

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG I
PRODUKTRÆSUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tavneos 10 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 10 mg avacopan.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder 245 mg macrogolglycerolhydroxystearat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel

Kapsler med gul krop og lysorange hætte med "CCX168" præget med sort blæk.
En kapsel har en længde på 22 mm og en diameter på 8 mm (størrelse 0).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tavneos i kombination med et rituximab- eller cyclophosphamid-regime er indiceret til behandling af voksne patienter med svær, aktiv granulomatose med polyangiitis (GPA) eller mikroskopisk polyangiitis (MPA) (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal indledes og overvåges af sundhedspersoner med erfaring i diagnosticering og behandling af GPA eller MPA (se pkt. 4.4).

Dosering

Den anbefalede dosis er 30 mg Tavneos (3 hårde kapsler à 10 mg) indtaget oralt to gange dagligt, morgen og aften med indtag af føde.

Tavneos bør administreres i kombination med et rituximab- eller cyclophosphamid-regime, som følger:

- Én intravenøs dosis rituximab om ugen i 4 uger, eller
- intravenøs eller oral cyclophosphamid i 13 eller 14 uger, efterfulgt af oral azathioprin eller mycophenolatmofetil og
- glukokortikoider som klinisk indiceret.

For yderligere oplysninger om doser, samtidig anvendelse af glukokortikoider og data vedrørende virkning og sikkerhed for kombinationerne henvises til pkt. 4.8 og 5.1.

Data fra kliniske studier er begrænset til 52 ugers eksponering, efterfulgt af 8 ugers observation.

Manglende dosis

Hvis en patient glemmer at tage en dosis, skal den glemte dosis indtages så hurtigt som muligt, dog ikke inden for tre timer før den næste planlagte dosis. Inden for disse tre timer må den glemte dosis ikke indtages.

Dosishåndtering

Behandlingen skal genvurderes klinisk og seponeres midlertidigt, hvis:

- alaninaminotransferase (ALT) eller aspartataminotransferase (AST) er mere end 3 gange øvre normalgrænse (ULN).

Behandlingen skal afbrydes midlertidigt, hvis:

- ALT eller AST $> 5 \times \text{ULN}$
- patienten udvikler leukopeni (antallet af hvide blodlegemer $< 2 \times 10^9/l$) eller neutropeni (neutrofiler $< 1 \times 10^9/l$) eller lymfopeni (lymfocytter $< 0,2 \times 10^9/l$)
- patienten har en aktiv, alvorlig infektion (dvs. kræver hospitalsindlæggelse eller længevarende hospitalsindlæggelse).

Behandlingen kan genoptages:

- ved normalisering af værdierne og på grundlag af en vurdering af det individuelle benefit/risk-forhold.

Hvis behandlingen genoptages, skal levertransaminaser og total bilirubin nøje monitoreres.

Permanent afbrydelse af behandlingen skal overvejes, hvis:

- ALT eller AST $> 8 \times \text{ULN}$
- ALT eller AST $> 5 \times \text{ULN}$ i mere end to uger
- ALT eller AST $> 3 \times \text{ULN}$ og total bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ eller international normaliseret ratio (INR) $> 1,5$
- ALT eller AST $> 3 \times \text{ULN}$ og træthed, kvalme, opkastning, smerter eller ømhed i højre øvre kvadrant, feber, udslæt og/eller eosinofili ($> 5\%$)
- en forbindelse mellem avacopan og leverinsufficiens er blevet konstateret.

Særlige populationer

Ældre

Ingen dosisjustering er påkrævet hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Leverinsufficiens

Ingen dosisjustering er påkrævet hos patienter med mild eller moderat leverinsufficiens (se pkt. 5.2).

Avacopan er ikke undersøgt hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh-klasse C) og bør derfor ikke anvendes til disse populationer.

Nyreinsufficiens

Ingen dosisjustering er påkrævet på grundlag af nyrefunktionen (se pkt. 5.2).

Avacopan er ikke undersøgt hos patienter med anti-neutrofilt cytoplasmatisk antistof (ANCA)-associeret vaskulitis med en estimeret glomerulær filtreringshastighed (eGFR) lavere end 15 ml/min/1,73 m², med behov for dialysebehandling eller plasmaferese.

Alvorlig sygdom manifesteret som alveolær blødning

Avacopan er ikke undersøgt hos patienter med svær sygdom manifesteret som alveolær blødning.

Pædiatrisk population

Avacopans sikkerhed og virkning hos unge (i alderen 12–17 år) er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering. Avacopans sikkerhed og virkning hos børn under 12 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Dette lægemiddel er til oral anvendelse.

De hårde kapsler skal indtages med føde. De skal sluges hele med vand og må ikke knuses, tygges eller åbnes.

Patienter i behandling med avacopan skal undgå grapefrugt og grapefrugtjuice (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Levertoksicitet

Alvorlige bivirkninger med forhøjede levertransaminaser med forhøjet total bilirubin er observeret hos patienter i behandling med avacopan i kombination cyclophosphamid (efterfulgt af azathioprin eller mycophenolat) eller rituximab, og trimethoprim og sulfamethoxazol. Der er rapporteret lægemiddelinducerede leverskader og VBDS (*vanishing bile duct syndrome*), herunder tilfælde med døden til følge, efter markedsføring (se pkt. 4.8).

Levertransaminaser og total bilirubin skal kontrolleres, inden behandlingen indledes.

Avacopan skal undgås hos patienter med tegn på leversygdom, f.eks. forhøjet AST, ALT, alkalisk phosphatase (ALP) eller total bilirubin > 3 gange ULN.

Patienter skal overvåges for levertransaminaser og total bilirubin mindst hver 4. uge efter opstart af behandlingen i løbet af de første 6 måneder af behandlingen, og derefter som klinisk indiceret (se pkt. 4.2).

Blod- og immunsystem

Antallet af hvide blodlegemer (WBC) skal kontrolleres, før behandlingen indledes, og patienten skal overvåges som klinisk indiceret som en del af den rutinemæssige opfølgning på patientens underliggende tilstand (se pkt. 4.2).

Behandling med avacopan må ikke startes, hvis WBC er $< 3,5 \times 10^9/l$, eller neutrofiltallet er $< 1,5 \times 10^9/l$, eller lymfocytallet er $< 0,5 \times 10^9/l$.

Patienter, der modtager avacopan, skal instrueres om straks at rapportere ethvert tegn på infektion, uventede blå mærker, blødninger eller andre manifestationer af knoglemarvssvigt.

Alvorlige infektioner

Der er rapporteret om alvorlige infektioner hos patienter i kombinationsbehandling for GPA eller MPA, herunder avacopan i kombination med rituximab eller cyclophosphamid (se pkt. 4.8). Patienterne skal vurderes for alvorlige infektioner.

Avacopan er ikke undersøgt hos patienter med hepatitis B, hepatitis C eller infektioner med humant immundefektvirus (hiv). Før og under behandlingen skal patienterne underrette lægen, hvis de er blevet diagnosticeret med tuberkulose, hepatitis B, hepatitis C eller hiv-infektion. Udvis forsigtighed ved behandling af patienter med tuberkulose, hepatitis B, hepatitis C eller hiv-infektion i anamnesen.

Avacopan mindsker ikke dannelsen af membranattakkomplekset (C5b-9) eller det terminale komplementkompleks (TCC). Ingen tilfælde af *Neisseria meningitidis* er blevet konstateret under det kliniske program for avacopan. Overvåg patienter i behandling for ANCA-associeret vaskulitis i overensstemmelse med standardpraksis for kliniske tegn og symptomer på infektion med *Neisseria*.

Profylakse mod *Pneumocystis jirovecii*-pneumonia

Profylakse mod *Pneumocystis jirovecii*-pneumonia tilrådes hos voksne patienter med GPA eller MPA i behandling med avacopan i overensstemmelse med lokale retningslinjer for klinisk praksis.

Immunisering

Sikkerheden ved immunisering med levende vacciner efter behandling med avacopan er ikke blevet undersøgt.

Administration af vaccinationer skal ske fortrinsvis før behandlingen med avacopan indledes eller under en fase, hvor sygdommen er i ro.

Angioødem

Angioødem er rapporteret hos patienter i behandling med avacopan (se pkt. 4.8).

Patienter skal underrette lægen, hvis de udvikler symptomer såsom hævelser i ansigtet, læberne eller tungen, sammensnøret hals eller åndedrætsbesvær.

Behandlingen med avacopan skal afbrydes i tilfælde af angioødem.

Interaktion med stærke CYP3A4-induktorer

Brug af stærke CYP3A4-enzyminduktorer (f.eks. carbamazepin, enzalutamid, mitotan, phenobarbital, phenytoin, rifampicin og perikon) i kombination med avacopan skal undgås (se pkt. 4.5).

Patienter, der forventes at have behov for langvarig administration af disse aktive stoffer, bør ikke behandles med avacopan.

Hvis kortvarig samtidig administration ikke kan undgås hos en patient, der allerede er i behandling med avacopan, skal patienten overvåges nøje for tilbagevendende sygdomsaktivitet.

Hjertesygdomme

Patienter med GPA eller MPA har risiko for at udvikle hjertesygdomme som f.eks. myokardieinfarkt, hjertesvigt og kardiel vasculitis.

Der er rapporteret alvorlige bivirkninger i form af hjertesygdomme hos patienter, der behandles med avacopan. Et behandlingsregime baseret på kombinationen af cyclophosphamid efterfulgt af azathioprin kan medføre en øget risiko for hjertesygdomme sammenlignet med et regime baseret på kombinationen med rituximab.

Malignitet

Immunmodulerende lægemidler kan øge risikoen for maligniteter. De kliniske data er i øjeblikket begrænsede (se pkt. 5.1).

Indhold af macrogolglycerolhydroxystearat

Dette lægemiddel indeholder macrogolglycerolhydroxystearat. Dette stof kan forårsage "ondt i maven" og diarré.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Avacopan er et substrat for CYP3A4. Samtidig administration af induktorer eller hæmmere af dette enzym kan påvirke farmakokinetikken af avacopan.

Stærke CYP3A4-induktors indvirkning på avacopan

Samtidig administration af avacopan og rifampicin, en stærk CYP3A4-enzyminduktor, resulterede i et fald i arealet under koncentrationstidskurven (AUC) og den maksimale plasmakoncentration (C_{max}) af avacopan på henholdsvis ca. 93 % og 79 %. Da denne interaktion kan resultere i nedsat virkning af avacopan, skal brug af stærke CYP3A4-enzyminduktorer (f.eks. carbamazepin, enzalutamid, mitotan, phenobarbital, phenytoin, rifampicin og perikon) i kombination med avacopan undgås (se pkt. 4.4). Patienter, der forventes at have behov for langvarig administration af disse lægemidler, må ikke behandles med avacopan. Hvis kortvarig samtidig administration ikke kan undgås hos en patient, der allerede er i behandling med avacopan, skal patienten overvåges nøje for enhver tilbagevendende sygdomsaktivitet.

Moderate CYP3A4-induktors indvirkning på avacopan

Udvis forsigtighed ved brug af moderate CYP3A4-induktorer (f.eks. bosentan, efavirenz, etravirin og modafinil), der er ordineret som lægemiddel samtidig med avacopan, og overvej nøje fordele og risici ved avacopan.

Stærke CYP3A4-hæmmers indvirkning på avacopan

Samtidig administration af avacopan og itraconazol, en stærk CYP3A4-enzymhæmmer, resulterede i en stigning i AUC og C_{max} af avacopan på henholdsvis ca. 2,2 og 1,9 gange. Derfor bør stærke CYP3A4-enzymhæmmere (f.eks. boceprevir, clarithromycin, conivaptan, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin og voriconazol) anvendes med forsigtighed hos patienter, der behandles med avacopan. Patienterne skal overvåges for potentiel stigning i bivirkninger på grund af øget eksponering for avacopan.

Grapefrugt og grapefrugtjuice kan øge koncentrationen af avacopan. Derfor skal grapefrugt og grapefrugtjuice undgås hos patienter i behandling med avacopan.

Avacopans indvirkning på andre lægemidler

Avacopan er en moderat CYP3A4-hæmmer *in vivo* og kan øge plasmaeksponeringen for samtidig administration af lægemidler, der er CYP3A4-substrater (f.eks. alfentanil, ciclosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, sirolimus og tacrolimus). Patienterne skal håndteres i henhold til produktresuméet for de samtidigt administrerede lægemidler. Det kan være nødvendigt at reducere dosis eller overvåge for bivirkninger.

I et klinisk forsøg førte samtidig administration af avacopan med simvastatin, et følsomt CYP3A4-substrat, til en stigning i samlet systemisk eksponering (AUC) for simvastatin på 3,5 gange og C_{max} på 3,2 gange. Se produktresuméet for simvastatin for den passende dosisjustering.

Virkning af macrogolglycerolhydroxystearat på følsomme P-glycoprotein (P-gp)-substrater

En klinisk relevant virkning af hjælpestoffet macrogolglycerolhydroxystearat på følsomme P-gp-substrater med relativt lav biotilgængelighed (f.eks. dabigatranetexilat) kan ikke udelukkes. Udvis forsigtighed ved administration af P-gp-substrater med lav biotilgængelighed hos patienter, der behandles med avacopan.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fødedygtige alder/graviditet

Der er ingen data fra administration af avacopan til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Avacopan bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Avacopan er ikke blevet målt i mælk fra diegivende dyr. Dog er avacopan blevet påvist i plasma hos afkom af diegivende dyr uden tilsyneladende virkning på afkommet (se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med avacopan skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af avacopan på fertiliteten hos mennesker. Dyredata indikerer ingen nedsat fertilitet hos hverken hunner eller hanner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tavneos påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

De mest almindelige bivirkninger er kvalme (23,5 %), hovedpine (20,5 %), nedsat antal hvide blodlegemer (18,7 %), infektioner i de øvre luftveje (14,5 %), diarré (15,1 %), opkastning (15,1 %) og nasopharyngitis (15,1 %).

De mest almindelige alvorlige bivirkninger er leverfunktionsforstyrrelser (5,4 %) og pneumoni (4,8 %).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger observeret hos patienter i det pivotale fase 3-studie og efter markedsføring med behandling af ANCA-associeret vaskulitis med avacopan er anført nedenfor i tabel 1, inddelt efter systemorganklasse (SOC) og hyppighed.

Hyppigheden er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $<1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter aftagende alvorlighed.

Tabel 1: Bivirkning

Systemorganklasse	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner i øvre luftveje Nasopharyngitis	Pneumoni Rhinitis Infektion i urinvejene Sinusitis Bronkitis Gastroenteritis Infektioner i de nedre luftveje Cellulitis Herpes Zoster Influenza Oral candidiasis Oral herpes Otitis media		
Blod og lymfesystem		Neutropeni ¹		
Nervesystemet	Hovedpine			
Mave-tarm-kanalen ¹	Kvalme Diarré Opkastning	Mavesmerter lokaliseret til øvre abdomen		
Lever- og galdeveje	Forhøjede leverfunktionstest ^{1, 2}			Lægemiddelinducerede leverskader ¹ , <i>Vanishing bile duct syndrome</i> ¹
Hud og subkutane væv			Angioødem ¹	
Undersøgelser	Nedsat antal hvide blodlegemer ³	Forhøjet blodkreatinfosfokinase ¹		

1 Se pkt. "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger".

2 Forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet total bilirubin i blodet, unormal leverfunktion, forhøjet gammaglutamyltransferase, forhøjet leverenzym, forhøjede transaminaser.

3 Inkluderer leukopeni.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Levertoksicitet

I det pivotale fase 3-studie, hvor 330 patienter blev doseret, oplevede 13,3 % af patienterne i avacopangruppen og 11,6 % af patienterne i prednisongruppen en bivirkning i form af forhøjet leverfunktionstest (LFT).

I avacopangruppen blev øget LFT rapporteret i fase 3-studiet og inkluderede hepatitis (1,2 %), kolestatisk hepatitis (0,6 %), hvoraf én patient rapporterede både hepatitis og kolestatisk hepatitis som en diagnose, hepatocellulær skade (0,6 %) hos én patient diagnosticeret med asymptomatisk hepatitis, cytolyse og anikterisk kolestase uden hepatocellulær insufficiens.

I det pivotale fase 3-studie forekom bivirkninger i form af hepatobiliære sygdomme hyppigere hos patienter i behandling med en kombination af cyclophosphamid efterfulgt af azathioprin (10,2 %) sammenlignet med forsøgspersoner i behandling med en kombination med rituximab (3,7 %).

Behandlingen med studielægemidlet blev midlertidigt indstillet eller seponeret permanent på grund af forhøjet LFT hos 5,4 % af patienterne i avacopangruppen og 3 % af patienterne i prednisongruppen. Alvorlige bivirkninger med forhøjet LFT blev rapporteret hos 5,4 % af patienterne i avacopangruppen og 3,7 % af patienterne i prednisongruppen. Alle alvorlige hepatiske bivirkninger forsvandt ved enten seponering af avacopan og/eller andre potentielt hepatotoksiske lægemidler, herunder trimethoprim og sulfamethoxazol.

Lægemiddelinducerede leverskader og *vanishing bile duct syndrome* (VBDS), er rapporteret efter markedsføring (se pkt. 4.4).

Neutropeni

I det pivotale fase 3-studie blev neutropeni rapporteret hos 4 patienter (2,4 %) i hver behandlingsgruppe. Et enkelt tilfælde af agranulocytose blev rapporteret i både prednison- og avacopangruppen.

Patienten i avacopangruppen fik konstateret central neutropeni ved en knoglemarvsbiopsi. Bivirkningen forsvandt spontant uden yderligere behandling.

Forhøjet kreatinfosfokinase

I det pivotale fase 3-studie oplevede 6 patienter (3,6 %) i avacopangruppen og 1 patient (0,6 %) i prednisongruppen en bivirkning i form af forhøjet kreatinfosfokinase (CPK).

Overfølsomhed med angioødem

I det pivotale fase 3-studie oplevede 2 patienter (1,2 %) i avacopangruppen en bivirkning i form af angioødem. En patient blev hospitalsindlagt i forbindelse med denne bivirkning. Behandlingen med avacopan blev midlertidigt afbrudt, og begge bivirkninger forsvandt uden følgevirkninger. Avacopan blev senere genoptaget hos én patient, og der indtraf ingen yderligere episoder af angioødem.

Gastrointestinale sygdomme

I det pivotale fase 3-studie blev der observeret bivirkninger i form af gastrointestinale sygdomme hos 74,6 % af de patienter, der blev behandlet med avacopan i kombination med cyclophosphamid efterfulgt af azathioprin, sammenlignet med dem, der blev behandlet med en kombination med rituximab (53,3 %).

Særlige populationer

Pædiatrisk population

I alt 3 unge deltog i fase 3-studiet. Én i prednisongruppen og to i avacopangruppen. Der foreligger ingen data for børn under 12 år (se pkt. 5.1).

Ældre patienter

I de kliniske studier var sikkerhedsprofilen ens for patienter ≥ 65 år og voksne patienter < 65 år.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Avacopan blev undersøgt hos raske forsøgspersoner ved en maksimal daglig dosis på 200 mg (administreret som 100 mg to gange dagligt) i 7 dage uden tegn på dosisbegrænsende toksicitet. I tilfælde af en overdosis anbefales det, at patienten overvåges for tegn eller symptomer på bivirkninger og gives passende behandling af symptomer og understøttende pleje.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: komplementinhibitorer, ATC-kode: L04AJ05

Virkningsmekanisme

Avacopan er en selektiv antagonist af den humane komplement 5a-receptor (C5aR1 eller CD88) og hæmmer effektivt interaktionen mellem C5aR1 og anafylaktoksin C5a. Den specifikke og selektive blokade af C5aR1 med avacopan reducerer de proinflammatoriske virkninger af C5a, herunder neutrofil aktivering, migration og adhærens til steder med inflammation i små blodkar, tilbagetrækning af vaskulære endotelceller og permeabiliteten.

Farmakodynamisk virkning

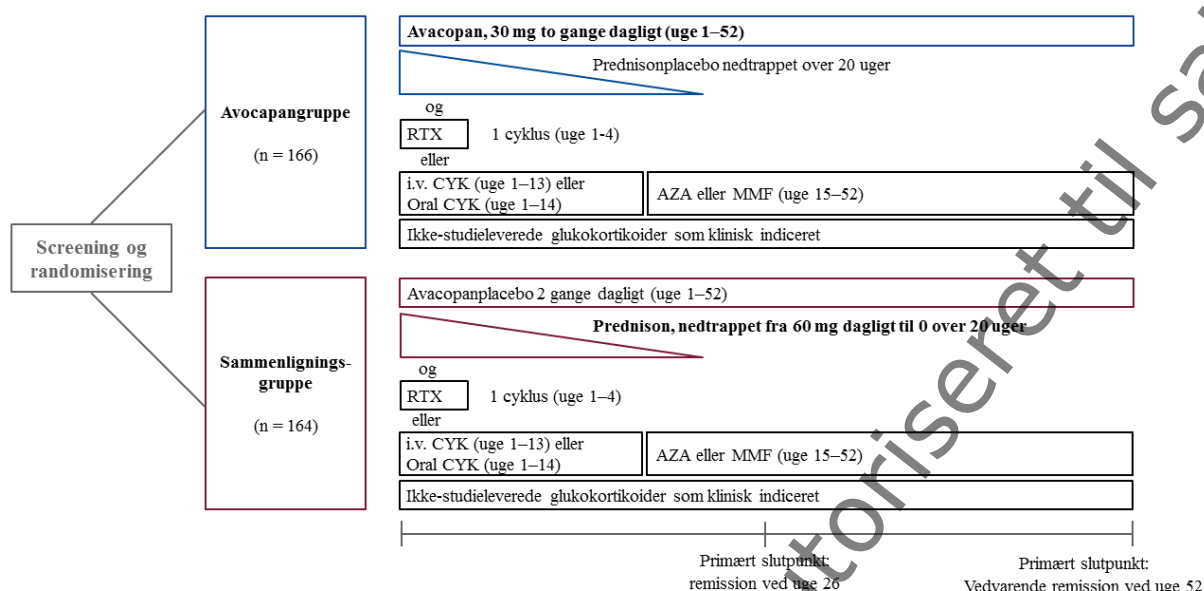
Avacopan blokerer den C5a-inducerede opregulering af CD11b (integrin α -M) på neutrofiler udtaget fra mennesker doseret med avacopan. CD11b fremmer neutrofil adhærens til vaskulære endotelooverflader, et af trinene i vaskulitissygdommens proces.

Klinisk virkning og sikkerhed

I alt 330 patienter i alderen 13 år eller derover med granulomatose med polyangiitis (GPA) (54,8 %) eller mikroskopisk polyangiitis (MPA) (45,2 %) blev behandlet i det pivotale, randomiserede, dobbeltblinde fase 3-multicenterstudie med aktiv-komparator og dobbeltdummy, ADVOCATE, i 52 uger.

ADVOCATE-studiets design er illustreret i figur 1.

Figur 1 ADVOCATE-studiets design



AZA = azathioprin; CYK = cyclophosphamid; i.v. = intravenøs; MMF = mycophenolatmofetil; RTX = rituximab

Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af de to grupper

- Avacopangruppe (antal = 166): Patienterne modtog 30 mg avacopan to gange dagligt i 52 uger plus et prednisonmatchende placebonedtrappingsregime over 20 uger
- Sammenligningsgruppe (antal = 164): Patienterne modtog et avacopanmatchende placebo to gange dagligt i 52 uger plus prednison (nedtrappet fra 60 mg dagligt til 0 over 20 uger).

Alle patienter i begge grupper modtog standardimmunsuppressive behandlingsregimer med enten:

- rituximab i en dosis af 375 mg/m² i 4 ugentlige intravenøse doser eller
- intravenøs cyclophosphamid i 13 uger (15 mg/kg op til 1,2 g hver 2. til 3. uge) og derefter, startende i uge 15 oral azathioprin 1 mg/kg dagligt med titrering op til 2 mg/kg dagligt (mycophenolatmofetil 2 g hver dag i stedet for azathioprin var tilladt. Hvis mycophenolatmofetil ikke var tolereret eller ikke tilgængelig, så kunne enterobelagt mycophenolatrium administreres i en måldosis på 1.440 mg/dag) eller
- oral cyclophosphamid i 14 uger (2 mg/kg dagligt) efterfulgt af oral azathioprin eller mycophenolatmofetil/-natrium startende ved uge 15 (samme doseringsregime som ved intravenøs cyclophosphamid).

Ved den første rituximabinfusion blev der administreret 100 mg methylprednisolon eller tilsvarende før starten på infusion med rituximab. Glukokortikoid-præmedicinering til anden, tredje og fjerde rituximabinfusion var tilladt.

Reduceret dosis eller tilpasning af cyclophosphamid, azathioprin og mycophenolat var tilladt i overensstemmelse med standardmetoder for at maksimere sikkerheden ved disse lægemidler.

Følgende studieleverede glukokortikoidnedtrappingskema blev anvendt (tabel 2).

Tabel 2: Nedtrapningsskema for glukokortikoid – prednison dosis (mg pr. dag)

Studiedag	Avacopan	Sammenligningsgruppe	
		≥ 55 kg	< 55 kg
1–7	0	60	45
8–14	0	45	45
15–21	0	30	30
22–42	0	25	25
43–56	0	20	20
57–70	0	15	15
71–98	0	10	10
99–140	0	5	5
≥ 141	0	0	0

Ikke-studieleverede glukokortikoider skulle så vidt muligt undgås under studiet, medmindre det var strengt nødvendigt på grund af en tilstand, der krævede brug af glukokortikoider (såsom binyrebarkinsufficiens). Patienter, der oplevede forværring eller tilbagefald af ANCA-associeret vaskulitis under studiet, kunne dog behandles med glukokortikoider i et begrænset tidsrum.

Patienterne blev stratificeret på tidspunktet for randomisering for at opnå balance på tværs af behandlingsgrupper baseret på 3 faktorer:

- Nyligt diagnosticeret eller recidiverende ANCA-associeret vaskulitis
- Proteinase 3 (PR3)-positiv eller myeloperoxidase (MPO)-positiv ANCA-associeret vaskulitis
- Under behandling med enten intravenøs rituximab, intravenøs cyclophosphamid eller oral cyclophosphamid.

De to behandlingsgrupper var velafbalancerede med hensyn til baselinedemografi og sygdomsegenskaber hos patienterne (tabel 3).

Tabel 3: Udvalgte baselinekarakteristika i det pivotale fase 3-studie ADVOCATE (intent-to-treat-population)

Demografiske egenskaber	Avacopan (N = 166)	Sammenligningsgruppe (N = 164)
Alder ved screening		
Gennemsnit (SD), år	61 (14,6)	61 (14,5)
> Interval, år	13–83	15–88
ANCA-associeret vaskulitisstatus, n (%)		
Nyligt diagnosticeret	115 (69,3)	114 (69,5)
Recidiverende	51 (30,7)	50 (30,5)
ANCA-positivitet, n (%)		
PR3	72 (43,4)	70 (42,7)
MPO	94 (56,6)	94 (57,3)
Type ANCA-associeret vaskulitis, n (%)		
Granulomatose med polyangiitis (GPA)	91 (54,8)	90 (54,9)
Mikroskopisk polyangiitis (MPA)	75 (45,2)	74 (45,1)
BVAS-score		
Gennemsnit (SD)	16,3(5,87)	16,2 (5,69)
eGFR		
Gennemsnit (SD), ml/min/1,73 m ²	50,7 (30,96)	52,9 (32,67)
Tidligere brug af glukokortikoid (under screening)		
n (%)	125 (75,3)	135 (82,3)
Gennemsnit (SD), prednisonækvivalent dosis (mg)	907 (1.145,9)	978 (1.157,5)

ANCA = anti-neutrofilt cytoplasmatisk antistof; BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score; MPO = myeloperoxidase; PR3 = proteinase-3; SD = standardafvigelse

Målet med studiet var at bestemme, om avacopan kunne være en effektiv behandling til patienter med ANCA-associeret vaskulitis og samtidig muliggøre en reduktion af brugen af glukokortikoider uden at gå på kompromis med sikkerhed eller virkning.

Det primære mål var en evaluering af virkningen af de ovennævnte behandlingsregimer med hensyn til at inducere og opretholde remission hos patienter med ANCA-associeret vaskulitis på grundlag af de følgende to primære endepunkter:

- andelen af patienter, der var i sygdomsremission, defineret som opnåelse af en Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) på 0, og som ikke tog glukokortikoider for ANCA-associeret vaskulitis inden for 4 uger før uge 26
- andelen af patienter, der var i vedvarende remission, defineret som remission i uge 26 uden tilbagefald frem til uge 52 og BVAS på 0, og som ikke tog glukokortikoider for ANCA-associeret vaskulitis inden for 4 uger før uge 52.

De to primære endepunkter blev testet sekventielt for noninferioritet og superioritet ved hjælp af en gatekeeping-procedure for at bevare type I-fejlprocenten på 0,05.

Resultater fra dette studie er vist i tabel 4.

Tabel 4: Remission ved uge 26 og opretholdt remission ved uge 52 i det pivotale fase 3-studie ADVOCATE (intent-to-treat-population)

	Avacopan N = 166 n (%)	Sammenligningsgruppe N = 164 n (%)	Estimat af behandlingsforskel i %^a
Remission ved uge 26	120 (72,3)	115 (70,1)	3,4
95 % CI	64,8, 78,9	62,5, 77,0	-6,0, 12,8
Opretholdt remission ved uge 52	109 (65,7)	90 (54,9)	12,5 ^b
95 % CI	57,9, 72,8	46,9, 62,6	2,6, 22,3

CI = konfidensinterval

^a Tosidede 95 % konfidensintervaller beregnes ved justering for randomiseringsstratifikationsfaktorer.

^b P-værdi for superioritet = 0,013 (2-sidet)

Den observerede virkning var ens på tværs af relevante undergrupper, dvs. dem med nydiagnosticeret og recidiverende sygdom, PR3 og MPO ANCA-positive, GPA og MPA, samt mænd og kvinder. Effekteresultater iht. baggrundsbehandling er vist i tabel 5.

Tabel 5: Remission ved uge 26 og opretholdt remission ved uge 52 i det pivotale fase 3-studie ADVOCATE iht. baggrundsbehandling (intent-to-treat-population)

	Avacopan n/N (%)	Sammenligningsgruppe n/N (%)	Forskel i %, 95 % CI^a
Remission ved uge 26			
Patienter, der fik intravenøs rituximab	83/107 (77,6)	81/107 (75,7)	1,9 (-9,5, 13,2)
Patienter, der fik intravenøs eller oral cyclophosphamid	37/59 (62,7)	34/57 (59,6)	3,1 (-14,7, 20,8)
Opretholdt remission ved uge 52			
Patienter, der fik intravenøs rituximab	76/107 (71,0)	60/107 (56,1)	15,0 (2,2, 27,7)
Patienter, der fik intravenøs eller oral cyclophosphamid	33/59 (55,9)	30/57 (52,6)	3,3 (-14,8, 21,4)

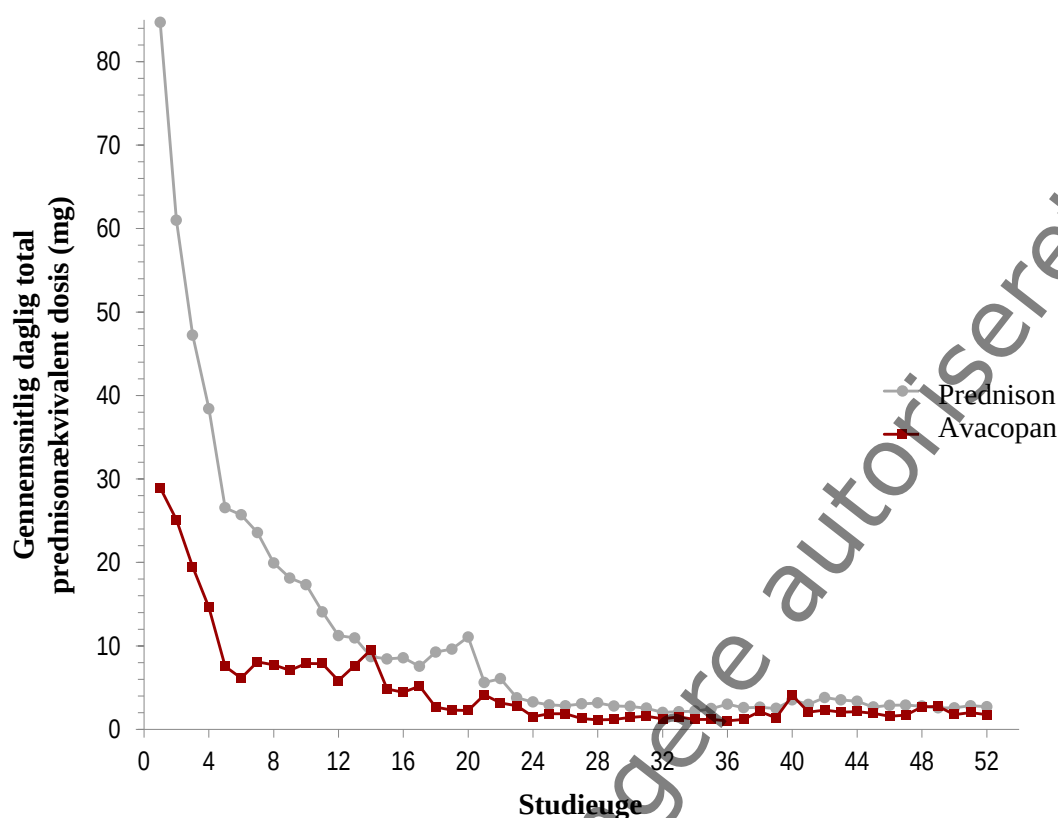
^a Tosidede 95 % konfidensintervaller (CI) er beregnet for forskellen i proportioner (avacopan minus sammenligningsgruppen) ved hjælp af Wald-metoden.

Glukokortikoidtoksicitet

I det pivotale fase 3-forsøg ADVOCATE var den gennemsnitlige samlede kumulative prednisonækvivalente dosis fra dag 1 til slutningen af behandlingen ca. 2,3 gange højere i sammenligningsgruppen versus avacopangruppen (hhv. 3.846,9 mg versus 1.675,5 mg).

Fra baseline til uge 26 modtog 86,1 % af patienterne i behandling med avacopan ikke-studieleverede glukokortikoider. I sammenligningsgruppen skyldtes størstedelen af glukokortikoidforbruget det protokoldefinerede prednisonforløb.

Figur 2: Samlet gennemsnitlig daglig prednisonækvivalent glukokortikoiddosis (i mg) pr. patient pr. studieuge pr. behandlingsgruppe i ADVOCATE-studiet (intent-to-treat-population)



Glukokortikoidtoksicitetsindeks (GTI) vurderer glukokortikoidrelateret morbiditet, inklusive målinger af kropsmasseindeks, glukosetolerance, lipider, steroidmyopati, hudtoksicitet, neuropsykiatrisk toksicitet og infektion. Et højt GTI indikerer høj glukokortikoidtoksicitet. GTI indeholder den kumulative forværringsscore (CWS), som registrerer kumulativ toksicitet over tid, og den samlede forbedringsscore (AIS), som registrerer både forbedring og forværring af toksicitet over tid.

De to GTI-scorer (CWS og AIS) i avacopangruppen versus sammenligningsgruppen er opsummeret i tabel 6. GTI-målingerne var sekundære endepunkter i studiet og blev ikke kontrolleret for multiplicitet.

Tabel 6: Resultater af glukokortikoidtoksicitetsindeks i det pivotale fase 3 ADVOCATE-studie (intent-to-treat-population)

	Avacopan N = 166	Sammenligningsgruppe N = 164	Forskel mellem grupperne, 95 % CI	
Kumulativ forværringsscore (CWS)				
Uge 13 (LSM)	25,7	36,6	-11,0 (-19,7, -2,2)	
Uge 26 (LSM)	39,7	56,6	-16,8 (-25,6, -8,0)	
Aggregeret forbedringsscore (AIS)				
Uge 13 (LSM)	9,9	23,2	-13,3 (-22,2, -4,4)	
Uge 26 (LSM)	11,2	23,4	-12,1 (-21,1, -3,2)	

Pædiatrisk population

I alt tre unge blev tilmeldt det pivotale fase 3-studie ADVOCATE: to i avacopangruppen og én i sammenligningsgruppen. En af de unge i avacopangruppen afbrød behandlingen på grund af forværret renal vaskulitis. Den anden unge patient, som modtog avacopan, gennemførte behandlingen og opnåede både remission ved uge 26 og opretholdt remission ved uge 52.

Den unge i sammenligningsgruppen afbrød behandlingen på grund af manglende overholdelse af kravet om brug af antikonception.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med avacopan i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af ANCA-associeret vaskulitis (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Ved administration uden føde forekommer maksimal plasmakoncentration (C_{max}) ved en mediantid (t_{max}) på ca. 2 timer. Avacopan har vist en omtrentlig dosisproportional stigning i systemisk eksponering i dosisområdet 10 til 30 mg.

Administration af 30 mg i kapselformulering med et fedtrigt måltid med højt kalorieindhold øger avacopans plasmaeksponering (AUC) med ca. 72 % og forsinket t_{max} med ca. 3 timer. C_{max} påvirkes dog ikke.

Fordeling

Den reversible plasmaproteinbinding (f.eks. til albumin og α_1 -syreglycoprotein) af avacopan og metabolit M1 er større end 99,9 %. Det tilsyneladende fordelingsvolumen er højt (V_z/F 3.000 - 11.000 l), hvilket indikerer en bred vævsfordeling af det aktive stof.

Biotransformation

Avacopan elimineres hovedsageligt gennem fase I-reaktioner. Efter oral administration af radioaktivt mærket avacopan blev størstedelen af materialer relateret til det aktive stof fundet i fæces i form af fase I-metabolitter. En cirkulerende hovedmetabolit (M1), et monohydroxylet produkt af avacopan, blev fundet ved ~12 % af de samlede materialer i plasma relateret til det aktive stof. Denne metabolit udgør 30–50 % af eksponeringen for moderstoffet og har omtrent samme aktivitet som avacopan på C5aR1. Cytochrom P450 (CYP) 3A4 er det vigtigste enzym for clearance af avacopan og for dannelse og clearance af metabolit M1.

Avacopans kliniske interaktion med det følsomme CYP3A4-substrat simvastatin er beskrevet i pkt. 4.5. Avacopan er en svag hæmmer af CYP2C9 som indikeret ved beskeden stigning i AUC af det aktive stof celecoxib (1,15 gange).

In vitro er avacopan ikke en hæmmer af andre CYP-enzymmer og er ikke en inducer af andre CYP-enzymmer.

Avacopan udviste betydelig til svag hæmning af almindelige transportører *in vitro*. Derfor er klinisk relevante interaktioner usandsynlige, når avacopan administreres sammen med stoffer, der er substrater eller hæmmere af disse transportere.

Elimination

På grundlag af populationsfarmakokinetisk analyse er den samlede tilsyneladende kropsclearance (CL/F) for avacopan 16,3 l/t (95 % CI: 13,1–21,1 l/t). På grundlag af populationsfarmakokinetisk analyse er den mediane terminale eliminationshalveringstid 510 timer (21 dage). Når avacopan

afbrydes efter opnåelse af steady state, forventes den resterende plasmakonzentration af avacopan at falde til ~ 20 %, < 10 % og < 5 % af den maksimale steady state-konzentration i løbet af henholdsvis ca. 4 uger, 7 uger og 10 uger efter den sidste dosis.

Efter oral administration af radioaktivt mærket avacopan blev ca. 77 % og 10 % af radioaktiviteten genfundet i henholdsvis fæces og urin, og 7 % og < 0,1 % af den radioaktive dosis blev fundet som uændret avacopan i henholdsvis fæces og urin. Disse resultater tyder på, at den primære clearance af avacopan er metabolisme efterfulgt af galdeudskillelse af metabolitterne i fæces, og at direkte udskillelse i urin eller fæces af avacopan via galden er ubetydelig.

Særlige populationer

Ældre

Farmakokinetisk populationsanalyse fandt ingen signifikant virkning af alder (blandt voksne) på plasmaeksponeringen af avacopan. Dog foreligger der kun begrænsede farmakokinetiske data hos patienter over 75 år i kliniske studier. Ingen dosisjustering er påkrævet hos ældre patienter (se pkt. 4.2).

Leverinsufficiens

Avacopans farmakokinetiske egenskaber er undersøgt hos 16 patienter med let (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Pugh klasse B) nedsat leverfunktion. I sammenligning med normale kontroller blev der ikke observeret farmakologisk relevante forskelle i eksponering (middelforhold for C_{max} og $AUC \leq 1,3$) af avacopan eller dets vigtigste metabolit, M1. Derfor er dosisjustering ikke nødvendig (se pkt. 4.2).

Avacopan er ikke undersøgt hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.2).

Nyreinsufficiens

Farmakokinetisk populationsanalyse fandt, at plasmaeksponeringen af avacopan er ens for patienter med nyreinsufficiens og raske forsøgspersoner. Ingen dosisjustering er derfor påkrævet på grundlag af nyrefunktionen (se pkt. 4.2).

Avacopan er ikke undersøgt hos patienter med ANCA-associeret vaskulitis med eGFR lavere end 15 ml/min/1,73 m² i eller med behov for dialysebehandling eller plasmaferese.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet samt karcinogent potentiale.

Fertilitet og tidlig embryonal udvikling

Avacopan havde ingen virkninger på reproduktionsevnen hos hanner eller hunner (fertilitet) eller tidlig udvikling hos hamstere ved orale doser svarende til op til 6,8 gange det kliniske AUC.

Embryoføtal udvikling

Avacopan var ikke teratogent ved oral dosering hos hamstere og kaniner. Hos hamstere blev der observeret en øget forekomst af skeletvariationer (kort thoracolumbalt supernumerært ribben) ved eksponering svarende til 5,3 gange det kliniske AUC. Hos kaniner forårsagede avacopan maternal toksicitet (ugunstige kliniske tegn og aborter), men ingen føtal toksicitet ved 0,6 gange det kliniske AUC.

Præ- og postnatal udvikling

Avacopan resulterede ikke i bivirkninger hos hunligt afkom ved administration hos hamstere ved eksponeringer op til 6,3 gange det kliniske AUC under graviditet og diegivning indtil fravænning. Hos hanner var der en lille forsinkelse i præputal separation ved 3,7 gange den kliniske AUC. Dette isolerede fund blev anset for at være af ringe toksikologisk betydning og var ikke forbundet med nogen forringelse af reproduktionsresultaterne.

Analyse af plasmaniveauer af avacopan hos diegivende hunner og plasmaniveauerne hos diende afkom viste tilstedeværelse af avacopan, hvilket tyder på, at avacopan sandsynligvis udskilles i mælken hos diegivende hamstere.

Karcinogent potentiale

Avacopans karcinogene potentiale blev evalueret i et 2-årigt studie af både rotter og hamstere. Hos hanrotter behandlet med avacopan blev der fundet en let øget forekomst af C-celle-adenom i skjoldbruskkirtlen. Denne stigning var ikke statistisk signifikant, og forekomsten lå inden for det historiske kontrolinterval. Avacopan udviste ikke karcinogenicitet hos hamstere, den farmakologisk relevante art.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapslens indhold

Macrogolglycerolhydroxystearat
Macrogol (4000)

Kapslens skal

Gelatine
Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Polysorbat 80

Prægeblæk

Sort jernoxid (E172)
Shellak
Kaliumhydroxid

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale flaske for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Flaske i højdensitetspolyethylen (HDPE) med børnesikret lukning og induktionsforsegling. Pakningsstørrelser med 30 eller 180 hårde kapsler eller multipakning med 540 hårde kapsler (3 pakker à 180).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris la Défense Cedex
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1605/001

EU/1/21/1605/002

EU/1/21/1605/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 11 januar 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Vifor France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Frankrig

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON – PAKNINGER MED 30 ELLER 180 KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tavneos 10 mg hårde kapsler
avacopan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 10 mg avacopan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder macrogolglycerolhydroxystearat
Læs indlægssedlen for at få flere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

180 hårde kapsler.
30 hårde kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kapslerne skal synkes hele og tages i forbindelse med et måltid.
Må ikke knuses, tygges eller åbnes.
Læs indlægssedlen inden brug.

"QR-kode skal inkluderes" + www.tavneos-patient.eu

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale flaske for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris la Défense Cedex
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1605/001 – 30 hårde kapsler
EU/1/21/1605/002 – 180 hårde kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Tavneos

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

INDRE KARTON - DEL AF EN MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tavneos 10 mg hårde kapsler
avacopan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 10 mg avacopan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder macrogolglycerolhydroxystearat
Læs indlægssedlen for at få flere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

180 hårde kapsler.
Del af en multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kapslerne skal synkes hele og tages i forbindelse med et måltid.
Må ikke knuses, tygges eller åbnes.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale flaske for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris la Défense Cedex
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1605/003 – 540 hårde kapsler (3 pakker á 180)

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Tavneos

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON (MULTIPAKNING) - 540 (3 PAKNINGER Á 180) HÅRDE KAPSLER (MED BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tavneos 10 mg hårde kapsler
avacopan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 10 mg avacopan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder macrogolglycerolhydroxystearat
Læs indlægssedlen for at få flere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hårde kapsler.
Multipakning. 540 (3 pakninger á 180) hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kapslerne skal synkes hele og tages i forbindelse med et måltid.
Må ikke knuses, tygges eller åbnes.
Læs indlægssedlen inden brug.

"QR-kode skal inkluderes" + www.tavneos-patient.eu

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale flaske for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris la Défense Cedex
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1605/003 – 540 hårde kapsler (3 pakker á 180)

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Tavneos

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**BEHOLDERENS ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tavneos 10 mg hårde kapsler
avacopan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 10 mg avacopan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder macroglycerolhydroxystearat

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

180 hårde kapsler.
30 hårde kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kapslerne skal synkes hele og tages i forbindelse med et måltid.
Må ikke knuses, tygges eller åbnes.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale flaske for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris la Défense Cedex
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1605/001 – 30 hårde kapsler
EU/1/21/1605/002 – 180 hårde kapsler
EU/1/21/1605/003 – 540 hårde kapsler (3 pakker á 180)

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Tavneos 10 mg hårde kapsler avacopan

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tavneos
3. Sådan skal du tage Tavneos
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Tavneos?

Tavneos indeholder det aktive stof avacopan, som bindes til et specifikt protein, kaldet komplement 5a-receptor, i kroppen.

Hvad bruges Tavneos til?

Tavneos bruges til at behandle voksne med gradvist forværrende sygdom forårsaget af betændelse i de små blodkar, også kaldet granulomatose med polyangiitis (GPA) og mikroskopisk polyangiitis (MPA):

- **Granulomatose med polyangiitis** rammer hovedsageligt små blodkar og væv i nyrer, lunger, hals, næse og bihuler, men også andre organer. Patienterne udvikler små knuder (granuloma) i og omkring blodkar. Disse knuder er dannet af beskadiget væv, der skyldes betændelse.
- **Mikroskopisk polyangiitis** rammer mindre blodkar. Den rammer ofte nyrerne, men kan også angribe andre organer.

Komplement 5a-receptoren spiller en central rolle i stimuleringen af inflammation. Dette lægemiddel binder sig til denne receptor og forhindrer den i at virke. Derved reduceres den inflammation i blodkarrene, der kendetegner disse sygdomme.

Tavneos kan bruges i kombination med andre behandlinger ordineret af lægen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tavneos

Tag ikke Tavneos

- hvis du er allergisk over for avacopan eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tavneos (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Tavneos og under behandlingen, hvis du har haft eller har:

- symptomer på leverskade som for eksempel ubehag (kvalme eller opkast), træthed, manglende appetit, gulfarvning af hud eller øjne, mørk urin, kløe, smerter i den øverste del af maven, forhøjet total bilirubin, som er det gule nedbrydningsstof i blodpigmentet, eller forhøjede leverenzymen som for eksempel transaminaser
- en infektion, uventede blå mærker og blødninger (disse to symptomer er almindelige tegn på knoglemarvssvigt)
- hepatitis B, hepatitis C, hiv-infektion eller tuberkulose
- en hjertesygdom som f.eks. hjerteanfald, hjertesvigt eller betændelse i hjertets blodkar
- enhver form for kræftsygdom.

Tavneos bør ikke gives til patienter med

- en aktiv leversygdom eller
- en aktiv, alvorlig infektion.

Hvis nødvendigt vil lægen tage blodprøver før og under behandlingen for at kontrollere:

- om der er problemer med din lever (ved at måle leverenzymen og total bilirubin i blodet)
- din risiko for at få infektioner (ved at foretage en tælling af de hvide blodceller).

Lægen vil beslutte, om behandlingen skal afbrydes midlertidigt eller permanent.

Lægen vil også kontrollere dig for tegn og symptomer på en infektion kaldet *Neisseria meningitidis*. Dette anbefales hos voksne patienter med GPA og MPA.

Det anbefales, at du modtager forebyggende behandling mod lungeinfektionen *Pneumocystis jirovecii* under behandlingen med Tavneos.

Det anbefales, at vaccinationer gives før behandling med Tavneos, eller når sygdommen ikke er aktiv (granulomatose med polyangiitis eller mikroskopisk polyangiitis).

Der er rapporteret om alvorlig og ofte smertefuld alvorlig hævelse under huden, navnlig i ansigtet, under behandling med Tavneos. Hvis der opstår hævelser i halsen, kan det give åndedrætsbesvær. Stop behandlingen, og søg omgående læge i tilfælde af hævelser i ansigtet, læberne, tungen eller halsen, eller hvis du oplever åndedrætsbesvær.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn og unge under 18 år, da der ikke foreligger tilstrækkelig evidens for, at dette lægemiddel er sikkert og virkningsfuldt for denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Tavneos

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Navnlig er det vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du tager nogen af de følgende lægemidler:

- carbamazepin, phenobarbital, phenytoin: lægemiddel til behandling af epilepsi og andre sygdomme
- enzalutamid, mitotan: lægemiddel til behandling af kræft

- rifampicin: et lægemiddel til behandling af tuberkulose eller visse andre infektioner
- perikon: et plantelægemiddel brugt til behandling af mild depression.

Hvis det ikke er muligt at undgå kort tids behandling med et af disse lægemidler under behandlingen med Tavneos, kan lægen regelmæssigt kontrollere din tilstand for at se, hvor godt Tavneos virker.

- Tavenos kan påvirke eller blive påvirket af de følgende lægemidler:
- alfentanil: et smertestillende middel, der bruges med narkosemidler under en operation
- boceprevir, telaprevir: lægemidler til behandling af hepatitis C
- bosentan: et lægemiddel til behandling af højt blodtryk i lungerne og sår på fingre og tæer, som kaldes scleroderma
- clarithromycin, telithromycin: antibiotika til behandling af bakterieinfektioner
- conivaptan: lægemiddel til behandling af lave natriumværdier i blodet
- ciclosporin: et lægemiddel, som undertrykker immunsystemet og bruges til at forebygge afstødning af transplantater, behandle svære hudsygdomme og svær øjen- eller ledbetændelse
- dabigatran: et blodfortyndende lægemiddel
- dihydroergotamin, ergotamin: lægemidler, der bruges til behandling af migræne
- fentanyl: et stærkt smertestillende middel
- indinavir, efavirenz, etravirin, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir: lægemidler til behandling af hiv-infektioner
- itraconazol, posaconazol, voriconazol: lægemidler, der bruges til behandling af svampeinfektioner
- ketoconazol: lægemiddel til behandling af symptomer forårsaget af kroppens overdrevne produktion af cortisol, også kaldet Cushings syndrom
- mibefradil: lægemiddel til behandling af uregelmæssig hjerterytme og højt blodtryk
- modafinil: lægemiddel til behandling af ekstrem tendens til at falde i søvn
- nefazodon: lægemidler til behandling af depression
- simvastatin: lægemiddel, der bruges til at sænke de samlede kolesterolniveauer i blodet, niveauet af "dårligt" kolesterol (LDL-kolesterol) og fedtstoffer i blodet, som kaldes triglycerider.
- sirolimus, tacrolimus: lægemidler til undertrykkelse af immunsystemet og forebyggelse af afstødning af transplantat

Brug af Tavneos sammen med mad og drikke

Undgå grapefrugt og grapefrugtjuice, mens du er i behandling med Tavneos, da disse kan påvirke virkningen af lægemidlet.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

- **Graviditet**
Tavneos bør ikke anvendes til gravide og kvinder i den fødedygtige alder, som ikke anvender prævention.
- **Amning**
Det vides ikke, om avacopan udskilles i modermælk. En risiko for spædbarnet kan ikke udelukkes. Lægen vil hjælpe dig med at beslutte, om du skal stoppe behandlingen med Tavneos eller stoppe med at amme.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det anses for usandsynligt, at Tavneos påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Tavneos indeholder macrogolglycerolhydroxystearat.

Dette stof kan forårsage ”ondt i maven” og diarré.

3. Sådan skal du tage Tavneos

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er **3 kapsler om morgenen og 3 kapsler om aftenen.**

Indtagelse

Synk kapslerne hele med et glas vand. Kapslerne **må ikke** knuses, tygges eller åbnes. Indtag kapslerne under et måltid: 3 kapsler om morgenen og 3 kapsler om aftenen.

Hvis du har taget for meget Tavneos

Kontakt straks lægen.

Hvis du har glemt at tage Tavneos

Hvis der er **mere end 3 timer** til den næste planlagte dosis, skal du tage den glemte dosis så hurtigt som muligt og derefter den næste dosis på det samme tidspunkt som normalt.

Hvis der er **mindre end 3 timer** til din næste dosis, skal du ikke tage den glemte dosis. Du skal blot tage den næste dosis på samme tidspunkt som normalt.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Tavneos

Stop behandlingen, og søg omgående læge, hvis du oplever hævelser i ansigt, læber, tunge eller hals eller åndedrætsbesvær. Stop ikke med at tage dette lægemiddel af andre grunde uden at drøfte det med din læge.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks din læge, hvis en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger opstår:

Meget almindelig (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

- blodprøver, der viser forøget indhold af
– leverenzymer (et tegn på leversygdomme)
– bilirubin: et gult stof, der dannes ved nedbrydning af blodpigment.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- lungebetændelse (symptomer herpå kan være hvæsende vejrtrækning, åndedrætsbesvær eller brystmerter).

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- alvorlig allergisk reaktion, der forårsager hævelse under huden, fortrinsvis i ansigtet, og som kan forårsage åndedrætsbesvær (angioødem).

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- alvorlige skader på lever og galdegang (symptomer kan være ubehag (kvalme eller opkast), træthed, manglende appetit, gulfarvning af hud eller øjne, mørk urin, kløe, eller smerter i den øverste del af maven). (Se pkt. 2.)

Der kan opstå andre bivirkninger med følgende hyppigheder:

Meget almindelige

- infektion i de øvre luftveje
- øm og betændt hals og næse
- hovedpine
- ubehag (kvalme)
- diarré
- opkastning
- nedsat antal hvide blodlegemer i blodprøver.

Almindelige

- betændelse i slimhinden i næsen, hvilket udløser nysen, kløe samt løbende og tilstoppet næse
- urinvejsinfektioner
- betændelse i bihuler eller bronkier
- betændelse i mave- og tarmslimhinde
- infektion af de nedre luftveje
- cellulitis
- helvedesild
- influenza
- Candida gærsvampeinfektion eller herpes i munden
- mellemørebetændelse
- nedsat antal hvide blodlegemer kaldet neutrofiler (symptomer kan være infektioner, feber eller synkesmerter)
- øvre mavesmerter
- blodprøver, der viser forhøjet indhold af kreatinfosfokinaseenzym (symptomerne kan være brystsmerter, forvirring, muskelømhed og -smerter, pludselig svaghed eller følelsesløshed i kroppen).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og beholderen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i det originale glas for at beskytte mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tavneos indeholder:

- Aktivt stof: avacopan.
Hver hård kapsel indeholder 10 mg avacopan.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - macrogolglycerolhydroxystearat
 - macrogol (4000)
 - gelatine
 - polysorbat 80
 - rød jerndioxid (E172), gul jernoxid (E172), sort jernoxid (E172)
 - titandioxid (E171)
 - shellak
 - kaliumhydroxid.

Udseende og pakningsstørrelser

Tavneos hårde kapsler med gul krop og lys orange hætte med "CCX168" præget med sort blæk. Kapslerne er 22 mm lange med en diameter på 8 mm. Kapslerne er pakket i plastikflasker med børnesikret lukning.

Tavneos fås i

- pakninger med 30 hårde kapsler eller
- pakninger med 180 hårde kapsler eller
- multipakninger med 540 hårde kapsler (3 individuelle pakninger à 180 hårde kapsler).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris la Défense Cedex
Frankrig

Fremstiller

Vifor France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Frankrig

For yderligere oplysninger om dette lægemiddel bedes du kontakte indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på hjemmesiden <https://www.tavneos->

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Bilag IV

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse af ændring for betingelserne for
markedsføringsstilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for avacopan er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af tilgængelige data om tidslinjen for detekteret unormal leverfunktion, de alvorlige tilfælde af lægemiddelinducerede leverskader, herunder tilfælde med dødelig udgang rapporteret efter markedsføring, og manglen på anbefalinger om overvågningsfrekvens og -intervaller for leverfunktionstest i de seneste anbefalinger fra European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) om behandling af vasculitis i forbindelse med anti-neutrofile cytoplasmiske antistoffer, anser PRAC, at frekvensen for overvågning af leverfunktion (dvs. hepatiske transaminaser og total bilirubin) skal foreskrives yderligere i produktinformationen. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder avacopan, bør ændres som følge heraf.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for avacopan er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlerne indeholdende avacopan forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelserne ændres.