre los pacientes del estudio 1, 100 pacientes (56.2 %) tratados con placebo dos veces al día y 116 pacientes (64.8 %) tratados con LUPKYNIS 23.7 mg dos veces al día continuaron en un periodo de seguimiento del estudio durante un máximo de 2 años adicionales (extensión del estudio 1), con evaluaciones de la seguridad durante un total de hasta 3 años.

Las tasas de incidencia ajustadas a la exposición se ajustaron por estudio para todos los eventos adversos notificados en esta sección.

### Reacciones adversas específicas

#### *Infecciones*

En los conjuntos de datos integrados del estudio 1 y el estudio 2, se notificaron infecciones en 146 pacientes (107.4 por 100 años-paciente) tratados con placebo, 166 pacientes (135.2 por 100 años-paciente) tratados con LUPKYNIS 23.7 mg y 58 pacientes (167.5 por 100 años-paciente) tratados con voclosporina 39.5 mg dos veces al día. Las infecciones más frecuentes fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones de las vías urinarias, infecciones de las vías respiratorias superiores víricas y herpes zóster.

Se notificaron infecciones graves en 27 pacientes (12.0 por 100 años-paciente) tratados con placebo, 27 pacientes (11.9 por 100 años-paciente) tratados con LUPKYNIS 23.7 mg y 10 pacientes (14.4 por 100 años-paciente) tratados con 39.5 mg de voclosporina dos veces al día. Las infecciones graves más frecuentes fueron neumonía, gastroenteritis e infección de las vías urinarias.

Se notificaron infecciones oportunistas en 2 pacientes (0.9 por 100 años-paciente) tratados con placebo, 3 pacientes (1.3 por 100 años-paciente) tratados con LUPKYNIS 23.7 mg y 1 paciente (1.4 por 100 años-paciente) tratado con 39.5 mg de voclosporina dos veces al día. Las infecciones oportunistas más frecuentes fueron coriorretinitis por citomegalovirus, infección por citomegalovirus y diseminación cutánea por herpes zóster.

En la extensión del estudio 1, se notificaron infecciones e infestaciones en 43 pacientes (32.3 por 100 años-paciente) tratados con placebo y 57 pacientes (41.4 por 100 años-paciente) tratados con LUPKYNIS 23.7 mg. Se notificaron 8 infecciones graves tanto en los pacientes tratados con placebo (4.5 por 100 años-paciente) como en los pacientes tratados con LUPKYNIS (3.9 por 100 años-paciente).

## *Nefrotoxicidad*

En los conjuntos de datos integrados del estudio 1 y el estudio 2, la disminución de la tasa de filtración glomerular fue la reacción adversa notificada con más frecuencia, notificada en 25 pacientes (11.3 por 100 años-paciente) tratados con placebo, 70 pacientes (37.1 por 100 años-paciente) tratados con LUPKYNIS 23.7 mg y 27 pacientes (48.7 por 100 años-paciente) tratados con 39.5 mg de voclosporina dos veces al día. En los pacientes tratados con LUPKYNIS 23.7 mg dos veces al día, se produjeron disminuciones en la tasa de filtración glomerular en los primeros 3 meses de tratamiento con LUPKYNIS en 50/70 (71 %), con 39/50 (78 %) resueltos o mejorados tras la modificación de la dosis, y de los 25/39 (64 %) resueltos o mejorados en 1 mes [*consulte Dosis y administración (2.3)*]. Las disminuciones en la tasa de filtración glomerular dieron lugar a la discontinuación permanente de LUPKYNIS en 10/70 (14 %) y se resolvieron en 4/10 (40 %) 3 meses después de la discontinuación del tratamiento.

Se notificaron reacciones adversas renales (definidas como insuficiencia renal, lesión renal aguda, aumento de la creatinina en sangre, azotemia, insuficiencia renal, oliguria y proteinuria) en 22 pacientes (9.5 por 100 años-paciente) tratados con placebo, 26 pacientes (11.3 por 100 años-paciente) tratados con LUPKYNIS 23.7 mg y 11 pacientes (16.5 por 100 años-paciente) tratados con voclosporina 39.5 mg dos veces al día.

Se notificaron reacciones adversas renales graves en 9 pacientes (3.7 por 100 años-paciente) tratados con placebo, 13 pacientes (5.6 por 100 años-paciente) tratados con LUPKYNIS 23.7 mg y 0 pacientes (0 por 100 años-paciente) tratados con 39.5 mg de voclosporina dos veces al día. Las reacciones adversas renales graves más frecuentes fueron lesión renal aguda e insuficiencia renal.

En la extensión del estudio 1, se notificó una disminución de la TFG en 5 pacientes (2.8 por 100 años-paciente) tratados con placebo y 12 pacientes (6.1 por 100 años-paciente) tratados con LUPKYNIS 23.7 mg. Se notificaron eventos adversos renales y urinarios en 10 pacientes (5.7 por 100 años-paciente) tratados con placebo y 21 pacientes (10.7 por 100 años-paciente) tratados con LUPKYNIS. Se notificaron eventos adversos renales y urinarios graves en 5 pacientes (2.8 por 100 años-paciente) tratados con placebo y 2 pacientes (0.9 por 100 años-paciente) tratados con LUPKYNIS, que incluyeron nefritis lúpica en ambos grupos de tratamiento.

## *Presión arterial alta*

En los conjuntos de datos integrados del estudio 1 y el estudio 2, se notificó presión arterial alta en 23 pacientes (10.3 por 100 años-paciente) tratados con placebo, 51 pacientes (25.2 por 100 años-paciente) tratados con LUPKYNIS 23.7 mg y 16 pacientes (26.0 por 100 años-paciente) tratados con voclosporina 39.5 mg dos veces al día.

Se notificó presión arterial alta grave en 1 paciente (0.4 por 100 años-paciente) tratado con placebo, 5 pacientes (2.1 por 100 años-paciente) tratados con LUPKYNIS 23.7 mg y 2 pacientes (2.8 por 100 años-paciente) tratados con 39.5 mg de voclosporina dos veces al día.

En la extensión del estudio 1, se notificó presión arterial alta en 7 pacientes (4.0 por 100 años-paciente) tratados con placebo y 10 pacientes (4.9 por 100 años-paciente) tratados con LUPKYNIS 23.7 mg.

### *Neurotoxicidad*

En los conjuntos de datos integrados del estudio 1 y el estudio 2, se notificaron trastornos del sistema nervioso en 44 pacientes (21.6 por 100 años-paciente) tratados con placebo, 74 pacientes (38.9 por 100 años-paciente) tratados con LUPKYNIS 23.7 mg y 24 pacientes (42.5 por 100 años-paciente) tratados con voclosporina 39.5 mg dos veces al día. Las reacciones adversas neurológicas más frecuentes fueron dolor de cabeza, temblor, mareos, neuralgia postherpética, migraña, parestesia, hipoestesia, convulsiones, cefalea tensional y trastornos de la atención.

Se notificaron trastornos graves del sistema nervioso en 2 pacientes (0.9 por 100 años-paciente) tratados con placebo, 9 pacientes (3.9 por 100 años-paciente) tratados con LUPKYNIS 23.7 mg y 3 pacientes (4.3 por 100 años-paciente) tratados con 39.5 mg de voclosporina dos veces al día. Las reacciones adversas neurológicas graves más frecuentes fueron dolor de cabeza, migraña, convulsiones y síndrome de encefalopatía reversible posterior.

En la extensión del estudio 1, se notificaron trastornos del sistema nervioso (incluido dolor de cabeza) en 8 pacientes (4.7 por 100 años-paciente) tratados con placebo y 14 pacientes (7.3 por 100 años-paciente) tratados con LUPKYNIS 23.7 mg.

### *Neoplasia maligna*

En los conjuntos de datos integrados del estudio 1 y el estudio 2, se notificaron neoplasias malignas en 0 pacientes (0 por 100 años-paciente) tratados con placebo, 4 pacientes (1.7 por 100 años-paciente) tratados con LUPKYNIS 23.7 mg y 0 pacientes (0 por 100 años-paciente) tratados con voclosporina 39.5 mg dos veces al día. Estos consistieron en casos únicos de carcinoma cervicouterino en estadio 0, neoplasia cutánea, pioderma gangrenosa y extirpación del tumor mamario.

En la extensión del estudio 1, no hubo informes de neoplasias malignas en ninguno de los grupos de tratamiento.

### *Hiperpotasemia*

En los conjuntos de datos integrados del estudio 1 y el estudio 2, se notificó hiperpotasemia en 2 pacientes (0.8 por 100 años-paciente) tratados con placebo, 5 pacientes (2.1 por 100 años-paciente) tratados con LUPKYNIS 23.7 mg y 1 paciente (1.4 por 100 años-paciente) tratados con voclosporina 39.5 mg dos veces al día.

En la extensión del estudio 1, se notificó hiperpotasemia en 0 pacientes tratados con placebo y 1 paciente (0.5 por 100 años-paciente) tratado con LUPKYNIS 23.7 mg.

### *Prolongación del intervalo QT*

En los conjuntos de datos integrados del estudio 1 y el estudio 2, se notificó prolongación del intervalo QT en 0 pacientes (0 por 100 años-paciente) tratados con placebo, 2 pacientes (0.9 por 100 años-paciente) tratados con LUPKYNIS 23.7 mg y 1 paciente (1.4 por 100 años-paciente) tratado con voclosporina 39.5 mg dos veces al día.

En la extensión del estudio 1, ningún paciente tratado con LUPKYNIS 23.7 mg notificó prolongación del intervalo QT.

## 6.2 Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de LUPKYNIS. Debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento:

- Reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia y angioedema [consulte [Advertencias y precauciones \(5.8\)](#)]
- Náuseas, vómitos

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### 7.1 Efecto de otros medicamentos sobre LUPKYNIS

#### Inhibidores potentes y moderados del CYP3A4

La voclosporina es un sustrato sensible de CYP3A4. La administración concomitante con inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 aumenta la exposición a voclosporina [consulte [Farmacología clínica \(12.3\)](#)], lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas de LUPKYNIS.

La administración concomitante de LUPKYNIS con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina) está contraindicada [consulte [Contraindicaciones \(4\)](#)]. Reduce la dosis de LUPKYNIS cuando se administra de forma conjunta con inhibidores moderados del CYP3A4 (p. ej., verapamilo, fluconazol, diltiazem) [consulte [Dosis y administración \(2.5\)](#)]. Evite alimentos o bebidas que contengan pomelo cuando tome LUPKYNIS.

#### Inductores potentes y moderados del CYP3A4

La voclosporina es un sustrato sensible de CYP3A4. La administración concomitante con inductores potentes o moderados del CYP3A4 reduce la exposición a voclosporina [consulte [Farmacología clínica \(12.3\)](#)], lo que puede reducir la eficacia de LUPKYNIS. Evite la administración concomitante de LUPKYNIS con inductores potentes o moderados de CYP3A4.

### 7.2 Efecto de LUPKYNIS sobre otros medicamentos

#### Ciertos sustratos de P-gp

La voclosporina es un inhibidor de P-gp. La administración concomitante de voclosporina aumenta la exposición de sustratos de P-gp [consulte [Farmacología clínica \(12.3\)](#)], lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas de estos sustratos. Para determinados sustratos de la P-gp con un margen terapéutico estrecho, reduzca la dosis del sustrato según se recomienda en su información de prescripción, si es necesario.

#### Sustratos de OATP1B1

La voclosporina es un inhibidor de los transportadores OATP1B1 y OATP1B3. En un estudio clínico, la administración concomitante de una dosis única de 40 mg de simvastatina con 23.7 mg de voclosporina dos veces al día aumentó el  $C_{\text{máx}}$  y el AUC del metabolito activo ácido de simvastatina (un sustrato de OATP1B1) en 3.1 veces y 1.8 veces, respectivamente [consulte [Farmacología clínica \(12.3\)](#)]. Monitoree los eventos adversos como la miopatía y la rabdomiolisis cuando los sustratos de OATP1B1/OATP1B3 (p. ej., simvastatina, atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina, pitavastatina, fluvastatina) se utilicen de manera concomitante con LUPKYNIS y reduzca la dosis de estos sustratos según lo recomendado en la información de prescripción correspondiente.

Por ejemplo, al tomar LUPKYNIS con simvastatina, limite la dosis de simvastatina a 20 mg diarios o 40 mg diarios para los pacientes que hayan tolerado previamente simvastatina 80 mg diarios durante al menos un año sin signos de toxicidad muscular.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Resumen de riesgos

Evitar el uso de LUPKYNIS en mujeres embarazadas debido al contenido en alcohol de la formulación del medicamento. Los datos disponibles sobre el uso de LUPKYNIS en pacientes embarazadas son insuficientes para determinar si existe un riesgo asociado al medicamento de anomalías congénitas importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con el lupus eritematoso sistémico (LES) (*consulte Consideraciones clínicas*).

LUPKYNIS se puede utilizar en combinación con un régimen de terapia inmunosupresora de base que incluya MMF. El MMF utilizado en mujeres embarazadas y hombres cuyas parejas femeninas están embarazadas puede causar daño fetal (defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo). Consulte la información de prescripción de MMF para obtener más información sobre su uso durante el embarazo.

En los estudios de reproducción realizados en animales, la administración oral de voclosporina o de una mezcla 50:50 de voclosporina y su cis-isómero fue embriocida y fetocida en ratas y conejos a dosis equivalentes a 15 y 1 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 23.7 mg dos veces al día, según la exposición al fármaco medida por el área bajo la curva (Area Under the Curve, AUC). No hubo malformaciones ni variaciones fetales relacionadas con el tratamiento. Se produjeron hallazgos adicionales de reducción del peso corporal fetal y placentario en conejos de 0.1 a 0.3 veces la DMRH y en ratas con exposiciones más altas al medicamento. La voclosporina se trasladó a través de la placenta en ratas preñadas. En el caso de las ratas, pero no en todas las dosis en conejos, estos efectos se asociaron a toxicidad materna que consistía en reducciones en el aumento de peso corporal. La distocia fue evidente en un estudio pre y posnatal en ratas, pero no hubo efectos de la voclosporina sobre el crecimiento y el desarrollo posnatal (*consulte Datos*).

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de base de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

#### Consideraciones clínicas

##### *Riesgo materno o embrionario/fetal asociado a la enfermedad*

Las mujeres embarazadas con lupus eritematoso sistémico (LES) presentan un mayor riesgo de resultados adversos en el embarazo, incluidos el empeoramiento de la enfermedad subyacente, el parto prematuro, el aborto espontáneo y la restricción del crecimiento intrauterino. Los NL maternos aumentan el riesgo de presión arterial alta y preeclampsia/eclampsia. El paso de autoanticuerpos maternos a través de la placenta puede provocar resultados adversos neonatales, incluido lupus neonatal y bloqueo cardíaco congénito.

### *Reacciones adversas fetales/neonatales*

La formulación de LUPKYNIS contiene alcohol (21.6 mg de etanol deshidratado por cápsula para una dosis diaria total de 129.4 mg/día). Estudios publicados han demostrado que el alcohol se asocia a daños fetales, incluidas anomalías del sistema nervioso central, trastornos conductuales y deterioro del desarrollo intelectual. No existe un nivel seguro de exposición al alcohol durante el embarazo; por lo tanto, evite el uso de LUPKYNIS en mujeres embarazadas.

### Datos

#### *Datos en animales*

La voclosporina (del 90 al 95 % de transisómero) es el ingrediente activo de LUPKYNIS. Los estudios reproductivos en animales se realizaron principalmente con una mezcla de voclosporina 50:50 aproximada y su isómero cis. Se demostró la similitud de los efectos de toxicidad de la mezcla 50:50 y la voclosporina en estudios comparativos de toxicidad con ratas adultas. No se detectó interconversión entre los isómeros cis y trans con estudios in vitro o in vivo.

En un estudio de desarrollo embriofetal, se administró dosis a ratas preñadas por vía oral, durante el periodo de organogénesis de los días de gestación 6 a 17, con la mezcla 50:50 de voclosporina y su isómero cis, el tamaño de la camada se redujo debido a un aumento de las resorciones fetales y las muertes a exposiciones al medicamento aproximadamente 15 veces la DMRH (según una AUC con una dosis oral materna de 25 mg/kg/día). Los fetos supervivientes presentaron una reducción del peso placentario y un peso fetal ligeramente reducido. No hubo malformaciones fetales relacionadas con el tratamiento ni variaciones con dosis de hasta 15 veces la DMRH, aunque se observaron reducciones en los lugares de osificación en los huesos metatarsianos. Esta dosis se asoció con toxicidad materna en función de la disminución en el aumento del peso corporal. La dosis sin efecto para los efectos tanto fetales como maternos se produjo con una exposición al medicamento aproximadamente 7 veces la DMRH (según el AUC con una dosis oral materna de 10 mg/kg/día).

Se realizaron dos estudios de desarrollo embriofetal en conejas preñadas que recibieron la mezcla 50:50 de voclosporina y su isómero cis o voclosporina durante el periodo de organogénesis desde los días de gestación 6 a 18. El tamaño de la camada se redujo debido al aumento de las resorciones fetales y las muertes con una mezcla 50:50 a exposiciones al medicamento aproximadamente la DMRH (según el AUC con una dosis oral materna de 20 mg/kg/día). Se observó un aumento de las resorciones con voclosporina a 0.1 veces la DMRH (según el AUC con una dosis materna de 20 mg/kg/día); sin embargo, el tamaño de la camada no se vio afectado de forma significativa. Se observaron disminuciones en el peso placentario y en el peso corporal fetal con la mezcla 50:50 a dosis de 0.3 veces la MRHD y superiores (según el AUC con dosis orales maternas de 10 mg/kg/día y superiores). Se observaron disminuciones en el peso corporal fetal con voclosporina a dosis de 0.1 veces la MRHD y superiores (según el AUC con dosis orales maternas de 5 mg/kg/día y superiores). No hubo malformaciones ni variaciones relacionadas con el tratamiento. Ambos estudios mostraron reducciones en los sitios de osificación en los huesos metacarpianos con la mezcla 50:50 en dosis 2 veces superiores a la DMRH, y en las esternebras y el cuerpo hioideo o sus arcos con voclosporina en dosis iguales o superiores a 0.1 veces la DMRH. La alta dosis de 20 mg/kg/día de la mezcla 50:50 de voclosporina se asoció a toxicidad materna basada en la disminución del aumento de peso corporal. Estos estudios en conejos indicaron que la toxicidad de la mezcla 50:50 de voclosporina y su isómero cis y voclosporina era cualitativamente similar; sin embargo, la voclosporina fue más potente que la mezcla 50:50, lo que concuerda con su potencia farmacológica. La dosis sin efecto para los efectos fetales de la voclosporina se produjo a una exposición al medicamento de aproximadamente 0.01 veces la DMRH (según el AUC con una dosis oral materna de 1 mg/kg/día).

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal, las ratas recibieron dosis desde el día 7 de gestación hasta el día 20 de lactancia con una mezcla 50:50 de voclosporina y su isómero cis. La distocia (parto retardado) se produjo a una dosis 12 veces la DMRH (según el AUC con una dosis oral materna de 25 mg/kg/día) que dio lugar a reducciones del número medio de crías totales administradas y de crías supervivientes por camada. Esta dosis se asoció con toxicidad materna en función de la disminución en el aumento del peso corporal. No se observaron efectos adversos en las hembras ni en sus crías a dosis 3 veces superiores a la DMRH y menores (según el AUC con una dosis oral materna de 10 mg/kg/día). No hubo efectos sobre el desarrollo físico y conductual, ni sobre el rendimiento reproductivo de las crías de sexo masculino o femenino. La dosis sin efecto para el parto y la supervivencia de las crías fue de 10 mg/kg/día.

## 8.2 Lactancia

### Resumen de riesgos

Los datos de humanos disponibles procedentes de un estudio clínico sobre lactancia detectaron pequeñas cantidades de voclosporina en la leche materna. Después de una dosis única para los sujetos lactantes, se estimó que un bebé completamente lactante recibiría una dosis diaria de 0.00675 mg/kg y una dosis relativa para el bebé del 1.4 %, la dosis materna ajustada al peso. No se espera ningún cambio para la exposición infantil en equilibrio estacionario con la administración materna dos veces al día (*consulte Datos*). Los datos disponibles del estudio clínico y de la literatura científica publicada son insuficientes para determinar los efectos de LUPKYNIS en el lactante o en la producción de leche. Se deben tener en cuenta los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna, junto con la necesidad clínica de la madre de recibir LUPKYNIS y cualquier posible efecto adverso que LUPKYNIS o la afección médica de la madre puedan tener en el lactante alimentado con leche materna.

### Datos

Después de una dosis única de 23.7 mg de voclosporina en sujetos sanos lactantes, se excretó una media de 0.00472 mg de voclosporina en la leche materna. Los datos mostraron que la relación de exposición de la leche de voclosporina a la sangre materna estaba en el rango de 0.42 a 0.95. Basándose en la ingesta de leche materna de 200 ml/kg/día, la dosis de voclosporina estimada más alta ingerida por el bebé completamente amamantado fue del 1.4 % de la dosis materna ajustada al peso, lo que equivale a la dosis infantil estimada de 0.00675 mg/kg/día. En equilibrio estacionario tras un régimen de administración de dosis materna dos veces al día, se espera que el porcentaje de dosis de voclosporina presente en la leche materna sea similar al de la dosis única materna.

## 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductora

LUPKYNIS se puede utilizar en combinación con un régimen de terapia inmunosupresora de base que incluya MMF. Si LUPKYNIS se administra con MMF, la información sobre MMF en relación con las pruebas para la detección del embarazo, la anticoncepción y la infertilidad también se aplica a este régimen combinado. Consulte la información de prescripción de MMF para obtener más información.

## 8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de LUPKYNIS en pacientes pediátricos.

## 8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de LUPKYNIS no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica notificada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, generalmente empezando por el extremo inferior del intervalo de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otra terapia farmacológica.

## 8.6 Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de LUPKYNIS en pacientes con una TFGe inicial  $\leq 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , a menos que el beneficio supere el riesgo. Si se utiliza en pacientes con insuficiencia renal grave al inicio, LUPKYNIS debe utilizarse a una dosis reducida [[consulte Dosis y administración \(2.4\)](#)]. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada al inicio [[consulte Farmacología clínica \(12.3\)](#)]. Monitoree estrechamente la TFGe.

Después de iniciar el tratamiento, deben realizarse ajustes de la dosis en función de la TFGe [[consulte Dosis y administración \(2.3\)](#)].

## 8.7 Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (Child-Pugh A y Child-Pugh B), reducir la dosis de LUPKYNIS [[consulte Dosis y administración \(2.4\)](#)]. Evitar LUPKYNIS en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) [[consulte Farmacología clínica \(12.3\)](#)].

## 10 SOBREDOSIS

Se han notificado casos de sobredosis accidental con LUPKYNIS; los síntomas pueden incluir temblor, dolor de cabeza, náuseas y vómitos, infecciones, taquicardia, urticaria, letargo y aumento de los niveles de nitrógeno ureico en sangre, creatinina sérica y alanina aminotransferasa.

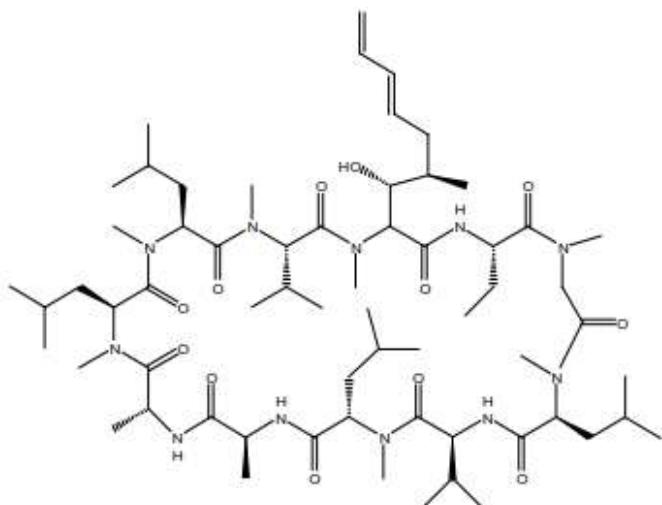
No se dispone de ningún antídoto específico para la terapia con LUPKYNIS. Si se produce una sobredosis, deben realizarse medidas complementarias generales y tratamiento sintomático, incluida la discontinuación del tratamiento con LUPKYNIS y la evaluación de los niveles de nitrógeno ureico en sangre, creatinina sérica, TFGe y alanina aminotransferasa.

Considere ponerse en contacto con un centro toxicológico (1-800-222-1222) o toxicólogo médico para obtener asesoramiento y revisar las recomendaciones de gestión de sobredosis.

## 11 DESCRIPCIÓN

Las cápsulas de LUPKYNIS (voclosporina), un inmunosupresor inhibidor de la calcineurina, están disponibles para su administración en forma de cápsulas blandas de gelatina que contienen 7.9 mg de voclosporina por cápsula. Los ingredientes inactivos incluyen alcohol, vitamina E, succinato de polietilenglicol (NF), polisorbato 40 (NF), triglicéridos de cadena media (NF), gelatina, sorbitol, glicerina, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio y agua.

La voclosporina (del 90 al 95 % de *trans*-isómero) es el ingrediente activo de LUPKYNIS. Desde el punto de vista químico, la voclosporina se denomina: Ciclo{{(6E)-(2S,3R,4R)-3-hidroxi-4-metil-2-(metilamino)-6,8-nonadienoil} -L-2-aminobutiril-N-metil-glicil-N-metil-L-leucil-L-valil-N-metil-L-leucil-L-alanil-D-alanil-N-metil-L-leucil-N-metil-L-leucil-N-metil-L-valil}. La estructura química de la voclosporina es:



La voclosporina tiene una fórmula empírica de C<sub>63</sub>H<sub>111</sub>N<sub>11</sub>O<sub>12</sub> y un peso molecular de 1214.6 g/mol. Aparece como materia sólida de color blanco a blanquecino. A temperatura ambiente, la voclosporina es completamente soluble en acetona, acetonitrilo, etanol y metanol, y prácticamente insoluble en heptanos (USP). La voclosporina es prácticamente insoluble (menos de 0.1 g/l a 20°C) en agua y se funde por encima de 144°C con descomposición.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

LUPKYNIS es un inmunosupresor inhibidor de la calcineurina. No se ha establecido completamente el mecanismo de supresión de la calcineurina por parte de la voclosporina. La activación de los linfocitos implica un aumento de las concentraciones de calcio intracelular que se unen al sitio regulador de la calcineurina y activan la subunidad catalítica de unión a la calmodulina y, a través de la desfosforilación, activa el factor de transcripción, factor nuclear del citoplasmático activado de linfocitos T (NFATc). La actividad inmunosupresora provoca la inhibición de la proliferación de linfocitos, la producción de citocinas de linfocitos T y la expresión de antígenos de superficie de activación de linfocitos T.

Los estudios en modelos animales también respaldan un papel no inmunológico de la inhibición de la calcineurina en la función renal para estabilizar el citoesqueleto de actina y las fibras de estrés en los podocitos, lo que conduce a un aumento de la integridad de los podocitos en los glomérulos.

## 12.2 Farmacodinámica

### Inhibición de la calcineurina

La inhibición de la calcineurina dependiente de la concentración, medida como el porcentaje máximo de inhibición de la calcineurina, se observó después de la administración oral de voclosporina dos veces al día en voluntarios sanos. Hay poco o ningún retraso entre el tiempo hasta la concentración máxima del medicamento y el tiempo hasta la inhibición máxima de la calcineurina. La voclosporina inhibe la calcineurina de forma dependiente de la dosis hasta una dosis máxima de 1.0 mg/kg.

### Electrofisiología cardíaca

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo y tratamiento activo (moxifloxacina 400 mg), de dosis única con diseño de estudio paralelo, se detectó un efecto de prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis con LUPKYNIS en la determinación de dosis de 0.5 a 4.5 mg/kg (hasta 9 veces la cobertura de la exposición terapéutica). Se observó un efecto de prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis con un tiempo hasta el aumento máximo del intervalo QTc que se produjo 4 a 6 horas después de la dosis en diferentes niveles de dosis. Los cambios medios máximos ajustados por placebo del QTcF con respecto al inicio después de la dosis de 0.5 mg/kg, 1.5 mg/kg, 3.0 mg/kg y 4.5 mg/kg de LUPKYNIS fueron de 6.4 ms, 17.5 ms, 25.7 ms y 34.6 ms, respectivamente.

En un estudio separado, aleatorizado, controlado con placebo y cruzado en 31 sujetos sanos, se observó una ausencia de grandes aumentos medios (es decir, >20 ms) después de 7 días de tratamiento con LUPKYNIS a 0.3, 0.5 y 1.5 mg/kg dos veces al día (aproximadamente 6 veces la cobertura de la exposición terapéutica).

Se desconoce el mecanismo del efecto de prolongación del intervalo QT observado en los estudios de dosis única y dosis múltiples.

## 12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de la voclosporina en sangre entera aumenta de forma más que proporcional a la dosis en el intervalo terapéutico. Con un régimen de administración de dosis de dos veces al día, la voclosporina alcanza el estado estable después de 6 días y la acumulación es de aproximadamente el doble.

### Absorción

La mediana del  $T_{máx}$  de la voclosporina es de 1.5 horas (de 1 a 4 horas) cuando se administra con el estómago vacío.

### Efecto de los alimentos

La administración concomitante de voclosporina con alimentos disminuyó tanto la tasa como el alcance de la absorción: con las comidas bajas o altas en grasas, el  $C_{máx}$  y el AUC de voclosporina se redujeron en un 29 % a 53 % y entre un 15 % y un 25 %, respectivamente.

### Distribución

El volumen de distribución aparente ( $V_{ss}/F$ ) de la voclosporina es de 2,154 l.

La unión a proteínas de la voclosporina es del 97 %. La voclosporina se divide ampliamente en eritrocitos y la distribución entre la sangre entera y el plasma depende de la concentración y la temperatura.

## Eliminación

La depuración aparente media en estado estable ( $CL_{ss}/F$ ) de la voclosporina es de 63.6 l/h, y la semivida terminal media ( $t_{1/2}$ ) es de aproximadamente 30 horas (24.9 a 36.5 horas).

## *Metabolismo*

La voclosporina es metabolizada predominantemente por CYP3A4. La voclosporina es el principal componente circulante y la actividad farmacológica se atribuye principalmente a la molécula original. Un metabolito importante en la sangre entera humana representó el 16.7 % de la exposición total y es unas 8 veces menos potente que la molécula original.

## *Excreción*

Tras la administración oral única de 70 mg de voclosporina radiomarcada, el 92.7 % de la radioactividad se recuperó en las heces (incluido el 5 % como voclosporina inalterada) y el 2.1 % se recuperó en la orina (incluido el 0.25 % como voclosporina inalterada).

## Poblaciones específicas

No hubo diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la voclosporina según la edad (de 18 a 66 años), el sexo, la raza (caucásica, negra, asiática, otra) o el peso corporal (de 37 a 133 kg).

### *Pacientes con insuficiencia renal*

La  $C_{máx}$ . y el AUC de la voclosporina fueron similares en los voluntarios con insuficiencia renal leve ( $CL_{Cr}$  de 60 a 89 ml/min estimado mediante Cockcroft-Gault) y moderada ( $CL_{Cr}$  de 30 a 59 ml/min) en comparación con los voluntarios con función renal normal ( $CL_{Cr} \geq 90$  ml/min). El  $C_{máx}$  y el AUC aumentaron 1.5 y 1.7 veces, respectivamente, en voluntarios con insuficiencia renal grave ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min). Se desconoce el efecto de la enfermedad renal terminal (ERT) con o sin hemodiálisis sobre la farmacocinética de la voclosporina.

### *Pacientes con insuficiencia hepática*

El  $C_{máx}$  y el AUC de la voclosporina aumentaron aproximadamente de 1.5 a 2.0 veces en los voluntarios con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B). Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) sobre la farmacocinética de la voclosporina.

## Estudios de interacción farmacológica

### *Efecto de otros medicamentos sobre LUPKYNIS*

El efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la exposición a voclosporina se muestra en Tabla 2.

**Tabla 2: Cambio en la farmacocinética de la voclosporina en presencia de medicamentos coadministrados**

Medicamento coadministrado	Régimen de dosis del medicamento coadministrado	Proporción (intervalo de confianza [IC] del 90 %) <sup>1</sup>	
		C <sub>máx.</sub>	AUC
Ketoconazol (inhibidor potente de CYP3A4)	400 mg QD durante 9 días	6.45 (5.02, 8.29)	18.55 (15.89, 21.65)
Verapamilo (CYP3A4 moderado e inhibidor potente de P-gp)	80 mg TID durante 10 días	2.08 (1.89, 2.28)	2.71 (2.56, 2.87)
Rifampicina (inductor potente de CYP3A4)	600 mg QD durante 10 días	0.32 (0.28, 0.37)	0.13 (0.11, 0.15)

Notas: CI = intervalo de confianza; CYP = citocromo P450; P-gp = glicoproteína P; QD = una vez al día; TID = cada 8 horas.

<sup>1</sup> Las proporciones de C<sub>máx.</sub> y AUC comparan la administración concomitante del medicamento con voclosporina frente a la administración de voclosporina en monoterapia.

- *Inhibidores moderados del CYP3A*: Se prevé que la administración concomitante de dosis múltiples de fluconazol o diltiazem aumente la voclosporina C<sub>máx</sub> y el AUC<sub>0 a 12</sub> aproximadamente 2 y 3 veces, respectivamente.
- *Inhibidores débiles de CYP3A*: Se prevé que la administración concomitante de dosis múltiples de fluvoxamina y cimetidina tenga efectos mínimos sobre la voclosporina C<sub>máx</sub> y el AUC<sub>0 a 12</sub>.
- *Inductores moderados del CYP3A*: Se prevé que la administración concomitante de dosis múltiples de efavirenz disminuya la concentración de voclosporina C<sub>máx</sub> y AUC<sub>0 a 12</sub> en un 61 % y un 70 %, respectivamente.

In vitro, la voclosporina no es un sustrato de la proteína de resistencia del cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP) ni de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos OATP1B1 y OATP1B3.

#### *Efecto de LUPKYNIS sobre otros medicamentos*

La voclosporina se estudió en una terapia de base que incluía MMF. La voclosporina 23.7 mg dos veces al día en pacientes con LES (con o sin NL) no tuvo ningún efecto sobre la exposición al ácido micofenólico (AMF). Además, los estudios clínicos indican que la voclosporina es un inhibidor débil de P-gp y no tiene efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética del sustrato sensible de CYP3A4 midazolam. Sin embargo, la voclosporina aumentó la exposición sistémica al sustrato de OATP1B1, simvastatina, y al ácido de simvastatina. El resumen de los resultados de los estudios clínicos que evaluaron el efecto de la voclosporina sobre otros medicamentos se proporciona en la Tabla 3.

**Tabla 3: Cambio en la farmacocinética de los medicamentos administrados de forma conjunta en presencia de voclosporina**

Medicamento coadministrado	Pauta de dosis múltiples de voclosporina	Proporción (intervalo de confianza [IC] del 90 %) <sup>1</sup>	
		C <sub>máx.</sub>	AUC
MMF <sup>2</sup> (inmunodepresor)	23.7 mg dos veces al día	0.94 (0.77, 1.16)	1.09 (0.94, 1.26)
Digoxina (sustrato de P-gp)	0.4 mg/kg dos veces al día	1.51 (1.40, 1.63)	1.25 (1.19, 1.31)
Midazolam (sustrato sensible de CYP3A4)	0.4 mg/kg dos veces al día	0.89 (0.80, 0.99)	1.02 (0.93, 1.12)
Ácido de simvastatina (sustrato de OATP1B1) <sup>3</sup>	23.7 mg dos veces al día	3.10 (2.58, 3.73)	1.84 (1.53, 2.20)

Notas: BID = dos veces al día; CI = intervalo de confianza; CYP = citocromo P450; MMF = micofenolato de mofetilo; P-gp = glucoproteína P.

<sup>1</sup> Las proporciones de C<sub>máx</sub> y AUC comparan la administración concomitante del medicamento con voclosporina frente a la administración del medicamento en monoterapia.

<sup>2</sup> El efecto observado de la voclosporina sobre MPA.

<sup>3</sup> La administración concomitante de voclosporina con simvastatina aumentó el C<sub>máx</sub> del medicamento original simvastatina en 1.6 veces, pero no cambió el AUC de simvastatina

Según estudios in vitro, la voclosporina no inhibe BCRP, CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ni induce CYP1A2, 2B6, 3A4. La voclosporina es un inhibidor de OATP1B1 y OATP1B3.

## 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

En un estudio de carcinogenicidad en ratones de 2 años de duración, la administración de voclosporina a dosis orales de 3, 10 o 30 mg/kg/día dio lugar a un aumento de la incidencia de linfoma maligno en mujeres con dosis altas (7.5 veces la DMRH según el AUC) y una tendencia de respuesta a la dosis de aumento del linfoma maligno en hombres. El linfoma maligno se consideró relacionado con el medicamento en ratones. En un estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años de duración, la administración oral de voclosporina a dosis de hasta 1.25 mg/kg/día en machos y 2.5 mg/kg/día en hembras (dosis que provocan exposiciones al medicamento aproximadamente similares en ratas) no produjo aumentos estadísticamente significativos de las incidencias tumorales.

En un estudio de toxicología oral de 39 semanas con monos, se produjeron linfomas malignos a una dosis de 150 mg/kg/día (aproximadamente 4 y 7 veces la DMRH según el AUC para animales macho y hembra, respectivamente). [A esta dosis, los monos experimentaron niveles altos de inmunosupresión, según lo indicado por los niveles máximos de inhibición de la calcineurina (E<sub>máx</sub>) superiores al 80 %.]

La voclosporina no fue mutagénica ni clastogénica en una batería estándar de estudios de toxicidad genética que incluyeron el análisis de mutación inversa bacteriana in vitro, el análisis de aberración cromosómica de células de ovario de hámster chino in vitro y el análisis de micronúcleos en ratas in vivo.

La voclosporina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad a dosis de hasta 25 mg/kg/día en ratas macho y hembra (DMRH 16 y 9 veces más según el AUC, respectivamente).

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La seguridad y eficacia de LUPKYNIS se investigaron en el estudio 1 (NCT03021499), un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 52 semanas de duración en pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y con la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal (International Society of Nephrology, ISN/Renal Pathology Society, RPS) con NL activo de clase III o IV (solo o en combinación con NL de clase V) o NL de clase V. Los pacientes con NL de clase III o IV (solos o en combinación con NL de clase V) debían tener una relación proteína/creatinina en orina (UPCR)  $\geq 1.5$  mg/mg; los pacientes con NL de clase V debían tener una UPCR  $\geq 2$  mg/mg.

Se aleatorizó a un total de 357 pacientes con NL en una proporción 1:1 para recibir LUPKYNIS 23.7 mg dos veces al día o placebo.

Los pacientes de ambos grupos recibieron tratamiento de base con MMF y corticoesteroides de la siguiente manera:

- MMF oral a una dosis objetivo de 2 g/día (1 g dos veces al día). (Los pacientes que aún no estaban recibiendo MMF comenzaron con 500 mg de MMF dos veces al día con un incremento a MMF 1 g dos veces al día después de la primera semana). Se permitieron aumentos de la dosis de hasta 3 g/día.
- Metilprednisolona intravenosa (i.v.) los días 1 y 2 a una dosis de 500 mg/día (peso corporal  $\geq 45$  kg) o 250 mg/día (peso corporal  $<45$  kg), seguida de una reducción gradual de los corticoesteroides orales [prednisona oral 25 mg/día (peso corporal  $\geq 45$  kg) o 20 mg/día (peso corporal  $<45$  kg); reducción gradual para lograr una dosis objetivo de 2.5 mg/día en la semana 16].

A lo largo del estudio, se prohibió a los pacientes el uso de inmunosupresores (excepto MMF e hidroxicloroquina/cloroquina) y el cambio/comienzo de los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA) o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

Los pacientes con una TFG<sub>e</sub> inicial  $\leq 45$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> no se inscribieron en este estudio.

La dosis se ajustó en función de la TFG<sub>e</sub> y la PA en un protocolo predefinido de ajuste de la dosis. Los ajustes de la dosis deben seguir las recomendaciones de dosis [*consulte Dosis y administración (2.3)*].

La mediana de edad de los pacientes fue de 31 años (rango de 18 a 72). La proporción de mujeres fue del 88 %. Aproximadamente el 36.1 % eran blancos, el 9.5 % eran negros, el 30.5 % eran asiáticos, el 1.1 % eran indios americanos o nativos de Alaska y el 22.7 % eran de raza múltiple u otros. Aproximadamente el 32.5 % eran hispanos o latinos.

La dosis diaria media (desviación estándar) de voclosporina fue de 41.3 ( $\pm 9.7$ ) mg/día. La dosis diaria media (desviación estándar) de MMF fue de 1.9 ( $\pm 0.4$ ) g/día; el 9 % recibió  $>2$ , pero  $\leq 3$  g/día de MMF. La dosis media (desviación estándar) diaria de metilprednisolona i.v. (el día 1 fue de 495 ( $\pm 90$ ) mg/día y el día 2 de 487 ( $\pm 55$ ) mg/día). La media (desviación estándar) de la dosis inicial de corticosteroides orales (día 3) fue de 22.8 ( $\pm 4.8$ ) mg/día; aproximadamente el 81 % recibió  $\leq 2.5$  mg/día de corticosteroides orales en la semana 16.

La distribución por clase de biopsia renal fue de clase III o IV (60.8 %), clase III o IV en combinación con clase V (24.9 %) y clase V (14.3 %). La TFG<sub>e</sub> media (desviación estándar) en el momento de la inclusión fue de 91 ( $\pm 30$ ) ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. La media (desviación estándar) del UPCR en el momento de la inclusión fue de 4.0 ( $\pm 2.5$ ) mg/mg.

El criterio de valoración principal de la eficacia fue la proporción de pacientes que lograron una respuesta renal completa en la semana 52. La respuesta renal completa se definió como sigue (ambos deben cumplirse):

- UPCR de  $\leq 0.5$  mg/mg, y
- TFG<sub>e</sub>  $\geq 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> o ausencia de reducción confirmada desde el inicio en la TFG<sub>e</sub> de  $>20$  % o ningún evento asociado a la TFG<sub>e</sub> relacionado con el tratamiento o con la enfermedad (definido como aumento de la creatinina en sangre, disminución de la depuración renal de creatinina, disminución de la tasa de filtración glomerular, aumento de la creatinina sérica, insuficiencia renal, insuficiencia renal o insuficiencia renal aguda) en el momento de la evaluación.

Para ser considerado paciente con respuesta, este no debe haber recibido más de 10 mg de prednisona durante  $\geq 3$  días consecutivos ni durante  $\geq 7$  días en total durante las semanas 44 a 52. Los pacientes que recibieron medicamento de rescate o se retiraron del estudio se consideraron como no respondedores.

Una mayor proporción de pacientes del grupo de LUPKYNIS que del grupo de placebo logró una respuesta renal completa en la semana 52 (Tabla 4).

**Tabla 4: Respuesta renal completa en la semana 52 (estudio 1)**

	LUPKYNIS (N = 179)	Placebo (N = 178)	Cociente de probabilidades
Criterio de valoración principal			
Respuesta renal completa en la semana 52 [n (%)] <sup>a</sup>	73 (40.8)	40 (22.5)	2.7 (CI del 95 %: 1.6, 4.3); p < 0.001
Componentes del criterio de valoración principal			
UPCR $\leq 0.5$ mg/mg [n (%)]	81 (45.3)	41 (23.0)	3.1 (CI del 95 %: 1.9, 5.0)
TFGe $\geq 60$ ml/min/1.73 m <sup>2</sup> o sin reducción confirmada desde el inicio en la TFG <sub>e</sub> de $>20$ % o sin evento adverso relacionado con el tratamiento o con la enfermedad <sup>b</sup> en el momento de la evaluación [n (%)]	147 (82.1)	135 (75.8)	1.5 (CI del 95 %: 0.8, 2.5)

CI = intervalo de confianza; TFG<sub>e</sub> = tasa de filtración glomerular estimada; UPCR = relación proteína/creatinina en orina.

- Para ser considerado paciente con respuesta, este no debe haber recibido más de 10 mg de prednisona durante  $\geq 3$  días consecutivos ni durante  $\geq 7$  días en total durante las semanas 44 a 52. Los pacientes que recibieron medicamento de rescate, se retiraron del estudio o que de otro modo carecían de datos parciales o completos para el estado de respuesta se consideraron como pacientes sin respuesta.
- Un evento asociado a la TFG<sub>e</sub> relacionado con el tratamiento o la enfermedad se define como aumento de creatinina en sangre, disminución de la depuración renal de creatinina, disminución de la tasa de filtración glomerular, aumento de creatinina sérica, insuficiencia renal o insuficiencia renal aguda.

Una mayor proporción de pacientes del grupo de LUPKYNIS que del grupo de placebo alcanzó una respuesta renal completa en la semana 24 (32.4 % frente a 19.7 %; razón de posibilidades: 2.2; CI del 95 %: 1.3, 3.7). El tiempo hasta el UPCR de  $\leq 0.5$  mg/mg fue más corto en el grupo de LUPKYNIS que en el grupo de placebo (mediana del tiempo de 169 días frente a 372 días; cociente de riesgos instantáneos: 2.0; CI del 95 %: 1.5, 2.7).

Un estudio de extensión de 2 años (NCT03597464) siguió al estudio 1. Después de volver a otorgar el consentimiento, los pacientes siguieron recibiendo el tratamiento aleatorizado enmascarado. Del grupo de LUPKYNIS, 116 pacientes (64.8 %) y del grupo de placebo, 100 pacientes (56.2 %) aceptaron continuar el tratamiento durante un máximo de 2 años más. Más del 52 % de los 357 pacientes completaron el estudio (LUPKYNIS 56.4 %, placebo 47.8 %); el 51.4 % de los pacientes con LUPKYNIS y el 41.0 % de los pacientes con placebo seguían recibiendo el tratamiento del estudio al final del estudio.

Entre los 179 pacientes tratados con LUPKYNIS y los 178 pacientes tratados con placebo que entraron en el estudio 1, se observó que 36 (20.1 %) pacientes tratados con LUPKYNIS y 21 (11.8 %) pacientes tratados con placebo lograron una respuesta renal completa sostenida, donde la consecución de una respuesta renal completa sostenida se definió como la consecución de la respuesta renal en el mes 12 y el mantenimiento de la respuesta renal en cada visita posterior del estudio hasta el mes 36 (el final del estudio de extensión). Treinta y nueve (21.8 %) sujetos tratados con LUPKYNIS y 41 (23.0 %) sujetos tratados con placebo tenían datos ausentes al final del primer año o al final de la extensión de 2 años y, por tanto, tenían un estado desconocido para la respuesta renal completa sostenida.

## 16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENA Y MANIPULA

Las cápsulas de LUPKYNIS (voclosporina) de 7.9 mg son cápsulas ovaladas, rosas/naranjas, impresas en un lado con VCS en tinta blanca, envasadas en blísteres de aluminio formados en frío, que consisten en material laminado de refuerzo y de cobertura que se sellan termo-sellados juntos. Se montan cuatro tiras individuales de 3 x 5 blísteres en una cartera de cartón.

LUPKYNIS está disponible en:

- NDC 75626-001-01: Estuche que contiene 60 cápsulas
- NDC 75626-001-02: Caja con tres estuches (180 cápsulas)

LUPKYNIS se suministra en un envase a prueba de niños para evitar la ingestión involuntaria de medicamentos por parte de los niños.

Conservar a temperatura ambiente controlada de 20 °C a 25 °C (de 68 °F a 77 °F); se permiten oscilaciones de 15 °C a 30 °C (de 59 °F a 86 °F) [Consulte Temperatura ambiente controlada de USP].

No ponga LUPKYNIS en otro recipiente. Conserve las cápsulas en su envase original hasta que esté listo para tomarlas.

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Aconseje al paciente que lea el etiquetado aprobado por la FDA para el paciente (Guía del Medicamento).

### *Administración*

Aconseje a los pacientes que:

- Trague las cápsulas de LUPKYNIS enteras y no abra, triture ni divida las cápsulas de LUPKYNIS.
- Tome LUPKYNIS con el estómago vacío de forma constante, lo más cerca posible de un horario de 12 horas, y con un mínimo de 8 horas entre dosis.

- Si se omite una dosis, tómela lo antes posible en las 4 horas posteriores a la omisión de la dosis. Más allá del intervalo de 4 horas, espere hasta la hora habitual programada para tomar la siguiente dosis habitual. No duplique la siguiente dosis.
- Evite comer pomelo (toronja) ni beber su jugo mientras toma LUPKYNIS.

#### *Desarrollo de linfoma y otras neoplasias malignas*

Informe a los pacientes de que tienen un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias malignas, especialmente de la piel, debido a la inmunosupresión. Aconseje a los pacientes que limiten la exposición a la luz solar y la luz ultravioleta (UV) usando ropa protectora y que utilicen un protector solar con un factor de protección alto [consulte [Recuadro de Advertencia y Advertencias y precauciones \(5.1\)](#)].

#### *Aumento del riesgo de infección*

Informe a los pacientes de que tienen un mayor riesgo de desarrollar una variedad de infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, debido a la inmunosupresión y de ponerse en contacto con su médico si desarrollan algún síntoma de infección como fiebre, sudoración o escalofríos, tos o síntomas similares a los de la gripe, dolores musculares o zonas con calor, rojas o dolorosas en la piel [consulte [Recuadro de Advertencia y Advertencias y precauciones \(5.2\)](#)].

#### *Nefrotoxicidad (aguda o crónica)*

Informe a los pacientes de que LUPKYNIS puede tener efectos tóxicos en el riñón que deben ser supervisados. Aconseje a los pacientes que acudan a todas las visitas y que realicen todos los análisis de sangre solicitados por su equipo médico [consulte [Advertencias y precauciones \(5.3\)](#)].

#### *Presión arterial alta*

Informe a los pacientes de que LUPKYNIS puede causar presión arterial alta que puede requerir tratamiento con terapia antihipertensiva. Aconseje a los pacientes que monitorean la presión arterial [consulte [Advertencias y precauciones \(5.4\)](#)].

#### *Neurotoxicidad*

Informe a los pacientes de que están en riesgo de desarrollar efectos neurológicos adversos, como convulsiones, alteración del estado mental y temblores. Aconseje a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si desarrollan cambios en la visión, delirio o temblores [consulte [Advertencias y precauciones \(5.5\)](#)].

#### *Hiperpotasemia*

Informe a los pacientes de que LUPKYNIS puede causar hiperpotasemia. Puede ser necesario controlar los niveles de potasio, especialmente con el uso concomitante de otros medicamentos que se sabe que causan hiperpotasemia [consulte [Advertencias y precauciones \(5.6\)](#)].

#### *Interacciones farmacológicas*

Aconseje a los pacientes que informen a su proveedor de la salud cuando empiecen o dejen de tomar cualquier medicamento concomitante. Los inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina) están contraindicados con LUPKYNIS y otros medicamentos moduladores de la enzima CYP3A4 pueden alterar la exposición a LUPKYNIS [consulte [Contraindicaciones \(4\)](#) e [Interacciones farmacológicas \(7.1\)](#)].

### *Embarazo*

Informe a las pacientes sobre el riesgo potencial para el feto y evite el uso de LUPKYNIS durante el embarazo. Cuando LUPKYNIS se administra en combinación con MMF, consulte la guía del medicamento de MMF para los pacientes. Aconseje a las mujeres que informen a su proveedor de la salud si están embarazadas o tienen planes de quedar embarazadas [[consulte Uso en determinadas poblaciones \(8.1, 8.3\)](#)].

### *Lactancia*

Aconseje a las pacientes que informen a su proveedor de la salud si están en periodo de lactancia o tienen intención de amamantar mientras toman LUPKYNIS [[consulte Uso en determinadas poblaciones \(8.2\)](#)].

### *Reacciones de hipersensibilidad*

Informe a los pacientes del riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad. Aconseje a los pacientes que dejen de tomar LUPKYNIS y que soliciten atención médica si se producen signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad (como hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta; dificultad para respirar o tragar) [[consulte Advertencia y precauciones \(5.8\)](#)].

### *Inmunizaciones*

Informe a los pacientes de que LUPKYNIS puede interferir en la respuesta habitual a las inmunizaciones y de que deben evitar las vacunas elaboradas a partir de virus vivos [[consulte Advertencias y precauciones \(5.9\)](#)].

Fabricado para:

Aurinia Pharmaceuticals Inc.  
N.º 140, 14315 – 118 Avenue  
Edmonton, AB T5L 4S6  
Canada

Distribuido por:

Aurinia Pharma U.S., Inc.  
77 Upper Rock Circle  
Suite 700  
Rockville, MD 20850  
EE. UU.



Todas las marcas comerciales y los logotipos asociados son propiedad de Aurinia Pharmaceuticals Inc.  
© 2025 Aurinia Pharma U.S., Inc. Todos los derechos reservados.

FPI-0055      Septiembre de 2025