

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tavneos 10 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 10 mg avakopan.

Hjälpämne med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 245 mg makrogolglycerolhydroxistearat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel

Kapslar med gul underdel och ljusorange överdel märkt med ”CCX168” i svart bläck. En kapsel är 22 mm lång och har en diameter på 8 mm (storlek 0).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tavneos i kombination med en rituximab- eller cyklofosfamidregim är avsett för behandling av vuxna patienter med svår, aktiv granulomatös polyangit (GPA) eller mikroskopisk polyangit (MPA) (se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska inledas och övervakas av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av diagnostik och behandling av GPA eller MPA.

Dosering

Den rekommenderade dosen är 30 mg Tavneos (3 hårda kapslar à 10 mg) som tas peroralt två gånger dagligen, morgon och kväll, tillsammans med mat.

Tavneos ska administreras i kombination med en rituximab- eller cyklofosfamidregim enligt följande:

- intravenösa doser av rituximab en gång per vecka i 4 veckor, eller
- intravenöst eller peroralt cyklofosfamid i 13 eller 14 veckor följt av peroralt azatioprin eller mykofenolatmofetil, samt
- glukokortikoider när klinisk indicerat.

För uppgifter om doser, samtidig användning av glukokortikoider och data om effekt och säkerhet för kombinationerna, se avsnitt 4.8 och 5.1

Kliniska studiedata är begränsade till 52 veckors exponering följt av 8 veckors observation.

Missade doser

Om en patient missar en dos ska den missade dosen tas så snart som möjligt, om det inte är mindre än tre timmar till nästa schemalagda dos. Om det är mindre än tre timmar ska den missade dosen inte tas.

Dosjustering

Behandlingen måste utvärderas kliniskt och tillfälligt stoppas om:

- alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) är mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN).

Behandlingen måste tillfälligt stoppas om:

- ALAT eller ASAT är $> 5 \times \text{ULN}$
- en patient utvecklar leukopeni (antalet vita blodkroppar $< 2 \times 10^9/l$) eller neutropeni (neutrofiler $< 1 \times 10^9/l$) eller lymfopeni (lymfocyter $< 0,2 \times 10^9/l$)
- en patient har en aktiv, allvarlig infektion (dvs. kräver sjukhusvistelse eller förlängd sjukhusvistelse).

Behandlingen kan återupptas:

- när värdena normaliserats och baserat på en individuell nytta/riskbedömning.

Om behandlingen återupptas ska levertransaminaser och totalt bilirubin övervakas noggrant.

Permanent utsättning av behandlingen måste övervägas om:

- ALAT eller ASAT $> 8 \times \text{ULN}$
- ALAT eller ASAT $> 5 \times \text{ULN}$ under mer än 2 veckor
- ALAT eller ASAT $> 3 \times \text{ULN}$ och totalt bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ eller internationell normaliserad kvot (INR) $> 1,5$
- ALAT eller ASAT $> 3 \times \text{ULN}$ med förekomst av fatigue, illamående, kräkning, smärta eller ömhet i övre högra bukkvadranten, feber, utslag och/eller eosinofili ($> 5 \%$)
- ett samband mellan avakopan och leversvikt har fastställts.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen justering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Avakopan har inte studerats hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) och användning rekommenderas därför inte till dessa patienter.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs baserat på njurfunktionen (se avsnitt 5.2).

Avakopan har inte studerats hos patienter med vaskulit associerad med anti-neutrofila cytoplasmaantikroppar (ANCA-associerad vaskulit) med en uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) under $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, som behandlas med dialys eller är i behov av dialys eller plasmabyte.

Allvarlig sjukdom med lungblödning

Avakopan har inte studerats hos patienter med allvarlig sjukdom med lungblödning.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för avakopan för ungdomar (i åldern 12-17 år) har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas. Avakopans säkerhet och effektivitet för barn under 12 år har inte fastställts ännu. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Detta läkemedel är avsett för oral användning.

De hårda kapslarna ska tas tillsammans med mat och sväljas hela med vatten och får inte krossas, tuggas eller öppnas.

Grapefrukt och grapefruktjuice ska undvikas hos patienter som behandlas med avakopan (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Förhöjda leverfunktionsvärden

Allvarliga biverkningar i form av förhöjda levertransaminaser med förhöjt totalt bilirubin har observerats hos patienter som får avakopan i kombination med cyklofosamid (följt av azatioprin eller mykofenolat) eller rituximab och trimetoprim och sulfametoxazol.

Förhöjda leverfunktionsvärden (LFT) betraktas som en biverkning (se avsnitt 4.8).

Avakopan får inte ges till patienter med tecken på leversjukdom såsom förhöjt ASAT, ALAT alkaliskt fosfat (ALP) eller totalt bilirubin > 3 gånger ULN.

Levertransaminaser och totalt bilirubin måste bestämmas innan behandling sätts in.

Patienterna måste övervakas avseende levertransaminaser och totalt bilirubin när kliniskt indicerat och som del av den rutinmässiga uppföljningen av patientens underliggande tillstånd (se avsnitt 4.2).

Blodet och immunsystemet

Antalet vita blodkroppar måste bestämmas innan behandling sätts in och patienterna måste övervakas när kliniskt indicerat och som del av den rutinmässiga uppföljningen av patientens underliggande tillstånd (se avsnitt 4.2).

Behandling med avakopan får inte sättas in om antalet vita blodkroppar är mindre än 3 500/ μ l eller antalet neutrofiler är mindre än 1 500/ μ l eller antalet lymfocyter är mindre än 500/ μ l.

Patienter som får avakopan måste instrueras att omedelbart rapportera alla tecken på infektion, oväntade blåmärken, blödning eller några andra tecken på benmärgssvikt.

Allvarliga infektioner

Allvarliga infektioner har rapporterats hos patienter som får kombinationsmedel för behandling av GPA eller MPA, inklusive avakopan i kombination med rituximab eller cyklofosamid (se avsnitt 4.8).

Patienterna måste bedömas avseende allvarliga infektioner.

Avakopan har inte studerats hos patienter med hepatit B, hepatit C eller infektioner med humant immunbristvirus (hivinfektioner). Före och under behandling måste patienterna tala om för sin läkare om de har fått diagnosen tuberkulos, hepatit B, hepatit C eller hivinfektion. Iaktta försiktighet vid behandling av patienter med tuberkulos, hepatit B, hepatit C eller hivinfektion i anamnesen.

Avakopan minskar inte bildandet av membranattackkomplexet (C5b-9) eller terminalkomplementkomplexet (TCC). Inga fall av *Neisseria meningitidis* har identifierats i det kliniska avakopanprogrammet. Övervaka patienter som behandlas för ANCA-associerad vaskulit enligt gängse praxis avseende kliniska tecken och symtom på *Neisseria*-infektioner.

Profylax av pneumocystis jirovecii-pneumoni

Profylax av *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni rekommenderas för vuxna patienter med GPA eller MPA under behandling med avakopan, enligt lokala riktlinjer för klinisk praxis.

Immunisering

Säkerheten vid immunisering med levande virusvaccin efter avakopanbehandling har inte undersökts. Ge helst vaccinationer innan den insättande behandlingen med avakopan eller under sjukdomens vilande fas.

Angioödem

Angioödem har rapporterats hos patienter som får avakopan (se avsnitt 4.8).

Patienterna måste tala om för sin läkare om de får symtom såsom svullnad i ansikte, läppar eller tunga, trångghetskänsla i strupen eller svårighet att andas.

Uppehåll i behandlingen med avakopan måste göras vid fall av angioödem.

Interaktion med starka CYP3A4-inducerare

Samtidig användning av starka CYP3A4-enzyminducerare (t.ex. karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenobarbital, fenytoin, rifampicin och johannesört) med avakopan ska undvikas (se avsnitt 4.5). Patienter som förväntas behöva långvarig administrering av dessa läkemedel ska inte behandlas med avakopan.

Om kortvarig samtidig administrering inte kan undvikas hos en patient som redan använder avakopan måste patienten övervakas noga avseende recidiverande sjukdomsaktivitet.

Hjärtat

Patienter med GPA eller MPA har större risk att drabbas av hjärtsjukdomar såsom hjärtinfarkt, hjärtsvikt och hjärtvaskulit.

Allvarliga biverkningar i form av hjärtsjukdom har rapporterats hos patienter som behandlades med avakopan. En behandlingsregim som baserar sig på en kombination av cyklofosamid följt av azatioprin kan medföra en ökad risk för hjärtsjukdomar jämfört med en regimen baserad på en kombination med rituximab.

Malignitet

Immunmodulerande läkemedel kan öka risken för maligniteter. Kliniska data är för närvarande begränsade (se avsnitt 5.1).

Innehåll av makroglycerolhydroxistearat

Detta läkemedel innehåller makroglycerolhydroxistearat, vilket kan ge magbesvär och diarré.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Avakopan är ett substrat för CYP3A4. Samtidig administrering av inducerare eller hämmare av detta enzym kan påverka avakopans farmakokinetik.

Effekt av starka CYP3A4-inducerare på avakopan

Samtidig administrering av avakopan med rifampicin, en stark CYP3A4-enzyminducerare, resulterade i en minskning av arean under koncentrationskurvan (AUC) och maximal plasmakoncentration (C_{max}) av avakopan med cirka 93 % respektive 79 %. Eftersom denna interaktion kan leda till sämre effekt av avakopan ska samtidig användning av starka CYP3A4-enzyminducerare (t.ex. karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenobarbital, fenytoin, rifampicin och johannesört) med avakopan undvikas (se avsnitt 4.4). Patienter som förväntas behöva långvarig administrering av dessa läkemedel ska inte behandlas med avakopan. Om kortvarig samtidig administrering inte kan undvikas hos en patient som redan använder avakopan måste patienten övervakas noga avseende recidiverande sjukdomsaktivitet.

Effekt av måttliga CYP3A4-inducerare på avakopan

Iaktta försiktighet vid användning av måttliga CYP3A4-inducerare (t.ex. bosentan, efavirenz, etravirin och modafinil) som förskrivits som behandling samtidigt med avakopan och utvärdera noga nytta/riskförhållandet för avakopan.

Effekt av starka CYP3A4-hämmare på avakopan

Samtidig administrering av avakopan och itraconazol, en stark CYP3A4-enzymhämmare, resulterade i en ökning i avakopans AUC och C_{max} med cirka 2,2 gånger respektive 1,9 gånger. Därför ska starka CYP3A4-enzymhämmare (t.ex. boceprevir, klaritromycin, konivaptan, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromycin och vorikonazol) användas med försiktighet hos patienter som behandlas med avakopan. Patienterna måste övervakas avseende potentiell ökning av biverkningar på grund av ökad exponering för avakopan.

Grapefrukt och grapefruktjuice kan öka koncentrationen av avakopan, därför ska grapefrukt och grapefruktjuice undvikas hos patienter som behandlas med avakopan.

Avakopans effekt på andra läkemedel

Avakopan är en svag hämmare av CYP3A4 *in vivo* och kan öka plasmaexponeringen för samtida läkemedel som är CYP3A4-substrat med smalt terapeutisk index (t.ex. alfentanil, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, sirolimus och takrolimus). Iaktta försiktighet när dessa läkemedel används samtidigt med avakopan. Patienterna måste behandlas i enlighet med produktresumén för respektive läkemedel med smalt terapeutiskt index.

Effekt av makroglycerolhydroxistearat på känsliga P-glykoprotein (P-gp)-substrat

En kliniskt relevant effekt av hjälpämnet makroglycerolhydroxistearat på känsliga P-gp-substrat med relativt låg biotillgänglighet (t.ex. dabigatranetexilat) kan inte uteslutas. Iaktta försiktighet vid användning av P-gp-substrat med låg biotillgänglighet hos patienter som behandlas med avakopan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/graviditet

Det finns inga data från användning av avakopan i gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Avakopan rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Avakopan har inte uppmätts i mjölk från lakterande djur. Dock har avakopan detekterats i plasma i digivande djurs avkomma utan uppenbara effekter på avkomman (se avsnitt 5.3).

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med avakopan efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av avakopan på mänsklig fertilitet. Djurdata indikerar inte några störningar i manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tavneos har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är illamående (23,5 %), huvudvärk (20,5 %), minskat antal vita blodkroppar (18,7 %), övre luftvägsinfektion (14,5 %), diarré (15,1 %), kräkningar (15,1 %) och nasofaryngit (15,1 %).

De vanligaste allvarliga biverkningarna är avvikande leverfunktionsvärden (5,4 %) och pneumoni (4,8 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningarna som observerats i den pivotala fas 3-studien av ANCA-associerad vaskulit hos patienter som behandlas med avakopan listas i tabell 1, indelat efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Inom varje frekvensgrupp visas biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion Nasofaryngit	Pneumoni Rinit Urinvägsinfektion Sinuit Bronkit Gastroenterit Nedre luftvägsinfektion Cellulit Herpes zoster Influensa Oral kandidos Oral herpes Otitis media	
Blodet och lymfsystemet		Neutropeni	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk		
Magtarmkanalen	Illamående Diarré Kräkningar	Övre buksmärta	
Lever och gallvägar	Förhöjda leverfunktionsvärden*		
Hud och subkutan vävnad			Angioödem
Undersökningar	Minskat antal vita blodkroppar**	Förhöjt kreatinfosfokinase i blodet	

* Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt totalt bilirubin i blodet, avvikande leverfunktionsvärden, förhöjt gammaglutamyltransferas, förhöjt leverenzym, förhöjda transaminaser.

** Inkluderar leukopeni.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Förhöjda leverfunktionsvärden

I den pivotala fas 3-studien där 330 patienter fick läkemedel, fick 13,3 % av patienterna i avakopangruppen och 11,6 % av patienterna i prednisongruppen en biverkning i form av förhöjda leverfunktionsvärden (LFT).

I avakopangruppen i fas 3-studien rapporterades förhöjda LFT som inkluderade hepatit (1,2 %), kolestatisk hepatit (0,6 %) av vilka en patient diagnostiserades med både hepatit och kolestatisk hepatit, samt hepatocellulär skada (0,6 %) hos en patient med asymtomatisk hepatit, cytolys och anikterisk kolestas utan hepatocellulär insufficiens.

I den pivotala fas 3-studien var biverkningar i form av lever- och gallsjukdomar vanligare hos patienter behandlade med en regim baserad på en kombination med cyklofosamid följt av azatioprin (10,2 %) än hos dem som behandlades med en regim baserad på en kombination med rituximab (3,7 %).

Studieläkemedlet avbröts tillfälligt eller sattes ut permanent på grund av förhöjda LFT hos 5,4 % av patienterna i avakopangruppen och 3,0 % av patienterna i prednisongruppen. Allvarliga biverkningar i form av LFT rapporterades hos 5,4 % av patienterna i avakopangruppen och 3,7 % av patienterna i

prednisongruppen. Samtliga allvarliga leverhändelser gick tillbaka vid utsättning av avakopan och/eller andra potentiella hepatotoxiska läkemedel, inklusive trimetoprim och sulfametoxazol.

Neutropeni

I den pivotala fas 3-studien rapporterades neutropeni hos 4 patienter (2,4 %) i varje behandlingsgrupp. Ett enda fall av agranulocytos rapporterades i vardera prednisongruppen och avakopangruppen.

Patienten i avakopangruppen konstaterades ha central neutropeni på en benmärgsbiopsi, som gick tillbaka spontant utan ytterligare behandling.

Förhöjt kreatinfosfokinas

I den pivotala fas 3-studien fick 6 patienter (3,6 %) i avakopangruppen och 1 patient (0,6 %) i prednisongruppen biverkningar i form av ökning av kreatinfosfokinas (CPK).

Överkänslighet inklusive angioödem

I den pivotala fas 3-studien fick 2 av patienterna (1,2 %) i avakopangruppen en angioödem biverkning. En patient lades in på sjukdom med anledning av biverkningen. Avakopan avbröts tillfälligt och biverkningarna gick tillbaka utan sekvele. Avakopan sattes in på nytt hos en patient och angioödem återkom inte.

Magtarmkanalen

I den pivotala fas 3-studien observerades biverkningar i magtarmkanalen hos 74,6 % av patienterna som behandlades med avakopan och en regim baserad på en kombination med cyklofosamid följt av azatioprin, jämfört med dem som behandlades med en regim baserad på en kombination med rituximab (53,3 %).

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Totalt deltog tre ungdomar i fas-3studien, en i prednisongruppen och två i avakopangruppen. Det finns inga data gällande barn under 12 år (se avsnitt 5.1).

Äldre patienter

Säkerhetsprofilen var likartad hos patienter ≥ 65 år och hos vuxna patienter < 65 år i de kliniska studierna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Avakopan studerades hos friska försökspersoner med en daglig dos på 200 mg (given som 100 mg två gånger dagligen) i 7 dagar utan några belägg för dosbegränsande toxiciteter. I fall av överdosering rekommenderas att patienten övervakas avseende tecken eller symtom på biverkningar och att lämplig symtomatisk behandling och stödjande vård ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ännu ej tilldelad, ATC-kod: ännu ej tilldelad

Verkningsmekanism

Avakopan är en selektiv antagonist på den humana komplement 5a-receptorn (C5aR1 eller CD88) och hämmar kompetitivt interaktionen mellan C5aR1 och anafylatoxin C5a.

Avakopans specifika och selektiva blockering av C5aR1 minskar de proinflammatoriska effekterna av C5a, vilka inkluderar neutrofil aktivering, migration och adhesion till ställen med kapillär inflammation, retraktion av vaskulära endotelceller och permeabilitet.

Farmakodynamisk effekt

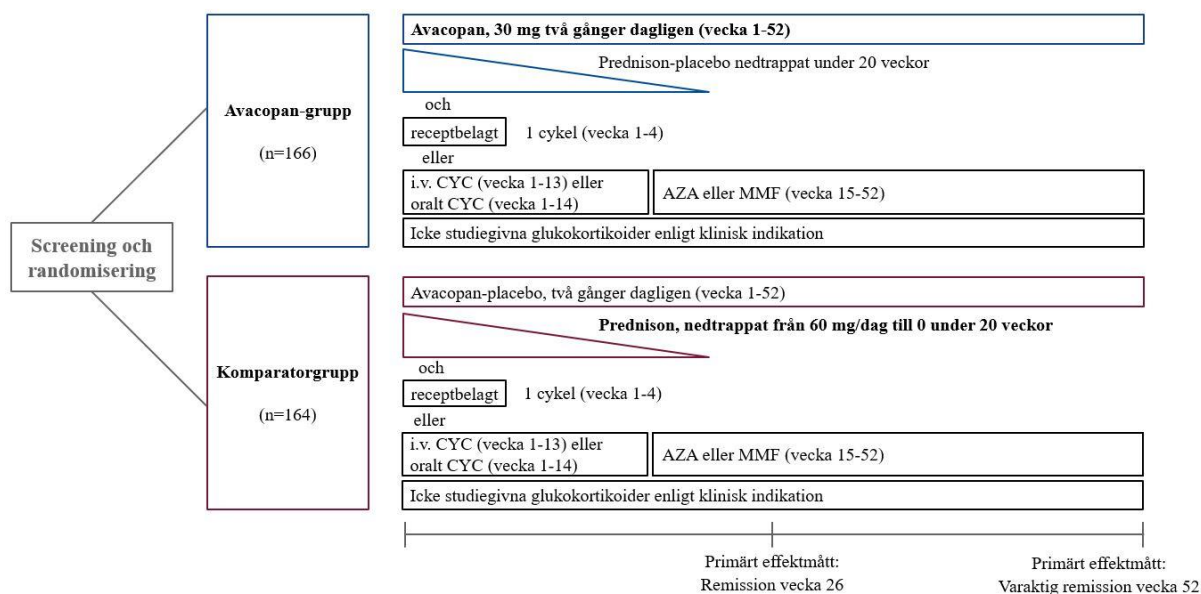
Avakopan blockerar den C5a-inducerade uppregleringen av Cd11b (alfa M-integrin) på neutrofiler som tagits från människor som fått avakopan. CD11b underlättar neutrofiladhesion till vaskulära endotelytor, ett av stegen i sjukdomsprocessen för vaskulit.

Klinisk effekt och säkerhet

Totalt 330 patienter som var 13 år eller äldre med granulomatös polyangit (GPA) (54,8 %) eller mikroskopisk polyangit (MPA) (45,2 %) behandlades i 52 veckor i den randomiserade, dubbelblindade, dubbel-dummy-, multicenter-, pivotala fas 3-studien ADVOCATE med aktiv komparator.

ADVOCATE-studiens upplägg visas i figur 1.

Figur 1 ADVOCATE-studiens upplägg



AZA = azatioprin; CYC = cyklofosfamid; i.v. = intravenöst; MMF = mykofenolatmofetil; RTX = rituximab

Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till en av två grupper:

- Avakopangrupp (N = 166): Patienterna fick 30 mg avakopan två gånger dagligen i 52 veckor plus prednison-matchande placebo som trappades ned under 20 veckor.
- Komparatorgrupp (N = 164): Patienterna fick avakopan-matchande placebo två gånger dagligen i 52 veckor plus prednison (nedtrappning från 60 mg/dag till 0 under 20 veckor).

Alla patienter i båda grupperna fick gängse immunsuppressiva regimer med antingen:

- rituximab i en intravenös dos på 375 mg/m² per vecka i 4 veckor, eller
- intravenöst cyklofosfamid i 13 veckor (15 mg/kg upp till 1,2 g var 2–3 vecka) och sedan, med start vecka 15, oralt azatioprin 1 mg/kg dagligen med titrering upp till 2 mg/kg dagligen (mykofenolatmofetil 2 g dagligen var tillåtet i stället för azatioprin. Om mykofenolatmofetil inte tolererades eller inte var tillgängligt kunde enteroläkemedel med mykofenolatnatrium ges i en måldos på 1 440 mg/dag), eller
- oralt cyklofosfamid i 14 veckor (2 mg/kg dagligen) följt av oralt azatioprin eller mykofenolatmofetil/-natrium med start vecka 15 (samma doseringsregimen som intravenöst cyklofosfamid).

För den första rituximabinfusionen gavs 100 mg metylprednisolon eller motsvarande före infusionsstart med rituximab. Premedicinering med glukokortikoid var tillåtet för de andra, tredje och fjärde rituximabinfusionerna.

Dosreducering eller -justering av cyklofosfamid, azatioprin och mykofenolat var tillåtet för att maximera säkerheten med dessa läkemedel.

Följande schema användes för nedtrappning av glukokortikoid som tillhandahölls under studien (tabell 2).

Tabell 2: Schema för nedtrappning av glukokortikoid – prednisondos (mg per dag)

Studiedag	Avakopan	Komparator	
		≥ 55 kg	< 55 kg
	Alla		
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

Glukokortikoider som inte tillhandahölls inom ramen för studien måste undvikas så mycket som möjligt under studien, såvida det inte var absolut nödvändigt på grund av ett tillstånd som krävde behandling med glukokortikoider (som binjureinsufficiens). Patienter som upplevde försämring eller recidiv av sin ANCA-associerade vaskulit under studien kunde dock behandlas med en begränsad kur glukokortikoider.

Patienterna stratifierades vid tiden för randomisering för att erhålla balans mellan behandlingsgrupperna baserat på tre faktorer:

- nyligen diagnostiserad eller reciderad ANCA-associerad vaskulit
- proteinas 3 (PR3)-positiv eller myeloperoxidas (MPO)-positiv ANCA-associerad vaskulit
- erhåller antingen intravenöst rituximab, intravenöst cyklofosfamid eller peroralt cyklofosfamid.

De två behandlingsgrupperna var väl balanserade gällande patienternas demografiska egenskaper och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen (tabell 3).

Tabell 3: Ett urval av karakteristika vid baslinjen i den pivotala fas 3-studien ADVOCATE (intent-to-treat-population)

Demografisk egenskap	Avakopan (N = 166)	Komparator (N = 164)
Ålder vid screening		
Genomsnittlig (SD), år	61 (14,6)	61 (14,5)
Intervall, år	13–83	15–88
ANCA-associerad vaskulitstatus, n (%)		
Nyligen diagnostiserad	115 (69,3)	114 (69,5)
Recidiverad	51 (30,7)	50 (30,5)
ANCA-positivitet, n (%)		
PR3	72 (43,4)	70 (42,7)
MPO	94 (56,6)	94 (57,3)
Typ av ANCA-associerad vaskulit, n (%)		
Granulomatös polyangit (GPA)	91 (54,8)	90 (54,9)
Mikroskopisk polyangit (MPA)	75 (45,2)	74 (45,1)
BVAS-poäng		
Genomsnittlig (SD)	16,3(5,87)	16,2 (5,69)
eGFR		
Genomsnittlig (SD), ml/min/1,73 m ²	50,7 (30,96)	52,9 (32,67)
Tidigare användning av glukokortikoider (under screening)		
n (%)	125 (75,3)	135 (82,3)
Genomsnittlig (SD, prednisonekvivalent dos (mg))	654 (744,4)	728 (787,8)

ANCA = antineutrofil cytoplasmaantikropp; BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score; MPO = myeloperoxidase; PR3 = proteinase-3, SD = standardavvikelse

Syftet med studien var att fastställa om avakopan kan vara en effektiv behandling för patienter med ANCA-associerad vaskulit, som samtidigt möjliggör minskad användning av glukokortikoider utan att säkerhet eller effekt försämrats.

Det primära syftet var att utvärdera effekten av de ovan beskrivna behandlingsregimerna vad gällde att inducera och upprätthålla remission hos patienter med ANCA-associerad vaskulit baserat på följande två primära effektmått:

- Andelen patienter i sjukdomsremission, definierat som att ha uppnått 0 poäng på Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) och inte ta glukokortikoider för behandling av ANCA-associerad vaskulit inom 4 veckor före vecka 26.
- Andelen patienter i bibehållen remission, definierat som remission vecka 26 utan recidiv till vecka 52 och ha uppnått 0 BVAS-poäng och inte ta glukokortikoider för behandling av ANCA-associerad vaskulit inom 4 veckor före vecka 52.

De två primära effektmåtten testades sekventiellt för non-inferiority (icke-underlägsenhet) och superiority (överlägsenhet) med hjälp av en gatekeepingprocedur för att bevara typ I-felfrekvensen på 0,05.

Resultat från denna studie visas tabell 4.

Tabell 4: Remission vecka 26 och bibehållen remission vecka 52 i den pivotala fas 3-studien ADVOCATE (intent-to-treat-population)

	Avakopan N = 166 n (%)	Komparator N = 164 n (%)	Uppskattning av behandlingskillnad i %^a
Remission vecka 26	120 (72,3)	115 (70,1)	3,4
95 % KI	64,8; 78,9	62,5; 77,0	-6,0; 12,8
Bibehållen remission vecka 52	109 (65,7)	90 (54,9)	12,5 ^b
95 % KI	57,9; 72,8	46,9; 62,6	2,6; 22,3

KI = konfidensintervall

^a Tvåsidiga 95 % KI beräknas genom att justera för randomiseringsstratifieringsfaktorer.

^b p-värde för superiority = 0,013 (tvåsidigt)

Den observerade effekten var överensstämmande i relevanta undergrupper, dvs. de som hade nyligen diagnostiserad och recidiverande sjukdom, PR3 och MPO ANCA positiv, GPA och MPA, och män och kvinnor. Effektergebnat per bakgrundsbehandling presenteras i tabell 5.

Tabell 5: Remission vecka 26 och bibehållen remission vecka 52 i den pivotala fas 3-studien ADVOCATE per bakgrundsbehandling (intent-to-treat-population)

	Avakopan n/N (%)	Komparator n/N (%)	Skillnad i %, 95 % KI^a
Remission vecka 26			
Patienter som fick intravenöst rituximab	83/107 (77,6)	81/107 (75,7)	1,9 (-9,5; 13,2)
Patienter som fick intravenöst eller oralt cyklofosfamid	37/59 (62,7)	34/57 (59,6)	3,1 (-14,7; 20,8)
Bibehållen remission vecka 52			
Patienter som fick intravenöst rituximab	76/107 (71,0)	60/107 (56,1)	15,0 (2,2; 27,7)
Patienter som fick intravenöst eller oralt cyklofosfamid	33/59 (55,9)	30/57 (52,6)	3,3 (-14,8; 21,4)

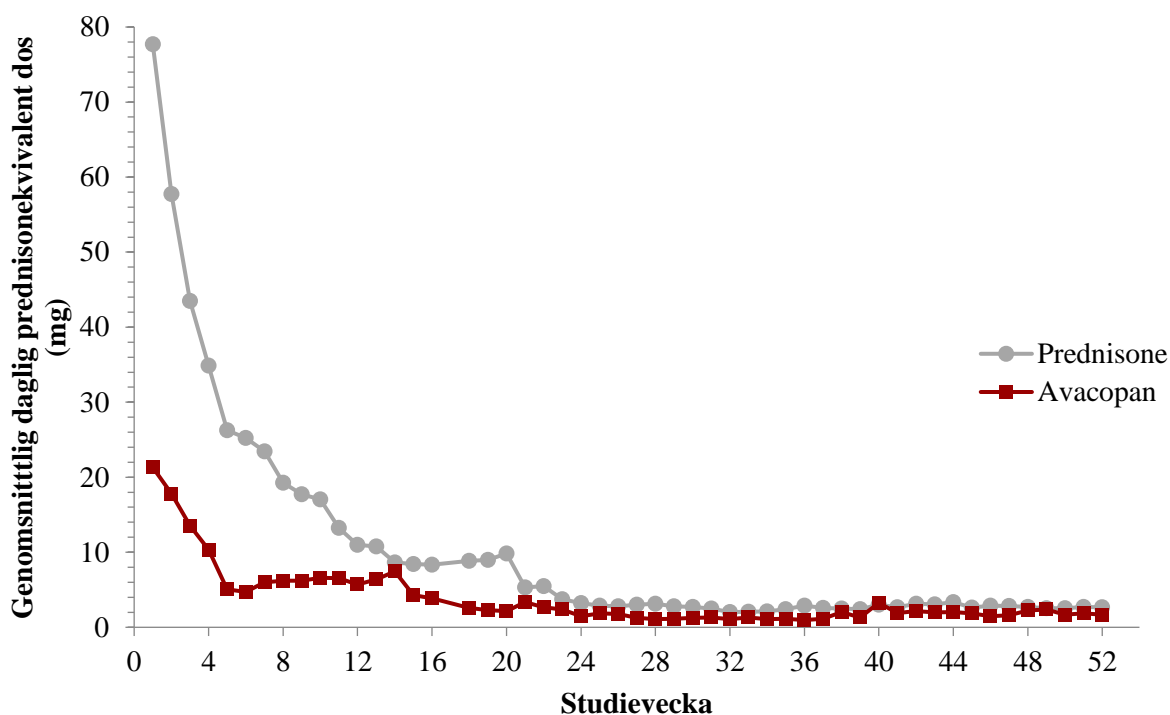
^a Tvåsidiga 95 % konfidensintervall (KI) beräknas för skillnaden i andelar (avakopan minus komparator) med hjälp av Wald-metoden.

Glukokortikoidtoxicitet

I den pivotala fas 3-studien ADVOCATE var den genomsnittliga totala kumulativa prednison-ekvivalenta dosen från dag 1 till slutet på behandlingen cirka 2,7 gånger högre i komparatorgruppen än i avakopangruppen (3 654,5 mg respektive 1 348,9 mg).

Från baslinjen till vecka 26 fick 86,1 % av patienterna som använde avakopan, glukokortikoider utom ramen för studien. I komparatorgruppen berodde största delen av glukokortikoidanvändningen på den prednisonkur som bestämdes av studieprotokollet.

Figur 2: Total genomsnittlig daglig prednisonekvivalent glukokortikoiddos per patient per studievecka i ADVOCATE-studien (Intent-to-Treat-population)



Glukokortikoidtoxicitetsindexet (GTI) bedömer glukokortikoidrelaterad morbiditet inklusive mätningar av kroppsmasseindex, glukostolerans, lipider, steroidmyopati, hudtoxicitet, neuropsykiatrisk toxicitet och infektion. Ett högre GTI indikerar högre glukokortikoidtoxicitet. GTI innehåller den kumulativa försämringspoängen (CWS), som fångar upp kumulativ toxicitet över tid, och den sammanlagda förbättringspoängen (AIS), som fångar upp både förbättring och försämring av toxicitet över tid.

De två GTI-poängen (CWS och AIS) i avakopangruppen jämfört med komparatorgruppen sammanfattas i tabell 6. GTI-värdena var sekundära effektmått i studien och kontrollerades inte för multiplicitet.

Tabell 6: Resultat av glukokortikoidtoxicitetsindex i den pivotala fas 3-studien ADVOCATE (intent-to-treat-population)

	Avacopan N = 166	Komparator N = 164	Skillnad mellan grupperna, 95 % KI
Kumulativ försämringspoäng (CWS)			
Vecka 13 (minsta kvadratmedelvärde)	25,7	36,6	-11,0 (-19,7; -2,2)
Vecka 26 (minsta kvadratmedelvärde)	39,7	56,6	-16,8 (-25,6; -8,0)
Sammanlagd förbättringspoäng (AIS)			
Vecka 13 (minsta kvadratmedelvärde)	9,9	23,2	-13,3 (-22,2; -4,4)
Vecka 26 (minsta kvadratmedelvärde)	11,2	23,4	-12,1 (-21,1; -3,2)

Pediatrik population

Totalt 3 ungdomar deltog i den pivotala fas 3-studien ADVOCATE, två i avakopangruppen och en i komparatorgruppen. En ungdom i avakopangruppen avbröt behandlingen på grund av försämrad njurvaskulit. Den andra unga patienten som fick avacopan fullföljde behandlingen och uppnådde både remission vecka 26 och bibehållen remission vecka 52.

Ungdomen i komparatorgruppen avbröt behandlingen på grund av att instruktionerna om användning av preventivmedel inte efterföljdes.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för avakopan för en eller flera grupper av den pediatriiska populationen för behandling av ANCA-associerad vaskulit (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

När avakopan administreras utan mat uppnås maximal koncentration i plasma (C_{max}) efter en mediantid (t_{max}) på cirka 2 timmar. Avakopan har uppvisat en ungefärlig dosproportionell ökning i systemisk exponering vid dosintervallet 10–30 mg.

Samtidig administrering av 30 mg-kapslar och en kaloririk måltid med högt fettinnehåll ökar plasmaexponeringen (AUC) av avakopan med cirka 72 % och fördröjer t_{max} med cirka 3 timmar; C_{max} påverkas inte.

Distribution

Avakopans och metaboliten M1: s reversibla plasma-proteinbindning (t.ex. till albumin och surt α 1-glykoprotein) är större än 99,9 %. Den skenbara distributionsvolymen är hög (V_z/F 3 000 –11 000 l), vilket indikerar en utbredd vävnadsdistribution av den aktiva substansen.

Metabolism

Avakopan elimineras huvudsakligen genom fas I-metabolism. Efter oral administrering av radiomärkt avakopan återfanns största delen av aktiv substans-relaterat material i feces i form av fas I-metaboliter. En viktig cirkulerande metabolit (M1), en monohydroxylerad produkt av avakopan fanns i en koncentration på ~12 % av totalt aktiv substans-relaterat material i plasma. Denna metabolit utgör 30 – 50 % av moderssubstansens exponering och utövar ungefär samma aktivitet som avakopan på C5aR1. Cytokrom P450 (CYP) 3A4 är det viktigaste enzymet för eliminering av avakopan och för bildning och eliminering av metaboliten M1.

Avakopan är en svag hämmare av CYP3A4 och CYP2C9, vilket visas av en blygsam ökning av AUC för de aktiva testsubstanserna midazolam (1,81 gånger) och celecoxib (1,15 gånger).

In vitro är avakopan varken hämmare eller inducerare av andra CYP-enzym.

Avakopan visade en försumbar till svag hämning av vanliga transportörer *in vitro*. Kliniskt relevanta interaktioner är därför osannolika när avakopan administreras tillsammans med substanser som är substrat för eller hämmare av dessa transportörer.

Eliminering

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys är total skenbar kroppseliminering (CL/F) av avakopan 16,3 l/h (95 % KI: 13,1 –21,1 l/h). Den genomsnittliga terminala elimineringshalveringstiden är 510 timmar (21 dagar) baserat på populationsfarmakokinetisk analys. När avakopan stoppas efter att steady state har uppnåtts beräknas den kvarvarande plasmakoncentrationen av avakopan minska till ~20 %, <10 % och <5 % av den högsta steady state-koncentrationen ungefär 4 veckor, 7 veckor respektive 10 veckor efter den sista dosen.

Efter oral administrering av radiomärkt avakopan återfanns cirka 77 % respektive 10 % av radioaktiviteten i feces och i urin, och 7 % respektive <0,1 % av den radioaktiva dosen återfanns som oförändrat avakopan i feces och urin. Dessa resultat tyder på att den huvudsakliga elimineringsvägen

för avakopan är metabolism följt av utsöndring av metaboliter till feces via gallan, och att direkt utsöndring av avakopan till urin eller feces via galla är försumbar.

Särskilda populationer

Äldre

Populationsfarmakokinetisk analys fann ingen signifikant effekt av ålder (bland vuxna) på plasmaexponeringen av avakopan. Farmakokinetiska data om patienter över 75 år är dock begränsade i kliniska studier. Inga dosjusteringar behövs för äldre patienter (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

De farmakokinetiska egenskaperna hos avakopan har undersökts hos 16 patienter med lätt (Child-Pugh klass A) eller måttligt (Child-Pugh klass B) nedsatt leverfunktion. Jämfört med friska kontrollpersoner observerades inga farmakologiskt relevanta skillnader i exponeringen (genomsnittlig kvot för C_{max} och $AUC \leq 1,3$) av avakopan eller dess viktigaste metabolit M1, varför ingen dosjustering krävs (se avsnitt 4.2).

Avakopan har inte studerats hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys är plasmaexponeringen av avakopan jämförbar hos patienter med nedsatt njurfunktion och friska försökspersoner. Ingen dosjustering krävs därför baserat på njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Avakopan har inte studerats hos patienter med ANCA-associerad vaskulit med en eGFR under 15 ml/min/1,73 m², som behandlas med dialys eller är i behov av dialys eller plasmabyte.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Fertilitet och tidig embryonal utveckling

Avakopan gav inga effekter på han- eller hondjurens reproduktionsförmåga (fertilitet) eller på tidig utveckling hos hamster vid orala doser motsvarande upp till 6,8 gånger den kliniska AUC.

Embryofetal utveckling

Avakopan var inte teratogent vid oral dosering till hamster och kanin. Hos hamster observerades en ökad förekomst av skelettvariationer (korta torakolumbala extra revben) vid exponeringar motsvarande 5,3 gånger den kliniska AUC. Hos kanin orsakade avakopan toxicitet hos moderdjuret (kliniska tecken på biverkningar samt aborter) men ingen fostertoxicitet vid 0,6 gånger den kliniska AUC.

Pre- och postnatal utveckling

Avakopan resulterade inte i biverkningar hos honavkomman vid administrering till hamster vid exponeringar på upp till 6,3 gånger den kliniska AUC under dräktighet och digivning fram till avvänjning. Hos hanavkomma förekom det en liten fördröjning av preputial separation vid 3,7 gånger den kliniska AUC. Detta isolerade fynd ansågs ha låg toxikologisk betydelse och var inte associerat med någon försämring av reproduktionsförmågan.

Analys av avakopans plasmanivåer hos de digivande moderdjuren och plasmanivåerna hos den diande avkomman visade på förekomst av avakopan, vilket tyder på att avakopan sannolikt utsöndras i mjölken hos lakterande hamstrar.

Karcinogenicitet

Avakopans karcinogena potential utvärderades i en 2-årig studie på både råttor och hamster. Hos hanrättor noterades en något ökad förekomst av C-cellsadenom i sköldkörteln som behandlats med avakopan. Denna ökning var inte statistiskt signifikant och förekomsten låg inom det historiska kontrollintervallet. Avakopan var inte karcinogen hos hamster, den farmakologiskt relevanta arten.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Makrogolglycerolhydroxistearat
Makrogol (4000)

Kapselskal

Gelatin
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Polysorbat 80

Tryckbläck

Svart järnoxid (E172)
Shellack
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalburken. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnskyddande förslutning och induktionsförsegling. Förpackningsstorlekar: 30 eller 180 hårda kapslar eller multipelförpackning innehållande 540 (3 förpackningar med 180) hårda kapslar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1605/001
EU/1/21/1605/002
EU/1/21/1605/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11 januari 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

OM Pharma S.A.
R. da Indústria, 2
Quinta Grande
Amadora, 2610-088
Portugal

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG – 30 OCH 180 KAPSLARS FÖRPACKNINGAR****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tavneos 10 mg hårda kapslar
avakopan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 10 mg avakopan.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller makrogolglycerolhydroxistearat.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

180 hårda kapslar.
30 hårda kapslar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Kapslarna måste sväljas hela och tas i samband med måltid.
Får ej krossas, tuggas eller öppnas.
Läs bipacksedeln före användning.

'QR-kod ska inkluderas' + www.tavneos-patient.eu

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalburken. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1605/001 – 30 hårda kapslar
EU/1/21/1605/002 – 180 hårda kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Tavneos

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG I EN MULTIFÖRPACKNING (UTAN BLUE BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tavneos 10 mg hårda kapslar
avakopan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 10 mg avakopan.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller makrogolglycerolhydroxistearat.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

180 hårda kapslar.
Del av en multiförpackning. Kan inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Kapslarna måste sväljas hela och tas i samband med måltid.
Får ej krossas, tuggas eller öppnas.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalburken. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1605/003 – 540 (3 förpackningar med 180) hårda kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Tavneos

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (MULTIPELFÖRPACKNING) – 540 (3 FÖRPACKNINGAR MED 180) HÅRDA KAPSLAR (MED BLUE BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tavneos 10 mg hårda kapslar
avakopan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 10 mg avakopan.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller makrogolglycerolhydroxistearat.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hårda kapslar.

Multipelförpackning: 540 (3 förpackningar med 180) hårda kapslar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Kapslarna måste sväljas hela och tas i samband med måltid.
Får ej krossas, tuggas eller öppnas.
Läs bipacksedeln före användning.

'QR-kod ska inkluderas' + www.tavneos-patient.eu

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalburken. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1605/003 – 540 (3 förpackningar med 180) hårda kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Tavneos

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**ETIKETT PÅ BURK****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tavneos 10 mg hårda kapslar
avakopan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 10 mg avakopan.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller makrogolglycerolhydroxistearat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

180 hårda kapslar.
30 hårda kapslar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Kapslarna måste sväljas hela och tas i samband med måltid.
Får ej krossas, tuggas eller öppnas.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalburken. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1605/001 – 30 hårda kapslar
EU/1/21/1605/002 – 180 hårda kapslar
EU/1/21/1605/003 – 540 (3 förpackningar med 180) hårda kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Tavneos 10 mg hårda kapslar avakopan

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Tavneos är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Tavneos
3. Hur du tar Tavneos
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tavneos ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Tavneos är och vad det används för

Vad är Tavneos?

Tavneos innehåller den aktiva substansen avakopan som binder till ett specifikt protein i kroppen, så kallat komplement 5a-receptor.

Vad används Tavneos för?

Tavneos används för att behandla vuxna med en gradvis förvärrad sjukdom som orsakas av inflammation i de små blodkärlen, kallad granulomatös polyangit (GPA) och mikroskopisk polyangit (MPA):

- **Granulomatös polyangit** drabbar främst små blodkärl samt vävnader i njurar, lungor, svalg, näsa och bihålor, men också andra organ. Patienterna utvecklar små knölar (granulom) i och runt blodkärlen, som bildas av vävnadsskador orsakade av inflammationen.
- **Mikroskopisk polyangit** drabbar de mindre blodkärlen, ofta i njurarna men kan även drabba andra organ.

Komplement 5a-receptorn har en nyckelroll vid stimulering av inflammationer. Detta läkemedel fäster vid receptorn och hindrar den från att fungera, vilket minskar den inflammation i blodkärlen som ses vid dessa sjukdomar.

Tavneos kan användas tillsammans med andra behandlingar som din läkare har ordinerat.

2. Vad du behöver veta innan du tar Tavneos

Ta inte Tavneos

- om du är allergisk mot avakopan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)

Varningar och försiktighet

Tala med läkaren innan du tar Tavneos och under behandlingen om du har haft eller har:

- en leversjukdom såsom ökade nivåer av totalt bilirubin, som är den gula restprodukten efter nedbrytning av pigment i blodet, eller ökade nivåer av leverenzymmer såsom transaminaser
- en infektion, oväntade blåmärken och blödningar (dessa två är vanliga tecken på benmärgssvikt)
- hepatit B, hepatit C, hivinfektion eller tuberkulos
- en hjärtsjukdom såsom hjärtinfarkt, hjärtsvikt, inflammation i hjärtats blodkärl
- någon typ av cancer.

Tavneos rekommenderas inte till patienter med

- en aktiv leversjukdom eller
- en aktiv allvarlig infektion.

Läkaren kommer att ta blodprover före och om det behövs under behandlingen för att kontrollera:

- om du har några leverproblem (genom att mäta leverenzymmer och totalt bilirubin i blodet)
- din risk att få infektioner (genom att mäta antalet vita blodkroppar).

Läkaren kommer att besluta att antingen göra ett tillfälligt uppehåll i din behandling eller avbryta den permanent.

Läkaren kommer också att övervaka dig för att se om du får tecken och symtom på en infektion som kallas *Neisseria meningitidis*. Detta rekommenderas för vuxna patienter med GPA eller MPA.

Det rekommenderas att du får behandling för att förhindra lunginfektionen *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (lunginflammation) under behandlingen med Tavneos.

Det rekommenderas att vaccinationer ges innan behandlingen med Tavneos inleds eller när sjukdomen inte är aktiv (granulomatös polyangit eller mikroskopisk polyangit).

Svår och oftast smärtsam svullnad under huden, främst i ansiktet, har rapporterats under behandling med Tavneos. Om detta drabbar svalget kan det vara svårt att andas. Avbryt behandlingen och sök akut medicinsk vård om du blir svullen i ansiktet, läpparna, tungan eller svalget eller om du får svårt att andas.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn under 18 år eftersom det inte finns tillräckliga bevis för att veta om detta läkemedel är säkert och effektivt i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Tavneos

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit, eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är särskilt viktigt att tala om för läkaren om du tar något av följande läkemedel:

- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin: läkemedel för att behandla epilepsi och andra sjukdomar
- enzalutamid, mitotan: läkemedel för att behandla cancer
- rifampicin: ett läkemedel för att behandla tuberkulos eller vissa andra infektioner
- johannesört: ett växtbaserat läkemedel som används mot lindrig depression.

Om kortvarig användning av något av dessa läkemedel inte kan undvikas under behandlingen med Tavneos, kan läkaren regelbundet kontrollera ditt tillstånd för att se hur väl Tavneos fungerar.

Tavneos kan påverka eller påverkas av följande läkemedel:

- alfentanil: ett smärtstillande läkemedel som används under operationer med anestetika
- boceprevir, telaprevir: läkemedel för att behandla hepatit C
- bosentan: ett läkemedel för att behandla högt blodtryck i lungorna, samt sår på fingrar och tår kallat sklerodermi
- klaritromycin, telitromycin: antibiotika för att behandla bakterieinfektioner
- konivaptan: ett läkemedel för att behandla låga nivåer natrium i blodet
- ciklosporin: ett läkemedel för att undertrycka immunsystemet och förhindra transplantationsavstötning, behandla svåra hudsjukdomar och svår ögon- eller ledinflammation
- dabigatran: ett blodförtunnande läkemedel
- dihydroergotamin, ergotamin: läkemedel för att behandla migrän
- fentanyl: ett kraftigt smärtstillande läkemedel
- indinavir, efavirenz, etravirin, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir: läkemedel för att behandla hivinfektioner
- itrakonazol, posakonazol, vorikonazol: läkemedel för att behandla svampinfektioner
- ketokonazol: ett läkemedel för att behandla symtom orsakade av alltför hög produktion av kortisol i kroppen, så kallat Cushings syndrom
- mibefradil: ett läkemedel för att behandla oregelbunden hjärtrytm och högt blodtryck
- modafinil: ett läkemedel för att behandla en extrem tendens att somna
- nefazodon: ett läkemedel för att behandla depression
- sirolimus, takrolimus: läkemedel för att undertrycka immunsystemet och förhindra transplantationsavstötning.

Tavneos med mat och dryck

Undvik grapefrukt och grapefruktjuice under behandlingen med Tavneos, eftersom dessa kan påverka läkemedlets effekt.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

- **Graviditet**
Detta läkemedel rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.
- **Amning**
Man vet inte om avakopan passerar över i bröstmjölk. En risk för barnet kan inte uteslutas. Läkaren kommer att hjälpa dig bestämma om du ska avsluta behandlingen med Tavneos eller sluta amma.

Körförmåga och användning av maskiner

Det anses osannolikt att Tavneos skulle påverka din körförmåga eller förmåga att använda maskiner.

Tavneos innehåller makrogolglycerolhydroxistearat

Detta kan ge magbesvär och diarré.

3. Hur du tar Tavneos

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är **3 kapslar på morgonen och 3 kapslar på kvällen.**

Administreringsätt

Svälj kapslarna hela med ett glas vatten. Kapslarna **får inte** krossas, tuggas eller öppnas. Ta kapslarna med en måltid, 3 kapslar på morgonen och 3 kapslar på kvällen.

Om du har tagit för stor mängd av Tavneos

Tala omedelbart med läkaren.

Om du har glömt att ta Tavneos

Om du har **mer än 3 timmar** till din nästa schemalagda dos, ta den missade dosen så snart som möjligt och ta sedan följande dos på den rätta tiden.

Om det är mindre än **3 timmar** till nästa schemalagda dos, ta inte den missade dosen. Ta bara följande dos vid den vanliga tiden.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Tavneos

Avbryt behandlingen och sök akut medicinsk vård om du blir svullen i ansiktet, läpparna, tungan eller svalget eller om du får svårt att andas. I alla andra situationer, sluta inte att ta detta läkemedel utan att tala med läkaren.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta läkaren omedelbart om du får någon av följande allvarliga biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- blodprover som visar ökade nivåer av
 - leverenzymen (tecken på problem i levern)
 - bilirubin: en gul nedbrytningssubstans av pigmentet i blodet.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

lunginflammation (symtomen kan vara väsende andning, svårighet att andas eller bröstsmärtor).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- allvarliga allergiska reaktioner som orsakar svullnad under huden, främst i ansiktet, och kan orsaka andningssvårigheter (angioödem).

Andra biverkningar kan förekomma med följande frekvenser:

Mycket vanliga

- infektioner i de övre luftvägarna
- halsont och inflammation i svalg och näsa
- huvudvärk
- illamående
- diarré

- kräkningar
- minskat antal vita blodkroppar som ses i blodprover.

Vanliga

- inflammation inne i näsan som orsakar nysning, klåda, rinnande och täppt näsa
- urinvägsinfektion
- inflammation i bihålorna eller luftrören
- inflammation i mag- och tarmslemhinnan
- infektion i de nedre luftvägarna
- cellulit (inflammation i hud/bindväv)
- bältros
- influensa
- infektion med jästsvampen *Candida* eller herpes i munnen
- inflammation i mellanörat
- minskat antal vita blodkroppar som kallas neutrofiler (symtomen kan vara infektioner, feber eller smärta vid sväljning)
- smärta i övre delen av buken
- ökade nivåer av enzymet kreatininfosfokinas i blodet (symtomen kan vara smärta i bröstet, förvirring, smärta- och muskelvärk, plötslig svaghet eller domning i kroppen).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Tavneos ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen eller burken efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalburken. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är avakopan.
Varje hård kapsel innehåller 10 mg avakopan.
- Övriga innehållsämnen är:
 - makrogolglycerolhydroxistearat
 - makrogol (4000)
 - gelatin
 - polysorbat 80
 - röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172), svart järnoxid (E172)
 - titandioxid (E171)
 - shellack
 - kaliumhydroxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tavneos hårda kapslar består av en gul underdel och ljusorange överdel märkt med "CCX168" i svart bläck.

Kapslarna är 22 mm långa och har en diameter på 8 mm.

Kapslarna är förpackade i plastburkar med barnskyddande förslutning.

Tavneos finns i

- förpackningar med 30 hårda kapslar eller
- förpackningar med 180 hårda kapslar eller
- multipelförpackningar med 540 hårda kapslar (3 individuella förpackningar med 180 hårda kapslar).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

OM Pharma S.A.
R. da Indústria, 2
Quinta Grande
Amadora, 2610-088
Portugal

Kontakta innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel.

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Ytterligare information om detta läkemedel finns även på följande URL: <http://www.tavneos-patient.eu>.