

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tavneos 10 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 10 mg Avacopan.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 245 mg Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Kapseln mit gelbem Unterteil und Oberteil in Hellorange mit dem Aufdruck „CCX168“ in schwarzer Tinte.

Eine Kapsel hat eine Länge von 22 mm und einen Durchmesser von 8 mm (Größe 0).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tavneos ist in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA) (siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte durch Ärzte mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von GPA oder MPA eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 30 mg Tavneos (3 Hartkapseln zu je 10 mg), eingenommen zweimal täglich, morgens und abends, zu den Mahlzeiten.

Tavneos sollte in Kombination mit einer Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapie wie folgt eingenommen werden:

- Rituximab als 4 wöchentlich intravenös angewendete Dosen oder,
- Intravenös oder oral angewendetes Cyclophosphamid über 13 oder 14 Wochen, gefolgt von oralem Azathioprin oder Mycophenolatmofetil und,
- Glukokortikoide wie klinisch indiziert.

Angaben zur Dosierung, gleichzeitigen Behandlung mit Glukokortikoiden und Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit für die Kombinationen finden Sie in den Abschnitten 4.8 und 5.1.

Die klinischen Studiendaten sind auf eine Exposition von 52 Wochen begrenzt, gefolgt von einer 8-wöchigen Beobachtungsphase.

Ausgelassene Dosen

Wenn der Patient eine Dosis ausgelassen hat, ist die ausgelassene Dosis so bald wie möglich einzunehmen, es sei denn, die nächste planmäßige Einnahme ist innerhalb von drei Stunden vorgesehen. Ist die nächste Dosis innerhalb von drei Stunden fällig, darf die ausgelassene Dosis nicht eingenommen werden.

Dosismanagement

Die Behandlung muss klinisch neu beurteilt und vorübergehend unterbrochen werden wenn:

- der Alanin-Aminotransferase (ALT)- oder Aspartat-Aminotransferase (AST)-Spiegel über dem 3-Fachen des oberen Normwerts (ULN) liegt.

Die Behandlung muss vorübergehend unterbrochen werden, wenn:

- ALT oder AST $> 5 \times \text{ULN}$,
- der Patient eine Leukopenie (Leukozytenzahl $< 2 \times 10^9/l$), Neutropenie (Neutrophile $< 1 \times 10^9/l$) oder Lymphopenie (Lymphozyten $< 0,2 \times 10^9/l$) entwickelt,
- der Patient eine aktive, schwerwiegende Infektion hat (d. h., wenn eine stationäre Aufnahme oder eine längere Hospitalisierung erforderlich ist).

Die Behandlung kann wiederaufgenommen werden:

- nach Normalisierung der Werte und auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung.

Wird die Behandlung wiederaufgenommen, sind die Lebertransaminase- und Gesamtbilirubin-Spiegel engmaschig zu überwachen.

Ein dauerhafter Behandlungsabbruch ist in Erwägung zu ziehen, wenn:

- ALT oder AST $> 8 \times \text{ULN}$,
- ALT oder AST länger als 2 Wochen $> 5 \times \text{ULN}$,
- ALT oder AST $> 3 \times \text{ULN}$ und Gesamtbilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ oder International Normalized Ratio (INR) $> 1,5$,
- ALT oder AST $> 3 \times \text{ULN}$ mit Auftreten von Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder Druckschmerzen im rechten oberen Quadranten, Fieber, Ausschlag und/oder Eosinophilie ($> 5 \%$),
- ein Zusammenhang zwischen Avacopan und Leberfunktionsstörung ist erwiesen.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit milder oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Avacopan wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht. Daher wird die Anwendung bei dieser Patientenpopulation nicht empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung basierend auf der Nierenfunktion erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Avacopan wurde nicht untersucht bei Patienten mit anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA)-assoziierter Vaskulitis mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) unter 15 ml/min/1,73 m², die dialysepflichtig sind, eine Dialyse oder eine Plasmaaustausch-Behandlung benötigen.

Schwerwiegende Erkrankung, manifestiert als alveoläre Blutung

Avacopan wurde bei Patienten mit schwerwiegender Erkrankung, die sich als alveoläre Blutung manifestiert, nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Avacopan bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahren) ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Avacopan bei Kindern unter 12 Jahren ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist zum Einnehmen vorgesehen.

Die Hartkapseln sind im Ganzen mit Wasser zu einer Mahlzeit einzunehmen und dürfen nicht zerdrückt, zerkaut oder geöffnet werden.

Patienten, die mit Avacopan behandelt werden, müssen Grapefruit und Grapefruitsaft meiden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Erhöhte Werte im Leberfunktionstest

Es wurden schwerwiegende unerwünschte Wirkungen in Form erhöhter Lebertransaminasewerte mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins bei Patienten beobachtet, die Avacopan in Kombination mit Cyclophosphamid (gefolgt von Azathioprin oder Mycophenolat) oder Rituximab und Trimethoprim und Sulfamethoxazol erhielten.

Erhöhte Werte im Leberfunktionstest (LFT) gelten als unerwünschte Wirkung (siehe Abschnitt 4.8).

Avacopan muss bei Patienten mit Anzeichen einer Lebererkrankung, wie Erhöhung von AST, ALT, alkalischer Phosphatase (ALP) oder Gesamtbilirubin >- 3- Fache des oberen Normwerts ULN vermieden werden.

Die Lebertransaminase- und Gesamtbilirubinwerte müssen vor Beginn der Therapie bestimmt werden.

Die Lebertransaminase- und Gesamtbilirubin-Spiegel der Patienten müssen wie klinisch indiziert und im Rahmen der routinemäßigen Nachbeobachtung der Grunderkrankung des Patienten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Blut und Immunsystem

Die Leukozytenzahl muss vor Beginn der Therapie bestimmt werden und die Patienten müssen wie klinisch indiziert und im Rahmen der routinemäßigen Nachbeobachtung der Grunderkrankung des Patienten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Behandlung mit Avacopan darf nicht eingeleitet werden, wenn die Leukozytenzahl $< 3,5 \times 10^9/l$, die Neutrophilenzahl $< 1,5 \times 10^9/l$ oder die Lymphozytenzahl $< 0,5 \times 10^9/l$ liegt.

Patienten, die Avacopan erhalten, müssen angewiesen werden, jedes Anzeichen einer Infektion, unerwartete Blutergüsse, Blutungen oder sonstige Anzeichen von Knochenmarksversagen unverzüglich zu melden.

Schwerwiegende Infektionen

Bei Patienten, die eine Kombination von Arzneimitteln zur Behandlung von GPA oder MPA, einschließlich Avacopan in Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid, erhielten, wurden schwerwiegende Infektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten müssen auf schwerwiegende Infektionen untersucht werden.

Avacopan wurde nicht bei Patienten mit Hepatitis B, Hepatitis C oder Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) untersucht. Patienten müssen ihren Arzt vor und während der Behandlung informieren, wenn bei ihnen eine Tuberkulose, Hepatitis B, Hepatitis C oder eine HIV-Infektion diagnostiziert wurde.

Bei der Behandlung von Patienten mit Tuberkulose, Hepatitis B, Hepatitis C oder einer HIV-Infektion in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Avacopan vermindert nicht die Bildung des Membranangriffskomplexes (C5b-9) oder des terminalen Komplement-Komplexes (Terminal Complement Complex, TCC). Während des klinischen Programms mit Avacopan wurden keine Fälle von *Neisseria meningitidis* beobachtet. Patienten, die aufgrund einer ANCA-assoziierten Vaskulitis behandelt werden, sind gemäß der gängigen Standardpraxis auf klinische Anzeichen und Symptome von *Neisseria*-Infektionen zu überwachen.

Pneumocystis jirovecii-Pneumonie-Prophylaxe

Während der Avacopan-Behandlung wird für erwachsene Patienten mit GPA oder MPA eine Prophylaxe der *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie gemäß den lokalen klinischen Praxisleitlinien empfohlen.

Immunisierung

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen nach einer Avacopan-Therapie wurde nicht untersucht.

Impfungen sind vorzugsweise vor Einleitung der Avacopan-Therapie oder während einer Ruhephase der Erkrankung durchzuführen.

Angioödem

Bei Patienten, die Avacopan erhielten, wurde über ein Angioödem berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten müssen ihren Arzt informieren, wenn Symptome auftreten, wie Schwellung von Gesicht, Lippen oder Zunge, Engegefühl im Hals oder Schwierigkeiten beim Atmen.

Bei Vorliegen eines Angioödems muss Avacopan abgesetzt werden.

Wechselwirkung mit starken CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von starken Induktoren des Enzyms CYP3A4 (z. B. Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut) mit Avacopan ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, bei denen eine langzeitige Anwendung dieser Arzneimittel vorgesehen ist, dürfen nicht mit Avacopan behandelt werden.

Sollte sich die gleichzeitige kurzzeitige Anwendung bei einem Patienten, der bereits Avacopan erhält, nicht vermeiden lassen, muss der Patient auf das erneute Auftreten der Krankheitsaktivität engmaschig überwacht werden.

Herzerkrankungen

Bei Patienten mit GPA oder MPA besteht das Risiko von Herzerkrankungen, wie Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und kardiale Vaskulitis.

Bei Patienten unter Avacopan-Behandlung wurden als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) Herzerkrankungen berichtet. Ein auf einer Kombination mit Cyclophosphamid basierendes Behandlungsschema, gefolgt von Azathioprin, kann im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit Rituximab zu einem erhöhten Risiko für Herzerkrankungen führen.

Maligne Erkrankungen

Immunmodulatorische Arzneimittel können das Risiko für maligne Erkrankungen erhöhen. Aktuell liegen nur begrenzte klinische Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.)

Dieses Arzneimittel enthält Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.). Dieses kann Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Avacopan ist ein Substrat von CYP3A4. Die gleichzeitige Anwendung von Induktoren oder Inhibitoren dieses Enzyms kann die Pharmakokinetik von Avacopan beeinflussen.

Wirkung starker CYP3A4-Induktoren auf Avacopan

Die gleichzeitige Anwendung von Avacopan mit Rifampicin, einem starken CYP3A4-Induktor, führte zu einer Reduktion der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) von Avacopan um ca. 93 % bzw. 79 %. Da diese Wechselwirkung die Wirksamkeit von Avacopan herabsetzen kann, ist die Anwendung starker CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut) zusammen mit Avacopan zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen eine langzeitige Anwendung dieser Arzneimittel vorgesehen ist, dürfen nicht mit Avacopan behandelt werden. Sollte sich die gleichzeitige kurzzeitige Anwendung bei einem Patienten, der bereits Avacopan erhält, nicht vermeiden lassen, muss der Patient engmaschig auf das erneute Auftreten der Krankheitsaktivität überwacht werden.

Wirkung mäßiger CYP3A4-Induktoren auf Avacopan

Bei der Anwendung mäßiger CYP3A4-Induktoren (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin und Modafinil) als Begleittherapie zu Avacopan ist Vorsicht geboten, und das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Avacopan-Behandlung ist sorgfältig abzuwägen.

Wirkung starker CYP3A4-Inhibitoren auf Avacopan

Die gleichzeitige Anwendung von Avacopan mit Itraconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, führte zu einer Erhöhung der AUC und der C_{max} von Avacopan um ca. das 2,2-Fache bzw. 1,9-Fache. Daher ist bei der Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Boceprevir, Clarithromycin, Conivaptan, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir/Ritonavir, Mibefradil, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin und Voriconazol) bei Patienten, die mit Avacopan behandelt werden, Vorsicht geboten. Patienten müssen auf das mögliche Auftreten von Nebenwirkungen aufgrund der erhöhten Avacopan-Exposition überwacht werden.

Grapefruit und Grapefruitsaft können die Konzentration von Avacopan erhöhen und sind daher von Patienten, die mit Avacopan behandelt werden, zu vermeiden.

Wirkung von Avacopan auf andere Arzneimittel

Avacopan ist *in vivo* ein schwacher CYP3A4-Inhibitor und kann die Plasmakonzentrationen gleichzeitig angewendeter Arzneimittel, die CYP3A4-Substrate mit enger therapeutischer Breite sind (z. B. Alfentanil, Ciclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, Sirolimus und Tacrolimus), erhöhen. Bei der Kombination dieser Arzneimittel mit Avacopan ist Vorsicht geboten. Patienten müssen gemäß den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels der entsprechenden Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite behandelt werden.

Wirkung von Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.) auf empfindliche P-Glykoprotein (P-gp)-Substrate

Eine klinisch relevante Wirkung des sonstigen Bestandteils Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.) auf empfindliche P-gp-Substrate mit relativ geringer Bioverfügbarkeit (z. B. Dabigatranetexilat) kann nicht ausgeschlossen werden. Bei der Anwendung von P-gp-Substraten mit geringer Bioverfügbarkeit bei mit Avacopan behandelten Patienten ist Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Avacopan bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Behandlung mit Avacopan während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Avacopan wurde nicht in der Muttermilch säugender Tiere gemessen. Es fand sich jedoch im Plasma der gesäugten Nachkommen, ohne offensichtliche Wirkungen auf die Jungtiere (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Avacopan verzichtet werden soll / die Behandlung mit Avacopan zu unterbrechen ist/. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Avacopan auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität bei männlichen oder weiblichen Tieren (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren: Übelkeit (23,5 %), Kopfschmerzen (20,5 %), erniedrigte Leukozytenzahl (18,7 %), Infektion der oberen Atemwege (14,5 %), Diarrhö (15,1 %), Erbrechen (15,1 %) und Nasopharyngitis (15,1 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren: anomale Leberfunktion (5,4 %) und Pneumonie (4,8 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen, die im Rahmen der pivotalen Phase-3-Studie bei Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis unter Avacopan beobachtet wurden, nach Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeit angegeben.

Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

| Systemorganklasse | Sehr häufig ($\geq 1/10$) | Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$) | Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$) |
|--|--|--|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Infektion der oberen Atemwege Nasopharyngitis | Pneumonie Rhinitis Harnwegsinfektion Sinusitis Bronchitis Gastroenteritis Infektion der unteren Atemwege Zellulitis Herpes zoster Influenza Orale Candidose Oraler Herpes Otitis media | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | Neutropenie | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerz | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Übelkeit Diarrhö Erbrechen | Schmerzen im Oberbauch | |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Erhöhte Werte in Leberfunktionstests * | | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | | Angioödem |

| Systemorganklasse | Sehr häufig (≥ 1/10) | Häufig (≥ 1/100, < 1/10) | Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) |
|---|--|--|--------------------------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Infektion der oberen Atemwege Nasopharyngitis | Pneumonie Rhinitis Harnwegsinfektion Sinusitis Bronchitis Gastroenteritis Infektion der unteren Atemwege Zellulitis Herpes zoster Influenza Orale Candidose Oraler Herpes Otitis media | |
| Untersuchungen | Leukozytenzahl erniedrigt** | Kreatinphosphokinase im Blut erhöht | |

* Alanin-Aminotransferase erhöht, Gesamtbilirubin im Blut erhöht, Leberfunktion anormal, Gammaglutamyl-Transferase erhöht, Leberenzym erhöht, Transaminasen erhöht.

** Einschließlich Leukopenie.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Werte in Leberfunktionstests erhöht

In der pivotalen Phase-3-Studie mit 330 behandelten Patienten wurde bei 13,3 % der Patienten in der Avacopan-Gruppe und bei 11,6 % der Patienten der Prednison-Gruppe über einen erhöhten Leberfunktionstest (LFT) berichtet.

Zu den Fällen von erhöhten LFT, die in der Avacopan-Gruppe in der Phase-3-Studie berichtet wurden, zählten Hepatitis (1,2 %) und cholestatische Hepatitis (0,6 %), von denen bei einem Patienten sowohl Hepatitis als auch cholestatische Hepatitis diagnostiziert wurden, hepatozelluläre Schädigung (0,6 %) bei einem Patienten, bei dem eine asymptomatische Hepatitis diagnostiziert wurde, Zytolyse und anikterische Cholestase ohne hepatozelluläre Insuffizienz.

In der pivotalen Phase-3-Studie traten hepatobiliäre Nebenwirkungen häufiger bei Patienten auf, die eine Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid, gefolgt von Azathioprin (10,2 %) erhielten, als bei Teilnehmern, die eine Kombinationstherapie mit Rituximab (3,7 %) erhielten.

Bei 5,4 % der Patienten der Avacopan-Gruppe und 3,0 % der Patienten der Prednison-Gruppe wurde die Behandlung mit dem Prüfartzneimittel aufgrund von erhöhten LFT ausgesetzt oder dauerhaft abgebrochen. Schwerwiegende Nebenwirkungen im Sinne von erhöhten LFT wurden bei 5,4 % der Patienten der Avacopan-Gruppe und 3,7 % der Patienten der Prednison-Gruppe berichtet. Alle schwerwiegenden hepatischen Ereignisse klangen entweder infolge des Absetzens von Avacopan und/oder anderer potenziell hepatotoxischer Arzneimittel, einschließlich Trimethoprim und Sulfamethoxazol, wieder ab.

Neutropenie

Im Rahmen der pivotalen Phase-3-Studie wurde in jeder Behandlungsgruppe bei 4 (2,4%) Patienten eine Neutropenie gemeldet.

Sowohl in der Prednison- als auch Avacopan-Gruppe wurde jeweils ein Fall von Agranulozytose berichtet.

Bei dem Patienten in der Avacopan-Gruppe wurde bei einer Knochenmarkbiopsie eine zentrale Neutropenie festgestellt, die spontan ohne zusätzliche Behandlung abklang.

Erhöhte Kreatinphosphokinase

In der pivotalen Phase-3-Studie traten bei 6 Patienten (3,6 %) der Avacopan-Gruppe und 1 Patienten (0,6 %) der Prednison-Gruppe Nebenwirkungen in Form von erhöhten Kreatinphosphokinase (CPK)-Werten auf.

Überempfindlichkeit, einschließlich Angioödem

In der pivotalen Phase-3-Studie trat bei 2 Patienten (1,2 %) im Avacopan-Arm ein Angioödem als Nebenwirkung auf. Ein Patient wurde aufgrund dieses Ereignisses stationär behandelt. Die Behandlung mit Avacopan wurde unterbrochen, und die Symptome bildeten sich bei beiden Patienten ohne Nachwirkungen zurück. Bei einem Patienten wurde die Behandlung mit Avacopan wieder aufgenommen, ohne dass das Angioödem erneut auftrat.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

In der pivotalen Phase-3-Studie wurden bei 74,6 % der mit Avacopan und einer Kombination mit Cyclophosphamid, gefolgt von Azathioprin, behandelten Patienten gastrointestinale Nebenwirkungen beobachtet. Bei den mit einer Kombinationstherapie mit Rituximab behandelten Teilnehmern lag der Anteil im Vergleich bei 53,3 %.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Insgesamt wurden 3 Jugendliche in der Phase-3-Studie untersucht, einer in der Prednison-Gruppe und zwei in der Avacopan-Gruppe. Es liegen keine Daten für Kinder unter 12 Jahren vor (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten

Das Sicherheitsprofil von Patienten ab 65 Jahren entsprach in den klinischen Studien dem von Erwachsenen unter 65 Jahren.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Avacopan wurde an gesunden Probanden in einer maximalen Tagesgesamtdosis von 200 mg (zweimal täglich 100 mg) über einen Zeitraum von 7 Tagen untersucht, ohne dass Anzeichen für dosislimitierende Toxizitäten auftraten. Bei einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen oder Symptome von unerwünschten Wirkungen zu überwachen und eine geeignete symptomatische Behandlung sowie unterstützende Maßnahmen einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Komplement-Inhibitoren, ATC-Code: L04AJ05

Wirkmechanismus

Avacopan ist ein selektiver Komplement-5a-Rezeptor-Antagonist (C5aR1 oder CD88), der die Interaktion zwischen C5aR1 und dem Anaphylatoxin C5a kompetitiv hemmt. Die spezifische und selektive Blockierung von C5aR1 durch Avacopan reduziert die proinflammatorischen Wirkungen von C5a, zu denen die Aktivierung, Migration und Adhärenz der Neutrophilen an die Entzündungsherde in kleinen Blutgefäßen, Retraktion der vaskulären Endothelzellen und Permeabilität gehören.

Pharmakodynamische Wirkungen

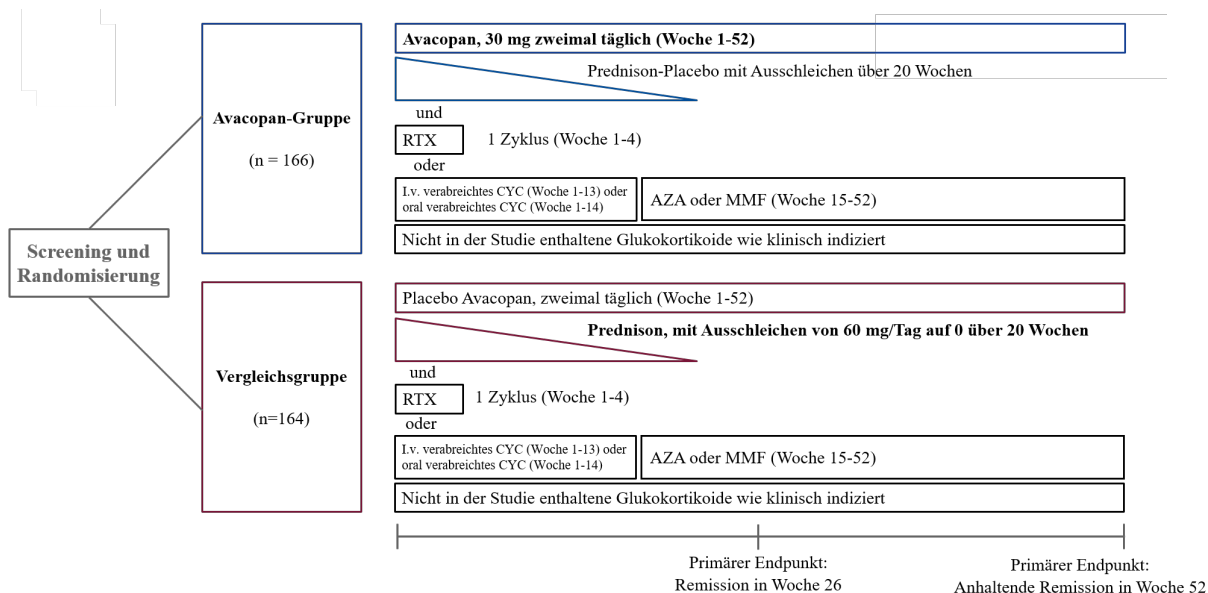
Avacopan blockiert die durch C5a induzierte CD11b-Aktivierung (Integrin α -M) auf den Neutrophilen, die aus Proben von Avacopan-Patienten stammen. CD11b erleichtert die Adhärenz der Neutrophilen an die Oberflächen der vaskulären Endothelzellen, eine der Phasen des vaskulitischen Prozesses.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die ADVOCATE-Studie war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Double-Dummy-pivotal Phase 3 Studie mit aktivem Vergleichspräparat. Insgesamt wurden in der 52-wöchigen Studie 330 Patienten im Alter von 13 Jahren oder älter mit Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, 54,8 %) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA, 45,2 %) behandelt.

Das ADVOCATE Studiendesign ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1 ADVOCATE Studiendesign



AZA = Azathioprin; CYC = Cyclophosphamid; IV = intravenös; MMF = Mycophenolatmofetil; RTX = Rituximab

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in eine von zwei Gruppen randomisiert:

- Avacopan-Gruppe (n = 166): Die Patienten erhielten zweimal täglich 30 mg Avacopan über 52 Wochen in Kombination mit einem sich progressiv verringernden Dosierungsschema für Prednison-Placebo über 20 Wochen,
- Vergleichsgruppe (n = 164): Die Patienten erhielten zweimal täglich Avacopan-Placebo über 52 Wochen in Kombination mit Prednison (mit Ausschleichen von 60 mg/Tag auf null über 20 Wochen).

Alle Patienten beider Gruppen erhielten eine immunsuppressive Standardtherapie mit entweder:

- Rituximab in einer Dosis von 375 mg/m² als 4 wöchentlich intravenös angewendete Dosen oder
- Intravenös angewendetes Cyclophosphamid. über 13 Wochen (15 mg/kg bis 1,2 g alle 2 bis 3 Wochen), gefolgt von täglich 1 mg/kg Azathioprin peroral mit Auftitrierung der Dosis bis auf 2 mg/kg täglich ab Woche 15 (Mycophenolatmofetil 2 g täglich war als Ersatz für Azathioprin erlaubt. Wurde Mycophenolatmofetil nicht vertragen oder war nicht verfügbar, war die Gabe von magensaftresistent beschichtetem Mycophenolat-Natrium mit einer Zieldosis von 1440 mg/Tag erlaubt.) oder
- Cyclophosphamid peroral über 14 Wochen (2 mg/kg täglich), gefolgt von Azathioprin oder Mycophenolatmofetil/Natrium peroral ab Woche 15 (gleiches Dosierungsschema wie für das intravenös angewendete Cyclophosphamid).

Bei der ersten Rituximab-Infusion wurden 100 mg Methylprednisolon oder ein Äquivalent vor Gabe der Rituximab-Infusion verabreicht. Eine Prämedikation mit Glukokortikoid für die zweite, dritte und vierte Rituximab-Infusion war erlaubt.

Reduktionen oder Anpassungen der Cyclophosphamid-, Azathioprin- und Mycophenolatdosen waren erlaubt, um die Standardverfahren hinsichtlich der Sicherheitsmaximierung dieser Arzneimittel einzuhalten.

Das Ausschleichen im Rahmen der Studie angewendeter Glukokortikoid-Behandlung erfolgte nach folgendem Schema (Tabelle 2).

Tabelle 2: Schema für das Ausschleichen der Glukokortikoid-Behandlung – Prednison-Dosis (mg pro Tag)

| Studientag | Avacopan | Vergleichspräparat | |
|------------|----------|--------------------|---------|
| | | ≥ 55 kg | < 55 kg |
| | Alle | | |
| 1 bis 7 | 0 | 60 | 45 |
| 8 bis 14 | 0 | 45 | 45 |
| 15 bis 21 | 0 | 30 | 30 |
| 22 bis 42 | 0 | 25 | 25 |
| 43 bis 56 | 0 | 20 | 20 |
| 57 bis 70 | 0 | 15 | 15 |
| 71 bis 98 | 0 | 10 | 10 |
| 99 bis 140 | 0 | 5 | 5 |
| ≥141 | 0 | 0 | 0 |

Nicht im Rahmen der Studie angewendete Glukokortikoide mussten während der Studiendauer möglichst vermieden werden, es sei denn, die Anwendung von Glukokortikoiden war aufgrund einer Erkrankung (wie Nebenniereninsuffizienz) unbedingt erforderlich. Patienten mit ANCA-assoziierte Vaskulitis, bei denen sich die Erkrankung während der Studie verschlechterte oder erneut auftrat, durften über einen begrenzten Behandlungszyklus mit Glukokortikoiden behandelt werden.

Die Patienten wurden bei der Randomisierung stratifiziert, um ein ausgeglichenes Verhältnis der Behandlungsarme in Abhängigkeit von 3 Faktoren zu erhalten:

- neu diagnostizierte oder rezidivierende ANCA-assoziierte Vaskulitis
- ANCA-assoziierte Vaskulitis mit positivem Myeloperoxidase (MPO)- oder Proteinase 3 (PR3)-Nachweis

- Behandlung mit intravenös angewendetem Rituximab, intravenös angewendetem Cyclophosphamid oder Cyclophosphamid peroral

Die Patienten beider Behandlungsgruppen wiesen zu Studienbeginn ähnliche demographische Merkmale und Krankheitscharakteristika auf (Tabelle 3).

Tabelle 3: Ausgewählte Baseline Charakteristika in der pivotalen Phase-3-Studie ADVOCATE (Intent-to-Treat-Population)

| Demographische Merkmale | Avacopan (n = 166) | Vergleichspräparat (n = 164) |
|---|-----------------------|---------------------------------|
| Alter beim Screening | | |
| Mittelwert (SD), Jahre | 61 (14,6) | 61 (14,5) |
| Bereich, Jahre | 13–83 | 15–88 |
| Krankheitsstatus der ANCA-assoziierten Vaskulitis, n (%) | | |
| Neu diagnostiziert | 115 (69,3) | 114 (69,5) |
| Rezidiv | 51 (30,7) | 50 (30,5) |
| ANCA-positiv, n (%) | | |
| PR3 | 72 (43,4) | 70 (42,7) |
| MPO | 94 (56,6) | 94 (57,3) |
| Form der ANCA-assoziierten Vaskulitis, n (%) | | |
| Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) | 91 (54,8) | 90 (54,9) |
| Mikroskopische Polyangiitis (MPA) | 75 (45,2) | 74 (45,1) |
| BVAS-Score | | |
| Mittelwert (SD) | 16,3 (5,87) | 16,2 (5,69) |
| eGFR | | |
| Mittelwert (SD), ml/min/1,73 m ² | 50,7 (30,96) | 52,9 (32,67) |
| Vorherige Anwendung von Glukokortikoiden (während des Screenings) | | |
| n (%) | 125 (75,3) | 135 (82,3) |
| Mittelwert (SD), Prednisonäquivalent-Dosis (mg) | 907 (1145,9) | 978 (1157,5) |

ANCA = anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper; BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score; MPO = Myeloperoxidase; PR3 = Proteinase 3; SD = Standardabweichung

Ziel der Studie war es, festzustellen, ob Avacopan eine wirksame Behandlung für Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis darstellt und gleichzeitig eine Reduzierung des Einsatzes von Glukokortikoiden ermöglicht, ohne die Sicherheit oder Wirksamkeit zu beeinträchtigen.

Das Hauptziel war die Beurteilung der Wirksamkeit des oben beschriebenen Behandlungsregimes zur Einleitung und Erhaltung einer Remission bei Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis basierend auf den folgenden beiden primären Endpunkten:

- Anteil an Patienten in einer Krankheitsremission. Diese war definiert als das Erreichen eines Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) von 0 und keine Einnahme von Glukokortikoiden zur Behandlung der ANCA-assoziierten Vaskulitis in den 4 Wochen vor Woche 26.
- Anteil an Patienten in einer anhaltenden Krankheitsremission. Diese war definiert als eine Remission in Woche 26 ohne Rezidiv bis Woche 52, ein Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) von 0 und keine Einnahme von Glukokortikoiden zur Behandlung der ANCA-assoziierten Vaskulitis in den 4 Wochen vor Woche 52.

Die beiden primären Endpunkte wurden nacheinander auf Nicht-Unterlegenheit und Überlegenheit geprüft, wobei zur Erhaltung der Rate von 0,05 für den Typ-I-Fehler der Gate-Keeping-Ansatz angewendet wurde.

Die Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Remission in Woche 26 und anhaltende Remission in Woche 52 in der pivotalen Phase-3-Studie ADVOCATE (Intent-to-Treat-Population)

| | Avacopan n = 166 n (%) | Vergleichspräparat n = 164 n (%) | Geschätzte Differenz zwischen den Behandlungen in %^a |
|---|---------------------------------------|---|--|
| Remission in Woche 26 | 120 (72,3) | 115 (70,1) | 3,4 |
| 95-%-KI | 64,8; 78,9 | 62,5; 77,0 | -6,0; 12,8 |
| Anhaltende Remission in Woche 52 | 109 (65,7) | 90 (54,9) | 12,5 |
| 95-%-KI | 57,9; 72,8 | 46,9; 62,6 | 2,6; 22,3 |

KI = Konfidenzintervall

^a Die beidseitigen 95-%-KI wurden unter Adjustierung der Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung berechnet.

^b Der p Wert für die Überlegenheit = 0.013 (beidseitig)

Die Wirksamkeitsergebnisse waren in den relevanten Subgruppen insgesamt kohärent, d. h. Patienten mit neu diagnostizierter und rezidivierender Erkrankung, PR3- und MPO-ANCA-positiver Erkrankung, GPA und MPA, sowie Männer und Frauen. Die Wirksamkeitsergebnisse nach Hintergrundbehandlung sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Remission in Woche 26 und anhaltende Remission in Woche 52 in der pivotalen Phase-3-Studie ADVOCATE nach Hintergrundtherapie (Intent-to-Treat-Population)

| | Avacopan n/N (%) | Vergleichspräparat n/N (%) | Differenz in %, 95-%-KI^a |
|--|-----------------------------|---------------------------------------|--|
| Remission in Woche 26 | | | |
| Mit intravenös angewendetem Rituximab. behandelte Patienten | 83/107 (77,6) | 81/107 (75,7) | 1,9 (-9,5; 13,2) |
| Mit intravenös oder peroral angewendetem Cyclophosphamid. behandelte Patienten | 37/59 (62,7) | 34/57 (59,6) | 3,1 (-14,7; 20,8) |
| Anhaltende Remission in Woche 52 | | | |
| Mit intravenös angewendetem Rituximab behandelte Patienten | 76/107 (71,0) | 60/107 (56,1) | 15,0 (2,2; 27,7) |
| Mit intravenös oder peroral angewendetem Cyclophosphamid behandelte Patienten | 33/59 (55,9) | 30/57 (52,6) | 3,3 (-14,8; 21,4) |

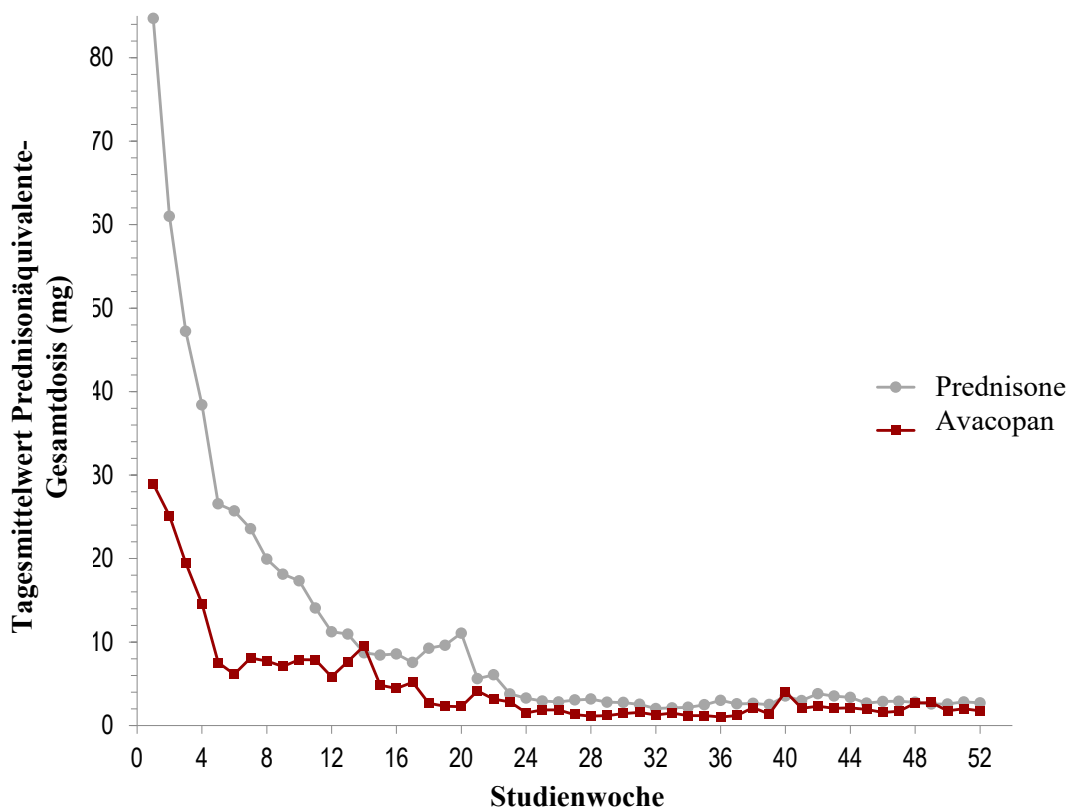
^a Berechnung der zweiseitigen 95-%-Konfidenzintervalle (KI) für die Differenz zwischen den Anteilen (Avacopan minus Vergleichspräparat) mittels Wald-Methode.

Glukokortikoid Toxizität

In der pivotalen Phase-3-Studie ADVOCATE war die mittlere Gesamtdosis des kumulierten Prednisonäquivalents von Tag 1 bis zum Behandlungsende in der Vergleichsgruppe ca. 2,3-mal höher gegenüber der Avacopan-Gruppe (3.846,9 mg gegenüber 1.675,5 mg).

Vom Studienbeginn bis Woche 26 erhielten 86,1% der Patienten die Avacopan erhielten, nicht im Rahmen der Studie verabreichte Glukokortikoide. In der Vergleichsgruppe war der Großteil der Anwendungen von Glukokortikoiden auf den in dem Protokoll vorgesehenen Prednison-Behandlungszyklus zurückzuführen.

Abbildung 2: Durchschnittliche tägliche Gesamtdosis von Prednison-äquivalent Glukokortikoid pro Patient pro Studienwoche in der ADVOCATE-Studie (Intent-to-treat-Population)



Der Glukokortikoid-Toxizitäts-Index (GTI) bewertet die Morbidität im Zusammenhang mit Glukokortikoiden , einschließlich Messungen der Parameter Body Mass Index (BMI), Glucosetoleranz, Lipidwerte, Steroidmyopathie, Hauttoxizität, neuropsychiatrische Toxizität und Infektionen. Ein höherer GTI deutet auf eine höhere Glukokortikoid-Toxizität hin. Im GTI sind der Score für die kumulative Verschlechterung (Cumulative Worsening Score, CWS), der die kumulative Toxizität im Zeitverlauf erfasst, und für die aggregierte Verbesserung (Aggregate Improvement Score, AIS) enthalten, der sowohl die Verbesserung als auch die Verschlechterung der Toxizität im Zeitverlauf erfasst.

Die beiden GTI-Scores (CWS und AIS) der Avacopan-Gruppe gegenüber der Vergleichsgruppe sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Die GTI Maße waren die sekundären Endpunkte in der Studie und wurden nicht auf Vielzahl untersucht.

Tabelle 6: Ergebnisse des Glukokortikoid-Toxizitäts-Index (GTI) in der pivotalen Phase-3 ADVOCATE-Studie (Intent-to-Treat-Population)

| | Avacopan n = 166 | Vergleichspräparat n = 164 | Differenz zwischen den Gruppen, 95%- KI |
|---|-----------------------------|---------------------------------------|--|
| Kumulative Verschlechterung (CWS) | | | |
| Woche 13 (kleinste- Quadrate-Mittelwert) | 25,7 | 36,6 | -11,0 (-19,7; -2,2) |
| Woche 26 (kleinste- Quadrate-Mittelwert) | 39,7 | 56,6 | -16,8 (-25,6; -8,0) |
| Aggregierte Verbesserung (AIS) | | | |
| Woche 13 (kleinste- Quadrate-Mittelwert) | 9,9 | 23,2 | -13,3 (-22,2; -4,4) |
| Woche 26 (kleinste- Quadrate-Mittelwert) | 11,2 | 23,4 | -12,1 (-21,1; -3,2) |

Kinder und Jugendliche

In der pivotalen Phase-3-Studie ADVOCATE wurden insgesamt 3 Jugendliche untersucht, zwei im Avacopan-Arm und einer im Arm mit dem Vergleichspräparat. Ein Jugendlicher im Avacopan-Arm brach die Behandlung aufgrund der Verschlechterung einer renalen Vaskulitis ab. Der zweite jugendliche Patient, der Avacopan erhielt und die Behandlung abschloss, erreichte in Woche 26 sowohl eine Remission als auch in Woche 52 eine anhaltende Remission. Der Jugendliche in der Vergleichsgruppe brach die Behandlung wegen der Nichteinhaltung der Vorgaben für die Empfängnisverhütung ab.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Avacopan eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von ANCA-assoziiertes Vaskulitis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei Einnahme auf nüchternen Magen wird die maximale Plasmakonzentration von Avacopan (C_{max}) nach einer mittleren Zeit (t_{max}) von ca. 2 Stunden erreicht. Die Avacopan-Konzentration erhöhte sich im Dosisbereich von 10 bis 30 mg ungefähr proportional zur systemischen Expositionsdosis.

Die gleichzeitige Einnahme einer 30-mg-Kapsel und einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit erhöht die Plasmakonzentration (AUC) von Avacopan um ca. 72 % und verlängert die t_{max} um ca. 3 Stunden. Die C_{max} wird hiervon jedoch nicht beeinflusst.

Verteilung

Die reversible Plasmaproteinbindung (z. B. an Albumin und an Alpha-1-saures Glykoprotein) von Avacopan und des Metaboliten M1 ist größer als 99,9 %. Das scheinbare Verteilungsvolumen ist hoch (V_z/F 3.000 – 11.000 l), was auf eine umfangreiche Verteilung des Wirkstoffs im Gewebe hinweist.

Biotransformation

Avacopan wird vorwiegend über den Phase-I-Metabolismus abgebaut. Nach peroraler Gabe einer radioaktiv markierten Avacopan-Dosis wurde der größte Teil der Abbauprodukte des Wirkstoffs in Form von Phase-I-Metaboliten in den Fäzes wiedergefunden. Ein zirkulierender Hauptmetabolit (M1), ein monohydroxiliertes Abbauprodukt von Avacopan, machte ca. 12 % aller mit dem Wirkstoff in Verbindung stehenden Substanzen im Plasma aus. Dieser Metabolit ist für 30 bis 50 % der Exposition

gegenüber der Muttersubstanz verantwortlich und hat ungefähr dieselbe Aktivität wie Avacopan in Bezug auf C5aR1. Die Clearance von Avacopan sowie die Bildung und Clearance des Metaboliten M1 erfolgt vorwiegend durch das Enzym Cytochrom P450 (CYP) 3A4.

Avacopan ist ein schwacher CYP3A4- und CYP2C9-Inhibitor, wie durch die mäßige Erhöhung der AUC der Testwirkstoffe Midazolam (1,81-fach) und Celecoxib (1,15-fach) gezeigt wird.

In vitro hemmt Avacopan weder andere CYP-Enzyme noch induziert es diese.

Avacopan zeigte *in vitro* eine vernachlässigbare bis schwache Inhibition häufiger Transporter. Klinisch relevante Wechselwirkungen durch die gleichzeitige Anwendung von Avacopan zusammen mit Substanzen, die Substrate oder Inhibitoren dieser Transporter sind, sind somit nicht zu erwarten.

Elimination

Die pharmakokinetische (PK) Populationsanalyse zeigt eine offensichtliche Gesamt-Clearance (CL/F) von Avacopan von 16,3 l/h (95-%-KI: 13,1 – 21,1 l/h). Gemäß PK-Analyse beträgt die terminale Halbwertszeit 510 Stunden (21 Tage). Nach Erreichen des Steady State und anschließendem Absetzen von Avacopan dürfte die residuale Plasmakonzentration von Avacopan etwa 4 Wochen, 7 Wochen bzw. 10 Wochen nach der letzten Dosis auf ca. 20 %, < 10 % bzw. < 5 % der maximalen Konzentration im Steady State zurückgehen.

Nach peroraler Gabe einer radioaktiv markierten Avacopan-Dosis wurden ca. 77 % bzw. 10 % der radioaktiven Dosis in den Fäzes und im Urin wiedergefunden, wobei 7 % und weniger als 0,1 % der radioaktiven Dosis als unverändertes Avacopan in den Fäzes und im Urin ausgeschieden wurden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Clearance von Avacopan vorwiegend über den Stoffwechsel erfolgt, gefolgt von der biliären Ausscheidung der Metaboliten in den Fäzes, und dass die unmittelbare Ausscheidung von Avacopan im Urin oder in den Fäzes vernachlässigbar ist.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Die pharmakokinetische Populationsanalyse zeigte (bei Erwachsenen) keinen signifikanten Einfluss des Alters auf die AUC von Avacopan. Für Patienten über 75 Jahre lagen jedoch in den klinischen Studien nur begrenzte pharmakokinetische Daten vor. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Avacopan wurden bei 16 Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mäßiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse B) bewertet. Das Expositionsniveau gegenüber Avacopan oder seinem Hauptmetaboliten M1 (durchschnittliches Verhältnis von C_{max} und AUC $\leq 1,3$) wies im Vergleich zu normalen Probanden keine relevanten pharmakologischen Unterschiede auf. Es ist somit keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Avacopan wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C) untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die pharmakokinetische (PK) Populationsanalyse zeigt, dass die AUC von Avacopan bei Patienten mit Niereninsuffizienz ähnlich der von gesunden Teilnehmern ist. Daher ist keine Dosisanpassung basierend auf der Nierenfunktion erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Avacopan wurde nicht bei Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis mit einer eGFR unter 15 ml/min/1,73 m² untersucht, die dialysepflichtig sind, eine Dialyse oder eine Plasmaaustausch-Behandlung benötigen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Karzinogenität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Fertilität und frühe embryofetale Entwicklung

Avacopan hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Hamstern oder auf die frühe Entwicklung bei peroralen Dosen, die dem 6,8-Fachen der klinischen AUC entsprachen.

Embryofetale Entwicklung

Bei peroraler Gabe an Hamster und Kaninchen zeigte Avacopan keine teratogene Wirkung. Bei Hamstern stieg die Inzidenz von Skelettveränderungen (überzählige thorakolumbale Kurzrippe) bei einer Erhöhung auf das 5,3-Fache der klinischen Exposition (basierend auf der AUC) an. Bei Kaninchen führte Avacopan zu einer Toxizität bei Muttertieren (klinische Anzeichen unerwünschter Ereignisse und Aborte). Bei Dosierungen, die dem 0,6-Fachen der klinischen Exposition entsprachen, wurde jedoch keine fetale Toxizität festgestellt.

Prä- und postnatale Entwicklung

Bei Hamstern, die während der Gestation und Laktation bis zur Entwöhnung das 6,3-Fache der klinischen Exposition erhielten, verursachte Avacopan keine unerwünschten Ereignisse bei den weiblichen Nachkommen. Bei männlichen Tieren wurde beim 3,7-Fachen der klinischen AUC eine leichte Verzögerung bei der Ablösung des Präputiums beobachtet. Dieser Einzelbefund wurde als von geringer toxikologischer Bedeutung eingestuft und nicht mit einer Störung der Fortpflanzungsfähigkeit in Verbindung gebracht.

Bei der Untersuchung der Avacopan-Plasmaspiegel von säugenden Tieren und gesäugten Jungtieren wurde Avacopan nachgewiesen, was darauf hindeutet, dass Avacopan in die Muttermilch säugender Hamster übergeht.

Karzinogenität

Das kanzerogene Potenzial von Avacopan wurde in einer zweijährigen Studie an Ratten und Hamstern untersucht.

Bei männlichen Ratten wurde bei Verabreichung von Avacopan ein leichter Anstieg von C-Zell-Adenomen beobachtet. Dieser Anstieg ist statistisch nicht signifikant, und die Inzidenz lag im historischen Kontrollbereich. Avacopan erwies sich bei Hamstern, einer aus pharmakologischer Sicht relevanten Spezies, als nicht kanzerogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.)
Macrogol 4000

Kapselhülle

Gelatine
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)
Titandioxid (E171)
Polysorbat 80

Drucktinte

Eisen(II, III)-oxid (E172)
Schellack
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalflasche aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss und Induktionsversiegelung.

Packungsgrößen: 30 oder 180 Hartkapseln oder Sammelpackung mit 540 Hartkapseln (3 Packungen mit 180).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1605/001

EU/1/21/1605/002

EU/1/21/1605/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Januar 2022

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – PACKUNGEN MIT 30 UND 180 KAPSELN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tavneos 10 mg Hartkapseln
Avacopan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 10 mg Avacopan.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.).
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

180 Hartkapseln.
30 Hartkapseln.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Die Kapseln müssen im Ganzen zu einer Mahlzeit eingenommen werden.
Nicht zerdrücken, zerkauen oder öffnen.
Packungsbeilage beachten.

,QR-Code ist einzufügen, + www.tavneos-patient.eu

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalflasche aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1605/001 – 30 Hartkapseln
EU/1/21/1605/002 – 180 Hartkapseln

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Tavneos

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER INNEREN UMHÜLLUNG

INNERER KARTON EINER SAMMELPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tavneos 10 mg Hartkapseln
Avacopan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 10 mg Avacopan.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.).
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

180 Hartkapseln.
Bestandteil einer Sammelpackung. Kann nicht einzeln verkauft werden.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Die Kapseln müssen im Ganzen zu einer Mahlzeit eingenommen werden.
Nicht zerdrücken, zerkauen oder öffnen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalflasche aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1605/003 – 540 Hartkapseln (3 Packungen mit 180)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Tavneos

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (SAMMELPACKUNG) – 540 (3 PACKUNGEN MIT 180) HARTKAPSELN
(MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tavneos 10 mg Hartkapseln
Avacopan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 10 mg Avacopan.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Macroglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.).
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapseln.

Sammelpackung: 540 (3 Packungen mit 180) Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Die Kapseln müssen im Ganzen zu einer Mahlzeit eingenommen werden.
Nicht zerdrücken, zerkauen oder öffnen.
Packungsbeilage beachten.

,QR-Code ist einzufügen, + www.tavneos-patient.eu

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalflasche aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1605/003 – 540 Hartkapseln (3 Packungen mit 180)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Tavneos

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tavneos 10 mg Hartkapseln
Avacopan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 10 mg Avacopan.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

180 Hartkapseln.
30 Hartkapseln.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Die Kapseln müssen im Ganzen zu einer Mahlzeit eingenommen werden.
Nicht zerdrücken, zerkauen oder öffnen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalflasche aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1605/001 – 30 Hartkapseln
EU/1/21/1605/002 – 180 Hartkapseln
EU/1/21/1605/003 – 540 Hartkapseln (3 Packungen mit 180)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Tavneos 10 mg Hartkapseln

Avacopan

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Tavneos und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tavneos beachten?
3. Wie ist Tavneos einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tavneos aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Tavneos und wofür wird es angewendet?

Was ist Tavneos?

Tavneos enthält den Wirkstoff Avacopan, der an ein bestimmtes Protein im Körper bindet, das als Komplement-5a-Rezeptor bezeichnet wird.

Wofür wird Tavneos angewendet?

Tavneos wird zur Behandlung von Erwachsenen mit einer sich allmählich verschlechternden Erkrankung angewendet, die durch Entzündungen der kleinen Blutgefäße ausgelöst wird. Diese wird als Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und mikroskopische Polyangiitis (MPA) bezeichnet:

- **Granulomatose mit Polyangiitis** betrifft vorwiegend kleine Blutgefäße und das Gewebe von Nieren, Lunge, Hals, Nase und Nebenhöhlen, kann jedoch auch in anderen Organen auftreten. Patienten entwickeln kleine Knötchen (Granulome) in und um die Blutgefäße, die durch entzündungsbedingte Gewebeschäden entstehen.
- **Mikroskopische Polyangiitis** betrifft die kleineren Blutgefäße. Sie tritt häufig in den Nieren auf, kann jedoch auch in anderen Organen vorkommen.

Der Komplement-5a-Rezeptor spielt bei entzündungsauslösenden Prozessen eine entscheidende Rolle. Dieses Arzneimittel bindet an diesen Rezeptor und hemmt dadurch dessen Funktion, wodurch die mit der Erkrankung einhergehenden Entzündungen der Blutgefäße reduziert werden.

Tavneos kann zusammen mit anderen vom Arzt verordneten Behandlungen angewendet werden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tavneos beachten?

Tavneos darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Avacopan oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor und während Sie Tavneos einnehmen, wenn Sie:

- an einer Lebererkrankung gelitten haben oder leiden, wie einem erhöhten Spiegel des Gesamtbilirubins, dem gelben Abbauprodukt des Blutfarbstoffs, oder der Leberenzyme wie Transaminasen
- eine Infektion, unerwartete blaue Flecken und Blutungen hatten oder haben (die beiden letzteren sind typische Anzeichen für ein Knochenmarksversagen)
- Hepatitis B, Hepatitis C, eine HIV-Infektion oder Tuberkulose haben oder hatten
- an einer Herzerkrankung gelitten haben oder leiden, wie Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Entzündung der Herzkranzgefäße
- jegliche Art von Krebs hatten oder haben.

Tavneos wird nicht empfohlen bei Patienten, die

- an einer aktiven Lebererkrankung leiden oder
- eine aktive, schwerwiegende Infektion haben.

Ihr Arzt wird vor und gegebenenfalls während der Behandlung Bluttests durchführen, um Folgendes zu überprüfen:

- ob Sie Leberprobleme haben (durch Bestimmung der Leberenzyme und des Gesamtbilirubins im Blut)
- Ihr Infektionsrisiko (durch Bestimmung der Anzahl der weißen Blutkörperchen).

Ihr Arzt wird entscheiden, die Behandlung vorübergehend zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen.

Ihr Arzt wird Sie auch auf Anzeichen und Symptome einer Infektion namens *Neisseria meningitidis* überwachen. Dies wird bei erwachsenen Patienten mit GPA oder MPA empfohlen.

Während der Behandlung mit Tavneos wird eine prophylaktische Behandlung gegen eine Lungenentzündung namens *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie empfohlen.

Es wird empfohlen, Impfungen vor der Behandlung mit Tavneos durchzuführen oder wenn keine aktive Phase der Erkrankung vorliegt (Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis).

Schwerwiegende und häufig schmerzhafte Schwellungen unter der Haut, vorwiegend im Gesicht, wurden während der Behandlung mit Tavneos berichtet. Sollten diese Symptome im Rachen auftreten, kann das Atmen erschwert sein. Brechen Sie die Behandlung ab und suchen Sie unverzüglich ärztliche Hilfe wenn eine Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge oder Hals oder Atembeschwerden auftreten.

Kinder und Jugendliche

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren an, da die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels für diese Altersgruppe nicht ausreichend erwiesen ist.

Einnahme von Tavneos zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Es ist wichtig, Ihren Arzt zu informieren, insbesondere, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin: Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und anderen Erkrankungen
- Enzalutamid, Mitotan: Arzneimittel zur Behandlung von Krebs
- Rifampicin: ein Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose oder bestimmten anderen Infektionen
- Johanniskraut: ein pflanzliches Arzneimittel, das bei milden Depressionen angewendet wird.

Wenn die kurzzeitige Anwendung eines dieser Arzneimittel während der Behandlung mit Tavneos nicht vermieden werden kann, kann es sein, dass Ihr Arzt Ihren Zustand regelmäßig überprüft, um zu sehen, wie gut Tavneos wirkt.

Tavneos kann die folgenden Arzneimittel beeinflussen oder durch diese beeinflusst werden:

- Alfentanil: Schmerzmittel das bei Operationen mit Narkosemitteln eingesetzt wird
- Boceprevir, Telaprevir: Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis C
- Bosentan: Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck in der Lunge und Wunden an den Fingern und Zehen, die Sklerodermie genannt werden
- Clarithromycin, Telithromycin: Antibiotika zur Behandlung von bakteriellen Infektionen
- Conivaptan: Arzneimittel zur Behandlung niedriger Natriumspiegel im Blut
- Ciclosporin: Arzneimittel zur Unterdrückung des Immunsystems und zur Verhinderung von Transplantatabstoßungen, zur Behandlung schwerer Hauterkrankungen und schwerer Augen- oder Gelenkentzündungen
- Dabigatran: Arzneimittel zur Blutverdünnung
- Dihydroergotamin, Ergotamin: Arzneimittel zur Behandlung von Migräne
- Fentanyl: starkes Schmerzmittel
- Indinavir, Efavirenz, Etravirin, Lopinavir/Ritonavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir: Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen
- Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol: Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen
- Ketoconazol: Arzneimittel zur Behandlung von Symptomen des sogenannten Cushing-Syndroms, das durch eine übermäßige Produktion des körpereigenen Cortisols auftritt
- Mibefradil: Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen und Bluthochdruck
- Modafinil: Arzneimittel zur Behandlung einer extremen Schlafneigung (Narkolepsie)
- Nefazodon: Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen
- Sirolimus, Tacrolimus: Arzneimittel zur Unterdrückung des Immunsystems und zur Verhinderung von Transplantatabstoßungen

Einnahme von Tavneos zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Vermeiden Sie während der Behandlung mit Tavneos den Verzehr von Grapefruit oder Grapefruitsaft, weil diese die Wirkung des Arzneimittels beeinflussen können.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

- **Schwangerschaft**
Die Einnahme dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen.
- **Stillzeit**
Es ist nicht bekannt, ob Avacopan in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Baby kann nicht ausgeschlossen werden. Ihr Arzt wird Sie bei der Entscheidung unterstützen, ob die Behandlung mit Tavneos zu beenden ist oder ob Sie abstillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wird als unwahrscheinlich betrachtet, dass Tavneos einen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

Tavneos enthält Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.)

Kann Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

3. Wie ist Tavneos einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt **3 Kapseln morgens und 3 Kapseln abends**.

Art der Anwendung

Schlucken Sie die Kapseln im Ganzen mit einem Glas Wasser. Die Kapseln **dürfen nicht** zerdrückt, zerkaut oder geöffnet werden. Nehmen Sie 3 Kapseln morgens und 3 Kapseln abends zu einer Mahlzeit ein.

Wenn Sie eine größere Menge von Tavneos eingenommen haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Tavneos vergessen haben

Ist Ihre nächste geplante Dosis erst **in mehr als 3 Stunden fällig**, nehmen Sie die vergessene Dosis so bald wie möglich ein, und nehmen Sie anschließend die nächste Dosis zur vorgesehenen Zeit ein.

Ist Ihre nächste Dosis jedoch **in weniger als 3 Stunden fällig**, nehmen Sie die vergessene Dosis nicht ein. Nehmen Sie einfach die nächste Dosis zum üblichen Zeitpunkt ein.

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Tavneos abbrechen

Brechen Sie die Behandlung ab und suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf, wenn eine Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge oder Hals oder Atembeschwerden auftreten. Beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels in andere Situation nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt, wenn eine der folgenden schweren Nebenwirkungen auftritt:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Bluttest mit erhöhten Konzentrationen von
 - Leberenzymen (ein Zeichen von Leberproblemen)

- Bilirubin: ein gelbes Abbauprodukt des Blutfarbstoffs.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Lungenentzündung (Symptome können keuchende Atmung, Atemschwierigkeiten oder Brustschmerzen sein)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- schwere allergische Reaktionen, die Schwellungen unter der Haut, vorwiegend im Gesicht, verursachen und zu Atemschwierigkeiten führen können (Angioödem).

Andere Nebenwirkungen können mit folgenden Häufigkeiten auftreten:

Sehr häufig

- Infektion der oberen Atemwege
- Rauer und entzündeter Hals und Nase
- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Durchfall
- Erbrechen
- Verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (sichtbar in Bluttests).

Häufig

- Entzündung der Nasenschleimhaut, was Niesen, Juckreiz, laufende und verstopfte Nase verursachen kann
- Harnwegsinfektionen
- Entzündung der Nebenhöhlen oder Bronchien
- Entzündung der Magen- und der Darmschleimhaut
- Infektion der unteren Atemwege
- Zellulitis
- Gürtelrose
- Grippe
- Hefepilzinfektion (Candida-Infektion) oder Herpes im Mund
- Mittelohrinfection
- Verminderte Zahl weißer Blutzellen namens Neutrophile (Symptome können Infektionen, Fieber oder schmerzhaftes Schlucken sein)
- Schmerzen im Oberbauch
- Erhöhte Blutspiegel des Enzyms Kreatinphosphokinase (Symptome können Brustschmerzen, Verwirrtheit, Muskelschmerzen, plötzliche Schwäche oder Taubheit des Körpers sein).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Tavneos aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalflasche aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tavneos enthält

- Der Wirkstoff ist Avacopan.
Jede Hartkapsel enthält 10 mg Avacopan.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Macroglyglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.)
 - Macrogol 4000
 - Gelatine
 - Polysorbat 80
 - Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172)
 - Titandioxid (E171)
 - Schellack
 - Kaliumhydroxid

Wie Tavneos aussieht und Inhalt der Packung

Tavneos Hartkapseln bestehen aus einem gelben Unterteil und einem Oberteil in Hellorange mit dem Aufdruck „CCX168“ in schwarzer Tinte.

Die Kapseln sind 22 mm lang, mit einem Durchmesser von 8 mm.

Die Kapseln sind in Kunststoffflaschen mit einem kindergesicherten Verschluss verpackt.

Tavneos ist erhältlich in

- Packungen, die 30 Hartkapseln enthalten oder
- Packungen, die 180 Hartkapseln enthalten oder
- Sammelpackungen, die 540 Hartkapseln enthalten (3 Einzelpackungen mit 180 Hartkapseln)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem pharmazeutischen Unternehmer in Verbindung.

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auch unter der folgenden URL verfügbar:
<http://www.tavneos-patient.eu>.