

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Tavneos 10 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 10 mg avacopan.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hart hylki inniheldur 245 mg makrógólglyseról hýdroxýsterat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki

Hylki með gulum bol og ljósappelsínugulu loki með „CCX168“ í svörtu bleki.
Eitt hylki er 22 mm að lengd og 8 mm í þvermál (stærð 0).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tavneos, samhliða meðferðaráætlun með rítúxímabi eða cýklófosfamíði er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með alvarlega, virka hnúðaðabólgu (granulomatosis with polyangiitis (GPA)) eða smásæja fjölæðabólgu (microscopic polyangiitis (MPA)) (sjá kafla 4.2).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Heilbrigðisstarfsmenn með reynslu af greiningum og meðferð á hnúðaðabólgu eða smásærri fjölæðabólgu skulu hefja og hafa eftirlit með meðferðinni (sjá kafla 4.4).

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 30 mg Tavneos (3 hörð hylki, 10 mg hvert) til inntöku tvisvar á dag, að morgni og á kvöldin, með mat.

Gefa skal Tavneos samhliða rítúxímabi eða cýklófosfamíði eins og hér segir:

- rítúxímab í bláæð í 4 vikulegum skömmtum eða
- cýklófosfamíð í bláæð eða til inntöku í 13 eða 14 vikur, sem fylgt er eftir með azatíopríni eða mýkófenólati mofetil til inntöku og
- sykursterum samkvæmt klínískum ábendingum.

Upplýsingar um skammta, samhliða gjöf sykurstera og upplýsingar um verkun og öryggi samsetninganna eru í köflum 4.8 og 5.1.

Upplýsingar úr klínískum rannsóknum eru takmarkaðar við 52 vikna útsetningu sem fylgt var eftir með 8 vikna eftirliti.

Skammtur sem gleymist að taka

Ef sjúklingur gleymir að taka skammt skal taka skammtinn eins fljótt og hægt er, nema minna en þrjár klukkustundir séu í næsta áætlaðan skammt. Ef skammtur er áætlaður innan þriggja klukkustunda á ekki að taka skammtinn sem gleymst hefur að taka.

Skammtaáætlun

Endurmeta skal meðferðina klínískt og stöðva meðferðina tímabundið ef:

- alanín amínótransferasi (ALAT) eða aspartat amínótransferasi (ASAT) er hærri en 3 sinnum efri eðlileg mörk (ULN).

Stöðva skal meðferðina tímabundið ef:

- ALAT eða ASAT $> 5 \times \text{ULN}$,
- sjúklingur fær hvítfrumnafæð (fjöldi hvíttra blóðkorna $< 2 \times 10^9/\text{l}$) eða daufkyrningafæð (daufkyrningar $< 1 \times 10^9/\text{l}$) eða eitilfrumnafæð (eitilfrumur $< 0,2 \times 10^9/\text{l}$),
- sjúklingur er með virka, alvarlega sýkingu (þ.e. þarfnast sjúkrahúsmnlagningar eða framlengdrar sjúkrahúslegu).

Hefja má meðferðina að nýju:

- þegar gildin verða aftur eðlileg og á grundvelli mats á ávinningi/áhættu fyrir hvern einstakling fyrir sig.

Ef meðferð er hafin að nýju skal hafa náðið eftirlit með transamínösömum í lifur og heildarbilirúbíni.

Íhuga skal að hætta meðferð fyrir fullt og allt ef:

- ALAT eða ASAT $> 8 \times \text{ULN}$;
- ALAT eða ASAT $> 5 \times \text{ULN}$ í meira en 2 vikur;
- ALAT eða ASAT $> 3 \times \text{ULN}$ og heildarbilirúbín $> 2 \times \text{ULN}$ eða alþjóðleg viðmið INR-gildis (INR) $> 1,5$;
- ALAT eða ASAT $> 3 \times \text{ULN}$ og fram kemur þreyta, ógleði, uppköst, verkur eða eymsli í efri hægri fjórðungi líkamans, hiti, útbrot og eða rauðkyrningafjölgun ($> 5\%$);
- staðfest er samband á milli avacopans og vanstarfsemi í lifur.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á aðlögun skammta fyrir aldraða sjúklinga (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Avacopan hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) og er því ekki ráðlagt til notkunar hjá þessum sjúklingahópi.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta byggt á nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Avacopan hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með ANCA-tengda æðabólgu (anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis) með áætlaðan gaukslíunarhraða (eGFR) lægri en $15 \text{ ml/mín.}/1,73 \text{ m}^2$, sem eru í skilun, þurfa að fara í skilun eða þurfa að fara í plasmaskipti.

Alvarlegur sjúkdómur sem kemur fram sem lungnablöðrublæðing

Avacopan hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlegan sjúkdóm sem kemur fram sem lungnablöðrublæðing.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun avacopans hjá unglingum (12 til 17 ára). Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8 og 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra. Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun avacopans hjá börnum yngri en 12 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfiagjöf

Lyfið er til inntöku.

Hörð hylkin á að taka með mat og gleypa í heilu lagi með vatni og þau má ekki mylja, tyggja eða opna.

Sjúklingar sem fá meðferð með avacopani skulu forðast greipaldin og greipaldinsafa (sjá kafla 4.5).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eiturverkanir á lifur

Fram hafa komið alvarlegar aukaverkanir þar sem um er að ræða hækkun transamínasa í lifur með hækkun heildarbilirúbíns hjá sjúklingum sem fengu avacopan samhliða cýklófosfamíði (sem fylgt er eftir með azatíopríni eða mýkófénólati) eða rituxímabi, og trímétóprími og súlfametoxazóli. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá lifrarskaða af völdum lyfs og gallgangarýrnunarheilkenni (vanishing bile duct syndrome (VDBS)), meðal annars banvænum (sjá kafla 4.8).

Mæla skal gildi transamínasa í lifur og heildarbilirúbín áður en meðferðin er hafin.

Forðast skal gjöf avacopans hjá sjúklingum með teikn um lifrarsjúkdóm, s.s. hækkun á ASAT, ALAT eða alkalískum fosfatasa (ALP), eða heildarbilirúbín > 3 sinnum ULN.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til gilda transamínasa í lifur og heildarbilirúbíns að minnsta kosti á 4 vikna fresti eftir að meðferð er hafin fyrstu 6 meðferðarmánuðina og eins og klínískt er ráðlegt eftir það (sjá kafla 4.2).

Blóð og ónæmiskerfi

Staðfesta skal fjölda hvítra blóðkorna áður en meðferð er hafin og hafa skal eftirlit með sjúklingum eins og klínískt er ráðlegt og sem hluti af venjubundinni eftirfylgni með undirliggjandi ástandi sjúklings (sjá kafla 4.2).

Ekki má hefja meðferð með avacopani ef fjöldi hvítra blóðkorna er $< 3,5 \times 10^9/l$, eða fjöldi daufkyrninga er $< 1,5 \times 10^9/l$, eða fjöldi eitelfrumna er $< 0,5 \times 10^9/l$.

Leiðbeina skal sjúklingum sem fá avacopan að tilkynna tafarlaust öll merki um sýkingu, óvænta marbletti, blæðingu eða einhver önnur merki um beinmergsbrest.

Alvarlegar sýkingar

Greint hefur verið frá alvarlegum sýkingum hjá sjúklingum sem fá samsetningu lyfja til meðferðar við hnúðaðabólgu eða smásærri fjölæðabólgu, meðal annars með avacopani ásamt rítúxímabi eða cýklófosfamíði (sjá kafla 4.8).

Meta skal sjúklinga með tilliti til alvarlegra sýkinga.

Avacopan hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með lifrabólgu B, lifrabólgu C eða HIV-sýkingu. Fyrir meðferð og meðan á henni stendur verða sjúklingar að láta lækinn vita ef þeir hafa verið greindir með berkla, lifrabólgu B, lifrabólgu C eða HIV-sýkingu. Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með sögu um berkla, lifrabólgu B, lifrabólgu C eða HIV-sýkingu.

Avacopan dregur ekki úr myndun himnuárásarflóka (membrane attack complex (C5b-9)) eða endamagnaflóka (terminal complement complex (TCC)). Engin tilvik *Neisseria meningitidis* sýkingar hafa komið fram í klínísku áætluninni með avacopani. Hafa skal eftirlit með sjúklingum sem fá meðferð við ANCA-tengdri æðabólgu samkvæmt hefðbundnu verklagi m.t.t. klínískra teikna og einkenna um sýkingar af völdum *Neisseria*.

Fyrirbyggjandi meðferð gegn lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii*

Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð gegn lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii* hjá fullorðnum sjúklingum með hnúðaðabólgu eða smásæja fjölæðabólgu meðan á meðferð með avacopani stendur, eins og við á, samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum um klíníska starfshætti.

Bólusetning

Öryggi bólusetningar með lifandi bóluefnum í kjölfar avacopan meðferðar hefur ekki verið rannsakað. Bólusetning skal helst fara fram áður en meðferð með avacopani hefst eða á meðan sjúkdómurinn er óvirkur.

Ofnæmisbjúgur

Greint hefur verið frá ofnæmisbjög hjá sjúklingum sem fengu avacopan (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar verða að láta lækinn vita ef þeir fá einhver einkenni eins og þrota í andliti, vörum eða tungu, þrengsl í hálsi eða erfiðleika við öndun.

Gera skal hlé á notkun avacopans ef ofnæmisbjúgur kemur fram.

Milliverkun við öflugra CYP3A4 virkja

Forðast skal notkun öflugra virkja CYP3A4 ensíms (t.d. karbamazepín, enzalútamíð, mítótan, fenóbarbítal, fenýtóín, rífampicín og jóhannesarjurt) með avacopani (sjá kafla 4.5).

Sjúklinga sem búist er við að þurfi langtíma meðferð með þessum lyfjum skal ekki meðhöndla með avacopani.

Ef ekki er hægt að forðast samhliða gjöf í stuttan tíma hjá sjúklingi sem þegar notar avacopan skal hafa náð eftirlit með endurkomu sjúkdómsvirkni hjá sjúklingnum.

Hjarta

Sjúklingar með hnúðaðabólgu eða smásæja fjölæðabólgu eru í hættu á að fá hjartakvilla eins og hjartadrep, hjartabilun og hjartaæðabólgu.

Tilkynnt hefur verið um hjartakvilla sem alvarlega aukaverkun hjá sjúklingum sem fengu meðferð með avacopani. Meðferðaráætlun sem byggir á samhliða notkun með cýklófosfamíði sem er fylgt eftir

með azatíopríni getur valdið aukinni hættu á hjartakvillum samanborið við meðferðaráætlun sem byggir á samhliða notkun með rítúxímabi.

Illkynja sjúkdómar

Ónæmistemprandi lyf geta aukið hættu á illkynja sjúkdómum. Fyrirliggjandi klínískar upplýsingar eru takmarkaðar (sjá kafla 5.1).

Makrógólglyseról hýdroxýsterat

Lyfið inniheldur makrógólglyseról hýdroxýsterat sem getur valdið magaólgu og niðurgangi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Avacopan er hvarfefni CYP3A4. Samhliða gjöf virkja eða hemla þessa ensíms getur haft áhrif á lyfjahvörf avacopans.

Áhrif öflugra CYP3A4 virkja á avacopan

Samhliða gjöf avacopans með rífampicín, sem er öflugur virkir CYP3A4 ensíms, olli lækkun flatarmáls undir þéttni- og tímaferli (area-under-the-concentration time curve (AUC)) og hámarksplasmaþéttni (C_{max}) avacopans um u.þ.b. 93% og 79%, í sömu röð. Þar sem þessi milliverkun getur valdið minnkaðri virkni avacopans skal forðast notkun öflugra virkja CYP3A4 ensíms (t.d. karbamazepín, enzalútamíð, mítótan, fenóbarbítal, fenýtóín, rífampicín og jóhannesarjurt) með avacopani (sjá kafla 4.4). Sjúklinga sem búist er við að þurfi langtíma meðferð með þessum lyfjum skal ekki meðhöndla með avacopani. Ef ekki er hægt að forðast samhliða gjöf í stuttan tíma hjá sjúklingi sem þegar notar avacopan skal hafa náði eftirlit með endurkomu sjúkdómsvirkni hjá sjúklingnum.

Áhrif miðlungsöflugra CYP3A4 virkja á avacopan

Gæta skal varúðar við notkun miðlungsöflugra CYP3A4 virkja (t.d. bósentan, efavírenz, etravírín og módafiníl) sem er ávísað samhliða avacopani og meta skal vandlega ávinning/áhættu sem fylgir avacopani.

Áhrif öflugra CYP3A4 hemla á avacopan

Samhliða gjöf avacopans með ítrakónazól, sem er öflugur hemill CYP3A4 ensíms, olli hækkun AUC og C_{max} fyrir avacopan u.þ.b. 2,2-falt og 1,9-falt, í sömu röð. Þess vegna skal gæta varúðar við notkun öflugra hemla CYP3A4 ensíms (t.d. bóceprevír, klarítrómýsín, kónivaptan, indínávír, ítrakónazól, ketókónazól, lopínávír/rítónávír, mibefradíl, nefazódón, nelfínávír, pósakónazól, rítónávír, sakvínávír, telaprevír, telitrómýsín og voríkónazól) hjá sjúklingum sem fá meðferð með avacopani. Hafa skal eftirlit með sjúklingum vegna hugsanlegrar aukningar aukaverkana af völdum aukinnar avacopan útsetningar.

Greipaldín og greipaldínsafi geta aukið þéttni avacopans og því skulu sjúklingar sem fá meðferð með avacopani forðast greipaldín og greipaldínsafa.

Áhrif avacopan á önnur lyf

Avacopan er miðlungsöflugur hemill CYP3A4 *in vivo* og getur aukið útsetningu í plasma fyrir samhliða lyfjum sem eru hvarfefni CYP3A4 (t.d. alfentaníl, cíklósporín, díhýdróergotamín, ergotamín, fentanýl, sírólímus og takrólímus). Meðhöndla skal sjúklinga í samræmi við samantekt á eiginleikum viðkomandi lyfja. Nauðsynlegt getur verið að minnka skammta eða hafa eftirlit með aukaverkunum.

Í klínískri rannsókn hækkaði samhliða gjöf avacopans og simvastatíns, sem er næmt hvarfefni CYP3A4, altæka heildarútsetningu (AUC) simvastatíns 3,5-falt og C_{max} 3,2-falt. Sjá viðeigandi skammtaáðlögun í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir simvastatín.

Áhrif makróglýseról hýdroxýsterats á næm hvarfefni P-glýkópróteins (P-gp)

Ekki er hægt að útiloka klínískt marktæk áhrif hjálparefnisins makróglýseról hýdroxýsterats á næm hvarfefni P-glýkópróteins með hlutfallslega lítið líffræðilegt aðgengi (t.d. dabigatran etexilat). Gæta skal varúðar við notkun P-gp hvarfefna með hlutfallslega lítið aðgengi hjá sjúklingum sem fá meðferð með avacopani.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri / meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun avacopans hjá þunguðum konum.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Avacopan er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Avacopan hefur ekki mælt í mjólk hjá mjólkandi dýrum. Hins vegar hefur avacopan fundist í plasma afkvæma mjólkandi dýra án þess að það hafi sjáanleg áhrif á afkvæmi (sjá kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með avacopani.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif avacopans á frjósemi manna. Dýrarannsóknir benda ekki til skerðingar á frjósemi karldýra eða kvendýra (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tavneos hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanirnar eru ógleði (23,5%), höfuðverkur (20,5%), fækkun hvítra blóðkorna (18,7%), syking í efri hluta öndunarvegna (14,5%), niðurgangur (15,1%), uppköst (15,1%) og nefkoksþólga (15,1%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru óeðlileg lifrarstarfsemi (5,4%) og lungnabólga (4,8%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem hafa komið fram í 3. stigs lykilrannsókn á ANCA-tengdri æðabólgu og eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með avacopani eru teknar saman í töflu 1 eftir líffæraflokkum og tíðni.

Tíðni aukaverkana er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri hluta öndunarvegjar Nefkoksbólga	Lungnabólga Nefslímubólga Þvagfærasýking Skútabólga Berkjubólga Maga- og garnabólga Sýking í neðri hluta öndunarvegjar Húðbeðsbólga Ristill Inflúensa Hvítsveppasýking í munni Áblástur í munni Miðeyrabólga		
Blóð og eitlar		Daufkyrningafæð ¹		
Taugakerfi	Höfuðverkur			
Meltingarfæri ¹	Ógleði Niðurgangur Uppköst	Verkur í efri hluta kviðar		
Lifur og gall	Hækkuð gildi á lifrarprófi ^{1,2}			Lifrarskaði af völdum lyfs ¹ , gallgangarýrnunar-heilkenni (VBDS) ¹
Húð og undirhúð			Ofnæmisbjúgur ¹	
Rannsóknaniðurstöður	Fækkun hvítra blóðkorna ³	Hækkun kreatín fosfókínasa í blóði ¹		

1 Sjá kafla „Lýsing á völdum aukaverkunum“.

2 Hækkun alanín amínótransferasa, hækkun heildarbilirúbíns í blóði, óeðlileg lifrarstarfsemi, hækkun gamma glútámýl transferasa, hækkun lifrarentsímá, hækkun transamínasa.

3 Þar með talin hvítfrumnafeð.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Eiturverkanir á lifur

Í 3. stigs lykilrannsókn þar sem 330 sjúklingum var gefið lyfið fengu 13,3% sjúklinga í avacopan hópnum og 11,6% sjúklinga í prednisón hópnum aukaverkunina hækkuð gildi á lifrarprófi.

Í avacopan hópnum var greint frá aukaverkuninni hækkuð gildi á lifrarprófi í 3. stigs rannsókninni og fól í sér lifrabólgu (1,2%), gallteppulifrabólgu (0,6%), en þar af greindist einn sjúklingur með bæði lifrabólgu og gallteppulifrabólgu, lifrarfrumuáverka (0,6%) hjá einum sjúklingi með einkennalaus lifrabólgu, frumueyðingu og gululausa gallteppu án skertrar lifrarfrumustarfsemi.

Í 3. stigs lykilrannsókninni var oftast greint frá aukaverkunum sem tengdust lifur og galli hjá sjúklingum sem fylgdu meðferðaráætlun byggðri á samsetningu með cýklófosfamíði sem fylgt var eftir með azatíopríni (10,2%) samanborið við þá sem fylgdu meðferðaráætlun byggðri á samsetningu með rítúxímabi (3,7%).

Gert var hlé á notkun rannsóknarlyfsins eða hún stöðvuð fyrir fullt og allt vegna hækkunar gilda á lifrarprófi hjá 5,4% sjúklinga í avacopan hópnum og 3,0% sjúklinga í prednisón hópnum. Greint var frá alvarlegum aukaverkunum þar sem gildi á lifrarprófi voru hækkuð hjá 5,4% sjúklinga í avacopan hópnum og 3,7% sjúklinga í prednisón hópnum. Allar alvarlegar aukaverkanir á lifur leystust annaðhvort með því að hætta notkun avacopans og/eða annarra lyfja með hugsanlega eiturvefni á lifur, þ.m.t. trímétóprím og súlfametoxazól.

Greint hefur verið frá lifrarskaða af völdum lyfs og gallgangarýrnunarheilkenni (vanishing bile duct syndrome (VBDS)) eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.4).

Daufkyrningafæð

Í 3. stigs lykilrannsókninni var daufkyrningafæð tilkynnt hjá fjórum sjúklingum (2,4%) í hvorum meðferðarhópnum.

Tilkynnt var um eitt stakt tilvik kyrningaleysis í hvorum hópnum fyrir sig, prednisón hópnum og avacopan hópnum.

Fram kom í beinmergssýni að sjúklingurinn í avacopan hópnum var með miðlæga daufkyrningafæð sem leystist af sjálfu sér án frekari meðferðar.

Hækkun kreatín fosfókínasa í blóði

Í 3. stigs lykilrannsókninni fengu 6 sjúklingar (3,6%) í avacopan hópnum og 1 sjúklingur (0,6%) í prednisón hópnum aukaverkunina hækkun kreatín fosfókínasa (CPK).

Ofnæmi, meðal annars ofnæmisbjúgur

Í 3. stigs lykilrannsókninni fengu 2 sjúklingar (1,2%) í avacopan hópnum aukaverkunina ofnæmisbjúg. Einn sjúklingur var lagður inn á sjúkrahús vegna þess. Gert var hlé á notkun avacopans og bæði tilvikin leystust án afleiðinga. Notkun avacopans var hafin á ný hjá einum sjúklingi án þess að ofnæmisbjúgur kæmi aftur fram.

Meltingarfærakvillar

Í 3. stigs lykilrannsókninni komu meltingarfærakvillar fram sem aukaverkun hjá 74,6% sjúklinga sem fengu avacopan og meðferðaráætlun byggða á samsetningu með cýklófosfamíði sem fylgt var eftir með azatíopríni samanborið við þá sem fylgdu meðferðaráætlun byggðri á samsetningu með rítúxímabi (53,3%).

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Samtals voru 3 unglingar rannsakaðir í 3. stigs rannsókninni, einn í prednisón hópnum og tveir í avacopan hópnum. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum yngri en 12 ára (sjá kafla 5.1).

Aldraðir

Öryggisupplýsingar í klínísku rannsóknunum eru svipaðar hjá sjúklingum ≥ 65 ára og hjá fullorðnum sjúklingum < 65 ára.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Avacopan var rannsakað hjá heilbrigðum einstaklingum í hámarks 200 mg dagskömmtum (gefnir sem 100 mg tvisvar á dag) í 7 daga án þess að fram kæmu vísbendingar um skammtatakmarkandi eiturvekanir. Við ofskömmtun er ráðlagt að fylgst sé með teiknum og einkennum aukaverkana hjá sjúklingnum og að veitt sé viðeigandi einkenameðferð og stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Magnaviðtakahemlar, ATC-flokkur: L04AJ05

Verkunarháttur

Avacopan er sértækur blokki á magnaviðtaka 5a í mönnum (C5aR1 eða CD88) með samkeppnishamlandi áhrif á milliverkun C5aR1 og bólgumiðilsins (anaphylatoxin) C5a. Sérstök og sértæk blokkun C5aR1 af völdum avacopan dregur úr bólguvaldandi áhrifum C5a, sem felur m.a. í sér virkjun, flutning og viðloðun daufkyrninga á bólgusvæðum í smáum æðum, herpingu innanþekjufrumna í æðum og gegndræpi.

Lyfhrif

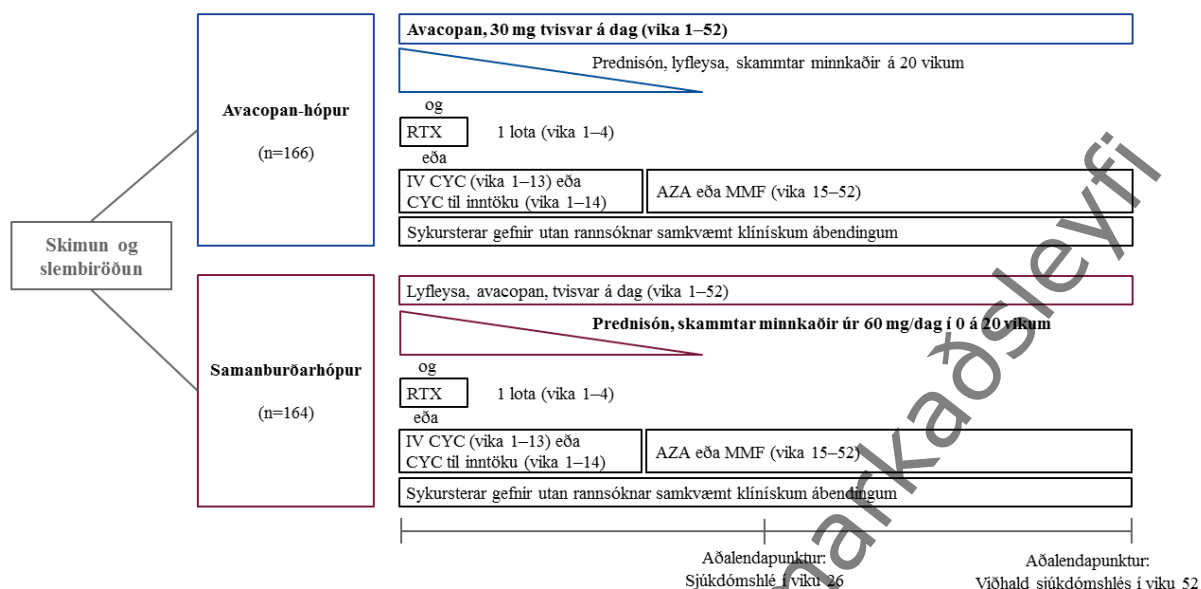
Avacopan blokkar stýrða fjölgun CD11b (integrin alpha M) af völdum C5a á daufkyrningum sem teknir eru úr mönnum sem fengið hafa avacopan skammta. CD11b stuðlar að viðloðun daufkyrninga á innanþekjufirborði æða, sem er eitt skrefið í sjúkdómsferli æðabólgu.

Verkun og öryggi

Samtals fengu 330 sjúklingar 13 ára eða eldri með hnúðæðabólgu (polyangiitis (GPA)) (54,8%) eða smásæja fjölæðabólgu (microscopic polyangiitis (MPA)) (45,2%) meðferð í 52 vikur í slembiraðaðri, tvíblindri, tvílyfleysu, fjölsetra, 3. stigs lykilrannsókninni ADVOCATE með virkum samanburði.

Mynd 1 sýnir rannsóknarsnið ADVOCATE-rannsóknarinnar.

Mynd 1 Rannsóknarsnið ADVOCATE



AZA = azatíoprín; CYC = cýklófosfamíð; IV = í bláæð; MMF = mýkófenólat mofetíl; RTX =rítúxímab

Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 í annan af hópunum tveimur:

- Avacopan hópur (N=166): Sjúklingar fengu 30 mg avacopan tvisvar á dag í 52 vikur ásamt lyfleysu í stað prednisóns (prednisone-matching placebo) í skammtaminnkunaráætlun á 20 vikum,
- Samanburðarhópur (N=164): Sjúklingar fengu lyfleysu í stað avacopans (avacopan-matching placebo) tvisvar á dag í 52 vikur með prednisóni (skammtar minnkaðir úr 60 mg/dag í 0 á 20 vikum).

Allir sjúklingar í báðum hópunum fengu hefðbundna ónæmisbælandi meðferð með annaðhvort:

- rítúxímabi í skammtinum 375 mg/m² í 4 vikulegum skömmtum í bláæð, eða
- cýklófosfamíði í bláæð í 13 vikur (15 mg/kg allt að 1,2 g á 2 til 3 vikna fresti) og síðan frá viku 15 azatíoprín til inntöku 1 mg/kg á dag með skammtastillingu í allt að 2 mg/kg á dag (Mýkófenólat mofetíl 2 g á dag var heimilað í stað azatíopríns. Ef mýkófenólat mofetíl þoldist ekki eða var ekki tiltækt var hægt að gefa sýrupolið mýkófenólat natríum í markskammti sem nam 1.440 mg/dag) eða
- cýklófosfamíði til inntöku í 14 vikur (2 mg/kg á dag) og síðan azatíoprín eða mýkófenólat mofetíl/natríum til inntöku frá viku 15 (sömu skammtar og fyrir cýklófosfamíð í bláæð).

Fyrir fyrsta rítúxímab innrennslið voru gefin 100 mg metýlprednisólón, eða jafngilt, áður en innrennslið með rítúxímabi hófst. Heimilt var að veita forlyfjagjöf með sykursturum fyrir aðra, þriðju og fjórðu rítúxímab innrennslisgjöfina.

Heimilt var að minnka eða aðlaga skammta cýklófosfamíðs, azatíopríns og mýkófenólats til að fylgja hefðbundnum aðferðum til að hámarka öryggi þessara lyfja.

Notuð var eftirfarandi áætlun um minnkun sykursteraskammta sem voru gefnir í rannsókninni (tafla 2).

Tafla 2: Áætlun um minnkun sykursteraskammta – Prednisón skammtar (mg á dag)

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

Á rannsóknartímanum þurfti að forðast eins og hægt var notkun sykurtera sem ekki voru gefnir í rannsókninni, nema ef það var beinlínis nauðsynlegt vegna sjúkdómsástands (s.s. skert starfsemi nýrnahetta). Hins vegar var heimilt að gefa sjúklingum sem fengu versnandi eða endurkomna ANCA-tengda æðabólgu meðan á rannsókninni stóð takmarkaða meðferð með sykursterum.

Sjúklingum var lagskipt við slembiröðun til að fá jafnvægi á milli meðferðarhópanna á grundvelli 3 þátta:

- Nýgreind eða endurkomin ANCA-tengd æðabólga,
- Próteínasi 3 (PR3) jákvæð eða mýelóperoxíðasi (MPO) jákvæð ANCA-tengd æðabólga,
- Fengu rítúxímab í bláæð, cýklófosfamíð í bláæð eða cýklófosfamíð til inntöku.

Báðir meðferðarhóparnir voru í góðu jafnvægi að því er varðar lýðfræðilega eiginleika og sjúkdómseinkenni sjúklinga í upphafi (tafla 3).

Tafla 3: Valdir upphafseiginleikar í 3. stigs lykilrannsókninni ADVOCATE (meðferðarþýði)

Lýðfræðilegur eiginleiki	Avacopan (N = 166)	Samanburðarlyf (N = 164)
Aldur við skimun		
Meðaltal (SD), ár	61 (14,6)	61 (14,5)
Bil, ár	13-83	15-88
Staða ANCA-tengdrar æðabólgu, n (%)		
Nýgreind	115 (69,3)	114 (69,5)
Endurkomin	51 (30,7)	50 (30,5)
ANCA-jákvæðni, n (%)		
PR3	72 (43,4)	70 (42,7)
MPO	94 (56,6)	94 (57,3)
Gerð ANCA-tengdrar æðabólgu, n (%)		
Hnúðæðabólga (GPA)	91 (54,8)	90 (54,9)
Smásæfjölæðabólga (MPA)	75 (45,2)	74 (45,1)
BVAS stig		
Meðaltal (SD)	16,3 (5,87)	16,2 (5,69)
eGFR		
Meðaltal (SD), ml/mín./1,73 m ²	50,7 (30,96)	52,9 (32,67)
Fyrri notkun sykurtera (á skimunartíma)		
n (%)	125 (75,3)	135 (82,3)
Meðaltal (SD), prednisón-jafngildur skammtur (mg)	907 (1.145,9)	978 (1.157,5)

ANCA = and-daufkyrninga umfrymis sjálfsmótefni (antineutrophil cytoplasmic autoantibody); BVAS = stig skv. Birmingham Vasculitis Activity Score; MPO = mýelóperoxíðasi; PR3 = próteínasi-3, SD = staðalfrávik

Markmið rannsóknarinnar var að ákvarða hvort avacopan meðferð virkaði fyrir sjúklinga með ANCA-tengda æðabólgu, á sama tíma og dregið er úr notkun sykurstera án þess að það komi niður á öryggi eða verkun.

Aðalmarkmiðið var að meta verkun ofangreindra meðferðaráætlana til að örva og viðhalda sjúkdómshléi hjá sjúklingum með ANCA-tengda æðabólgu byggt á eftirfarandi tveimur aðalendapunktum:

- hlutfall sjúklinga með sjúkdómshlé skilgreint þannig að stigi 0 er náð á mælikvarða Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) og sem taka ekki sykurstera til meðferðar við ANCA-tengdri æðabólgu innan 4 vikna fyrir viku 26,
- hlutfall sjúklinga sem viðhalda sjúkdómshléi skilgreint sem sjúkdómshlé í viku 26 án endurkomu fram að viku 52, og BVAS stig 0 og sem taka ekki sykurstera til meðferðar við ANCA-tengdri æðabólgu innan 4 vikna fyrir viku 52.

Aðalendapunktarnir tveir voru prófaðir í röð annars vegar fyrir að vera ekki lakara og hins vegar fyrir að hafa betri verkun með aðferð þar sem mat er lagt á hvaða gögn teljast með í seinni greiningunni (gatekeeping procedure) til að viðhalda tíðni villu af gerð 1 í 0,05.

Niðurstöður rannsóknarinnar eru sýndar í töflu 4.

Tafla 4: Sjúkdómshlé í viku 26 og viðhald sjúkdómshlés í viku 52 í 3. stigs lykilrannsókninni ADVOCATE (meðferðarþýði)

	Avacopan N=166 n (%)	Samanburðarlyf N=164 n (%)	Áætlaður meðferðarmunur í % ^a
Sjúkdómshlé í viku 26	120 (72,3)	115 (70,1)	3,4
95% CI	64,8; 78,9	62,5; 77,0	-6,0; 12,8
Viðhald sjúkdómshlés í viku 52	109 (65,7)	90 (54,9)	12,5 ^b
95% CI	57,9; 72,8	46,9; 62,6	2,6; 22,3

CI = öryggisbil

^a Tvíhliða 95% CI eru reiknuð með leiðréttingu vegna lagskiptingarþátta við slembiröðun.

^b P-gildi fyrir betri verkun = 0,013 (tvíhliða)

Verkunin sem sást var sambærileg hjá öllum undirhópum sem máli skipta, þ.e. hjá þeim sem voru með nýgreindan og endurkominn sjúkdóm, PR3 og MPO ANCA-jákvæðni, hnúðaæðabólgu (GPA) og smásæja fjölæðabólgu (MPA) og hjá körlum og konum. Niðurstöður verkunar eftir grunnmeðferð eru sýndar í töflu 5.

Tafla 5: Sjúkdómshlé í viku 26 og viðhald sjúkdómshlés í viku 52 í 3. stigs lykilrannsókninni ADVOCATE eftir grunnmeðferð (meðferðarþýði)

	Avacopan n/N (%)	Samanburðarlyf n/N (%)	Mismunur í %, 95% CI ^a
Sjúkdómshlé í viku 26			
Sjúklingar sem fengu rítúxímab í bláæð	83/107 (77,6)	81/107 (75,7)	1,9 (-9,5; 13,2)
Sjúklingar sem fengu cýklófosfamíð í bláæð eða til inntöku	37/59 (62,7)	34/57 (59,6)	3,1 (-14,7; 20,8)
Viðhald sjúkdómshlés í viku 52			
Sjúklingar sem fengu rítúxímab í bláæð	76/107 (71,0)	60/107 (56,1)	15,0 (2,2; 27,7)
Sjúklingar sem fengu cýklófosfamíð í bláæð eða til inntöku	33/59 (55,9)	30/57 (52,6)	3,3 (-14,8; 21,4)

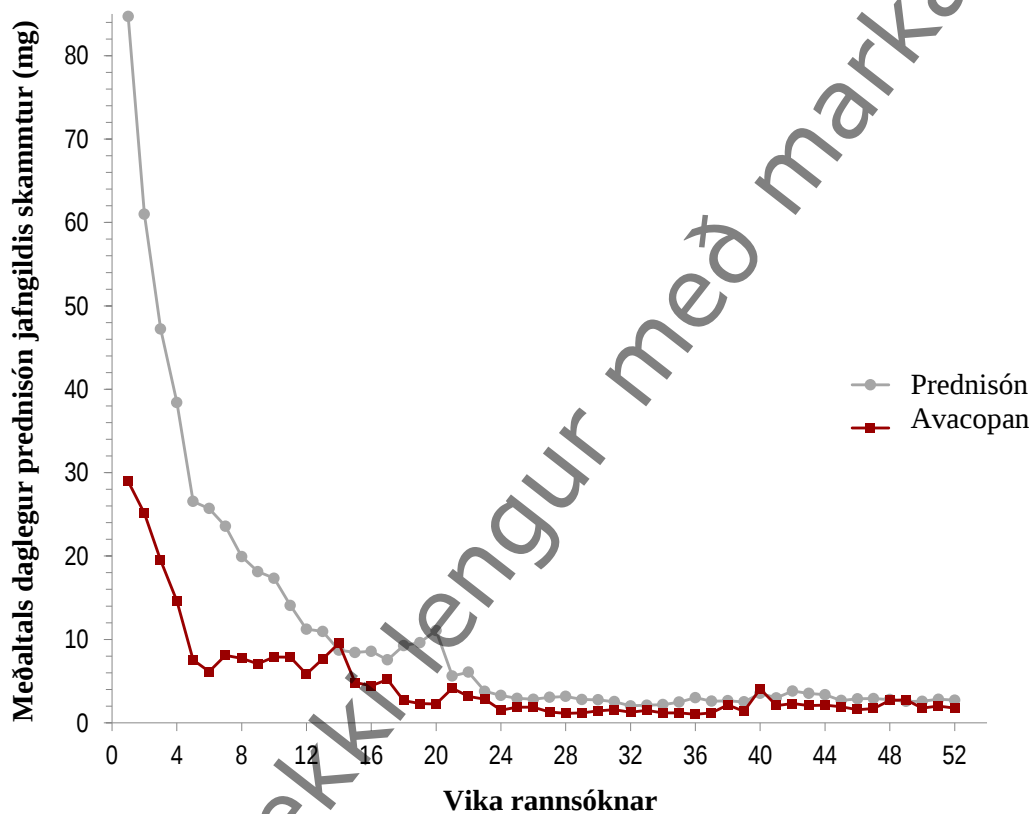
^a Tvíhliða 95% öryggisbil (CI) eru reiknuð fyrir mun á hlutföllum (avacopan að frádregnu samanburðarlyfi) með Wald-aðferðinni.

Eiturverkun sykurtera

Í 3. stigs lykilrannsókninni ADVOCATE var meðaltal uppsafnaðs heildarskammts af prednisón-jafngildi frá degi 1 til meðferðarloka u.þ.b. 2,3-falt hærra hjá samanburðarhópnum á móti avacopan hópnum (3.846,9 mg á móti 1.675,5 mg, í sömu röð).

Frá upphafi til viku 26, fengu 86,1% sjúklinga sem notuðu avacopan sykurtera sem ekki voru veittir í rannsókninni. Í samanburðarhópnum var megnið af sykursterunum sem voru notaðir vegna prednisón-meðferðaráætlunarinnar.

Mynd 2 Meðaltal daglegs heildarskammts af prednisón-jafngildi sykursterskammts (í mg) hjá hverjum sjúklingi, eftir vikum eftir meðferðarhópi í ADVOCATE rannsókninni (meðferðarþýði)



Eiturverkunarkvarði sykurtera (Glucocorticoid Toxicity Index (GTI)) metur sjúkdómstíðni tengda sykursterum, meðal annars mælingar á líkamsþyngdarstuðli, glúkósaþoli, fitu, steratengdum vöðvakvillum, eiturverkun í húð, eiturverkun á tauga- og geðheilbrigði og sýkingum. Hærra GTI-gildi bendir til meiri eiturverkunar sykurtera. GTI-kvarðinn felur í sér einkunn fyrir uppsafnaða versnun (Cumulative Worsening Score (CWS)) sem nær til uppsafnaðrar eiturverkunar yfir tíma og samantekna bataeinkunn (Aggregate Improvement Score (AIS)) sem nær til bæði bata og versunar eiturverkana yfir tíma.

Báðar GTI-einkunnirnar (CWS og AIS) hjá avacopan hópnum samanborið við einkunnir hjá samanburðarhópnum eru teknar saman í töflu 6. GTI mæligildi voru aukaendapunktur í rannsókninni og ekki stýrt fyrir endurtekinn samanburð.

Tafla 6: Niðurstöður samkvæmt eiturverkunarkvarða sykurstera í 3. stigs lykilrannsókninni ADVOCATE (meðferðarþýði)

	Avacopan N = 166	Samanburðarlyf N = 164	Munur á milli hópa, 95% CI
Einkunn fyrir uppsafnaða versnun (CWS)			
Vika 13 (meðaltal minnstu fervika)	25,7	36,6	-11,0 (-19,7; -2,2)
Vika 26 (meðaltal minnstu fervika)	39,7	56,6	-16,8 (-25,6; -8,0)
Samantekin bataeinkunn (AIS)			
Vika 13 (meðaltal minnstu fervika)	9,9	23,2	-13,3 (-22,2; -4,4)
Vika 26 (meðaltal minnstu fervika)	11,2	23,4	-12,1 (-21,1; -3,2)

Börn

Samtals voru 3 unglingar rannsakaðir í 3. stigs lykilrannsókninni ADVOCATE, tveir í avacopan hópnum og einn í samanburðarhópnum. Einn unglingur í avacopan hópnum hætti meðferð vegna versnandi æðabólgu í nýrum. Hinn unglingurinn sem fékk avacopan lauk meðferð, náði bæði sjúkdómshléi í viku 26 og viðhélt sjúkdómshléi í viku 52. Unglingurinn í samanburðarhópnum hætti meðferð vegna þess að fyrirætlun um getnaðarvarnir var ekki fylgt.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á avacopan hjá einum eða fleiri undirhópum barna við ANCA-tengdri æðabólgu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Þegar avacopan er gefið án matar verður hámarksþéttni í plasma (C_{max}) við miðgildi tíma (t_{max}) u.þ.b. 2 klst. Avacopan hefur sýnt hækkun alltækrar útsetningar sem er u.þ.b. í réttu hlutfalli við skammtastærð við skammta á bilinu 10 til 30 mg. Samhliða gjöf 30 mg í hylkisformi með fituríkri, hitaeningaríkri máltíð eykur útsetningu (AUC) avacopan í plasma um u.þ.b. 72% og seinkar t_{max} um u.þ.b. 3 klst.; hins vegar hefur hún engin áhrif á C_{max} .

Dreifing

Afturkræf próteinbinding í plasma (við t.d. albúmin og α 1-sýru glýkóprótein) fyrir avacopan og umbrotsefnið M1 er meiri en 99,9%. Sýnilega dreifingarrúmmálið er hátt (V_z/F 3.000 – 11.000 l), sem bendir til víðtækrar dreifingar virka efnisins í vefjum.

Umbrot

Brotthvarf avacopans á sér aðallega stað með I. stigs umbrotum. Eftir gjöf á geislamerktu avacopani til inntöku skilst meginhluti efna tengdum virka efninu út með saur í formi umbrotsefna á I. stigi. Eitt aðalumbrotsefni í blóðrás (M1), einhýdroxýlrað umbrotsefni avacopans, fannst sem ~12% af heildarmagni efna tengdum virka efninu í plasma. Þetta umbrotsefni er 30 til 50% af útsetningu fyrir móðurefninu og hefur u.þ.b. sömu virkni og avacopan á C5aR1. Cýtókróm P450 (CYP) 3A4 er aðalensímið sem veldur úthreinsun avacopans og myndun og úthreinsun umbrotsefnisins M1.

Klínískri milliverkun avacopans og næma hvarfefnis CYP3A4 er lýst í kafla 4.5. Avacopan er veikur CYP2C9 hemill eins og sést á lítilli hækkun AUC virks efnis rannsóknarinnar celecoxib (1,15-föld).

In vitro er avacopan ekki hemill annarra CYP ensíma og er ekki virkir CYP ensíma.

Avacopan sýndi litla eða óverulega hömlun algengra ferja *in vitro*. Því eru klínískt mikilvægar milliverkanir ekki líklegar þegar avacopan er gefið samhliða efnum sem eru hvarfefni eða hemlar þessara ferja.

Brotthvarf

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er sýnileg heildarúthreinsun (CL/F) avacopans 16,3 l/klst. (95% CI: 13,1 – 21,1 l/klst.). Miðgildi endanlegs helmingunartíma brotthvarfs er 510 klst. (21 dagur) byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Þegar gjöf avacopans er hætt eftir að jafnvægi hefur náðst, er gert ráð fyrir að leifar af plasmabéttni avacopans lækki í ~20%, < 10% og < 5% af hámarksstyrk við jafnvægi u.þ.b. 4 vikum, 7 vikum og 10 vikum eftir síðasta skammtinn, í sömu röð.

Eftir gjöf geislamerks avacopans til inntöku skildist um 77% og 10% af geislavirkninni út í saur og þvagi, í sömu röð, og 7% og < 0,1% af geislavirka skammtinum skilaði sér sem óbreytt avacopan í saur og þvagi, í sömu röð. Þessar niðurstöður benda til þess að meginútskilnaðarleið avacopans sé umbrot og síðan losun umbrotsefna með galli í saur og að bein losun avacopans í þvagi eða saur með galli sé óveruleg.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi engin marktæk áhrif aldurs (meðal fullorðinna) á útsetningu avacopans í plasma. Hins vegar eru takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum um lyfjahvörf hjá sjúklingum eldri en 75 ára. Ekki er þörf á skammtaæðlögum fyrir aldraða sjúklinga (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf avacopans hafa verið rannsökuð hjá 16 sjúklingum með vægt (Child-Pugh flokkur A) eða í meðallagi (Child-Pugh flokkur B) skerta lifrarstarfsemi. Í samanburði við eðlileg viðmið sást enginn lyfjafræðilegur munur sem máli skiptir á útsetningu (meðalhutfall C_{max} og AUC $\leq 1,3$) avacopans eða aðalumbrotsefnis þess M1, því er engin þörf á skammtaæðlögum (sjá kafla 4.2).

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á avacopani hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er útsetning avacopans í plasma svipuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og hjá heilbrigðum einstaklingum. Því er ekki þörf á skammtaæðlögum á grundvelli nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Avacopan hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með ANCA-tengda æðabólgu með eGFR lægra en 15 ml/mín./1,73 m² sem eru í skilun, þurfa að fara í skilun eða þurfa að fara í plasmaskipti.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Frjósemi og þroski fósturvísis snemma á meðgöngu

Avacopan hafði engin áhrif á frjósemi karl- og kvendýra eða á fósturþroska snemma á meðgöngu hjá hömstrum við skammta til inntöku sem jafngilda allt að 6,8-faldri klínískri útsetningu (AUC).

Þroski fósturvísis/fósturs

Avacopan var ekki vansköpunarvaldur þegar það var gefið hömstrum og kaninum til inntöku. Hjá hömstrum kom fram aukin tíðni afbrigða í beinagrind (stutt umframrifbein á brjóst- og lendasvæði (short thoracolumbar supernumerary rib)) við útsetningu sem jafngildir 5,3-faldri klínískri útsetningu (AUC). Hjá kaninum olli avacopan eiturvefingun hjá móður (neikvæð klínísk teikn og fósturlát) en engri eiturvefingun á fóstur við 0,6-falda klíníska útsetningu (AUC).

Þroski fyrir og eftir fæðingu

Avacopan olli ekki aukaverkunum hjá kvenkyns afkvæmum þegar það var gefið hömstrum við útsetningar allt að 6,3-faldri klínískri útsetningu (AUC) á meðgöngu og meðan á mjólkurgjöf stóð og þar til henni var hætt. Hjá karldýrum var lítilsháttar seinkun á aðskilnaði forhúðar frá slímhúðinni við 3,7-falda klíníska útsetningu (AUC). Þessi einangraða niðurstaða var talin hafa lítila eiturfæðilega merkingu og ekki tengd skertri æxlunarhæfni.

Greining á plasmabéttni avacopans hjá mjólkandi móður og plasmabéttni hjá afkvæmum á spena sýndi að avacopan var til staðar, sem bendir til þess að avacopan skiljist líklega út í móðurmjólk mjólkandi hamstra.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Krabbameinsvaldandi áhrif avacopans voru metin í 2 ára rannsókn hjá bæði rottum og hömstrum. Hjá karlkyns rottum sást lítillega hækkun tíðni C-frumu æxlis í skjaldkirtli hjá rottum sem var gefið avacopan; þessi hækkun var ekki tölfræðilega marktæk og tíðnin var innan þess sem hafði sést í sögulegum samanburði. Avacopan var ekki krabbameinsvaldandi hjá hömstrum, sem var lyfjafræðilega mikilvæga dýrategundin.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Makrógólglyseról hýdroxýsterat
Makrógól (4000)

Hylkisskel

Gelátín
Rautt járnnoxíð (E172)
Gult járnnoxíð (E172)
Títantvíoxíð (E171)
Pólýsorbit 80

Merkiblek

Svart járnnoxíð (E172)
Skellakk
Kalíumhýdroxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegu glasi til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glas úr háþéttipólýetýleni (HDPE) með barnaöryggisloki og innsigli.
Pakkningastærðir með 30 eða 180 hörðum hylkjum eða fjölpakkning með 540 hörðum hylkjum (3 pakkningar með 180).
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. janúar 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA – PAKKNINGAR MEÐ 30 OG 180 HYLKI****1. HEITI LYFS**

Tavneos 10 mg hörð hylki
avacopan

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 10 mg avacopan.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur makrógólglyseról hýdroxýsterat
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

180 hörð hylki.
30 hörð hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Hylkin verður að gleypa í heilu lagi og taka með mat.
Má ekki mylja, tyggja eða opna.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

QR-kóði skal fylgja + www.tavneos-patient.eu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu glasi til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1605/001 – 30 hörð hylki
EU/1/21/1605/002 – 180 hörð hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tavneos

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**INNRI ASKJA HLUTI AF FJÖLPAKKNINGU (ÁN BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Tavneos 10 mg hörð hylki
avacopan

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 10 mg avacopan.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur makrógólglyseról hýdroxýsterat
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

180 hörð hylki.
Hluti af fjölpakkningu. Má ekki selja sem staka.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Hylkin verður að gleypa í heilu lagi og taka með mat.
Má ekki mylja, tyggja eða opna.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu glasi til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1605/003 – 540 hörð hylki (3 pakkningar með 180)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tavneos

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA (FJÖLPAKKNING) – 540 (3 PAKKNINGAR MEÐ 180) HÖRÐ HYLKI (MEÐ BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Tavneos 10 mg hörð hylki
avacopan

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 10 mg avacopan.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur makrógólglyseról hýdroxýsterat
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hörð hylki.

Fjölþakking: 540 (3 þakkingar með 180) hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Hylkin verður að gleypa í heilu lagi og taka með mat.
Má ekki mylja, tyggja eða opna.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

QR-kóði skal fylgja + www.tavneos-patient.eu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu glasi til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1605/003 – 540 hörð hylki (3 pakkningar með 180)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tavneos

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKIMIÐI Á GLASI****1. HEITI LYFS**

Tavneos 10 mg hörð hylki
avacopan

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 10 mg avacopan.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur makrógólglýseról hýdroxýsterat.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

180 hörð hylki.
30 hörð hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Hylkin verður að gleypa í heilu lagi og taka með mat.
Má ekki mylja, tyggja eða opna.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu glasi til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1605/001 – 30 hörð hylki
EU/1/21/1605/002 – 180 hörð hylki
EU/1/21/1605/003 – 540 hörð hylki (3 pakkningar með 180)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Tavneos 10 mg hörð hylki avacopan

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tavneos og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tavneos
3. Hvernig nota á Tavneos
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tavneos
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tavneos og við hverju það er notað

Hvað er Tavneos?

Tavneos inniheldur virka efnið avacopan sem binst sértæku próteini í líkamanum sem kallast magnaviðtaki 5a.

Við hverju er Tavneos notað?

Tavneos er notað til að meðhöndla fullorðna með smám saman versnandi sjúkdóma af völdum bólgu í litlum æðum, sem kallast hnúðaeðabólga og smásæ fjölæðabólga:

- **Hnúðaeðabólga** hefur aðallega áhrif á litlar æðar og vefi í nýrum, lungum, hálsi, nefi og skútum, en einnig í öðrum líffærum. Sjúklingar fá smáa hnúða í og kringum æðar sem myndast vegna vefjaskemmda af völdum bólgu.
- **Smásæ fjölæðabólga** hefur áhrif á smærri æðar. Þessi sjúkdómur hefur einkum áhrif á nýrun en getur einnig haft áhrif á önnur líffæri.

Magnaviðtaki 5a gegnir lykilhlutverki við örvun bólgu. Þetta lyf binst honum og kemur í veg fyrir verkun hans og dregur þar með úr bólgu í æðum sem fram kemur við þessa sjúkdóma.

Nota má Tavneos ásamt öðrum meðferðum sem læknirinn hefur ávísað.

2. Áður en byrjað er að nota Tavneos

Ekki má nota Tavneos

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir avacopani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Þú skalt ræða við lækinn áður en þú notar Tavneos og meðan á meðferðinni stendur ef þú ert með eða hefur fengið:

- einkenni lifrarskemmda eins og flökurleika (ógleði eða uppköst), þreytutilfinningu, lystarleysi, gulnun í húð eða augum, dökkt þvag, kláða, verk í efri hluta magans, hækkun heildargallrauða sem er gula efnið sem myndast við niðurbrot litarefna í blóði, eða hækkun lifrarensíma svo sem transamínasa
- einhverja sýkingu, óvænta marbletti og blæðingu (sem eru algeng einkenni um beinmergsbrest)
- lifrabólgu B, lifrabólgu C, HIV-sýkingu eða berkla
- hjartasjúkdóm, svo sem hjartaáfall, hjartabilun, bólgu í æðum hjartans
- hvaða tegund krabbameins sem er.

Tavneos er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með

- virkan lifrarsjúkdóm, eða
- virka, alvarlega sýkingu.

Læknirinn mun taka blóðprufur fyrir meðferð og eftir þörfum meðan á henni stendur, til að athuga:

- vandamál í lifrinni (með því að mæla lifrarensím og heildargallrauða í blóðinu)
- hættu á að þú fái sýkingar (með því að mæla fjölda hvítra blóðkorna).

Læknirinn mun ákveða hvort stöðva skuli tímabundið meðferðina eða hætta henni fyrir fullt og allt.

Læknirinn mun einnig hafa eftirlit með einkennum um sýkingu sem kallast *Neisseria meningitidis*. Þetta er ráðlagt hjá fullorðnum sjúklingum með hnúðaðabólgu eða smásæja fjölæðabólgu.

Ráðlagt er að þú fái meðferð til að koma í veg fyrir lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii* meðan á meðferð með Tavneos stendur.

Ráðlagt er að gefa bóluefni fyrir meðferð með Tavneos eða þegar enginn virkur sjúkdómur er til staðar (hnúðaðabólga eða smásæ fjölæðabólga).

Greint hefur verið frá alvarlegri og oft sársaukafullri bólgu undir húð, aðallega í andliti, meðan á meðferð með Tavneos stendur. Ef þetta kemur fram í hálsi getur verið erfitt að anda. Þú skalt hætta meðferðinni og leita tafarlaust til læknis ef fram kemur bólga í andliti, vörum, tungu eða hálsi, eða ef vart verður við öndunarerfiðleika.

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum yngri en 18 ára þetta lyf vegna þess að ekki liggja fyrir nægileg gögn til að vita hvort lyfið sé öruggt og virki hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Tavneos

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sérstaklega er mikilvægt að láta lækinn vita ef þú notar einhver af eftirfarandi lyfjum:

- karbamazepín, fenóbarbítal, fenýtóín: lyf til að meðhöndla flogaveiki og aðra sjúkdóma
- enzalútamíð, mítótan: lyf til að meðhöndla krabbamein
- rífampicín: lyf til að meðhöndla berkla eða tilteknaðar sýkingar
- jóhannesarjurt (St. John's wort): jurtalyf til að meðhöndla vægt þunglyndi

Ef ekki er hægt að forðast notkun einhvers þessara lyfja til skamms tíma meðan á meðferð með Tavneos stendur getur verið að læknirinn athugi reglulega ástand þitt til að sjá hversu vel Tavneos virkar.

Tavneos getur haft áhrif á eða orðið fyrir áhrifum af eftirfarandi lyfjum:

- alfentaníl: verkjalyf sem er notað í skurðaðgerð með svæfingalyfjum
- bóceprevír, telaprevír: lyf til að meðhöndla lifrabólgu C
- bósentan: lyf til að meðhöndla háan blóðþrýsting í lungum og sár á fingrum og tám sem kallast herslishúð
- klarítrómýsín, telitrómýsín: sýklalyf til að meðhöndla bakteríusýkingar
- kónivaptan: lyf til að meðhöndla lág gildi natríums í blóði
- cíklósporín: lyf til að bæla ónæmiskerfið og koma í veg fyrir höfnun líffæraígræðslu, meðhöndla alvarlega húðsjúkdóma og alvarlega bólgu í augum eða liðum
- dabígarán: blóðþynningarlyf
- díhýdróergótamín, ergótamín: lyf til að meðhöndla mígreni
- fentanýl: öflugt verkjalyf
- indínavír, efavírenz, etravírín, lopínavír/rítónavír, nelfínavír, rítónavír, sakvínavír: lyf til að meðhöndla HIV-sýkingar
- ítrakónazól, pósakónazól, voríkónazól: lyf til að meðhöndla sveppasýkingar
- ketókónazól: lyf til að meðhöndla einkenni vegna of mikillar framleiðslu líkamans á kortísóli sem kallast Cushings-heilkenni
- mífefradíl: lyf til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt og háan blóðþrýsting
- módafíníl: lyf til að meðhöndla óhóflega tilhneigingu til að sofna
- nefazódón: lyf til að meðhöndla þunglyndi
- simvastatín: lyf til að lækka heildarkólesteról, „slæmt“ kólesteról (LDL kólesteról) og fituefni sem kallast þríglýseríð í blóðinu
- sírólímús, takrólímús: lyf til að bæla ónæmiskerfið og koma í veg fyrir höfnun líffæraígræðslu.

Notkun Tavneos með mat eða drykk

Forðast skal greipaldin og greipaldinsafa meðan á meðferð með Tavneos stendur þar sem það getur haft áhrif á lyfið.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- **Meðganga**
Þetta lyf er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.
- **Brjóstagjöf**
Ekki er vitað hvort afaöpan berist í móðurmjólk. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir barnið. Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort hætta skuli Tavneos meðferðinni eða hætta brjóstagjöf.

Akstur og notkun véla

Talið er ólíklegt að Tavneos hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Tavneos inniheldur makróglglýseról hýdroxýsterat

Það getur valdið ólgu í maga og niðurgangi.

3. Hvernig nota á Tavneos

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er **3 hylki á morgnana og 3 hylki á kvöldin.**

Lyfjagjöf

Gleypið hylkin í heilu lagi með glasi af vatni. **Ekki má** mylja, tyggja eða opna hylkin. Takið hylkin með máltíð, 3 hylki á morgnana og 3 hylki á kvöldin.

Ef tekinn er stærri skammtur af Tavneos en mælt er fyrir um

Talaðu strax við lækinn.

Ef gleymist að taka Tavneos

Ef enn eru **meira en 3 klukkustundir fram að** næsta áætlaða skammti skaltu taka skammtinn sem gleymdist um leið og þú manst eftir honum og taka síðan næsta skammt á réttum tíma.

Ef minna en **3 klukkustundir** eru í næsta skammt skaltu ekki taka skammtinn sem gleymdist. Taktu bara næsta skammt á venjulegum tíma.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Tavneos

Hættu meðferðinni og leitaðu tafarlaust til læknis ef fram kemur bólga í andliti, vörum, tungu eða hálsi eða ef vart verður við öndunarerfiðleika. Í öðrum tilvikum mátt þú ekki hætta að taka þetta lyf án þess að tala við lækinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef eftirfarandi alvarlegar aukaverkanir koma fram:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- blóðprufur sýna hækkun
 - lifrarensíma
 - gallrauða: gult efni sem verður til við niðurbrot litarefna í blóði.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- bólga í lungum (einkenni geta verið blásturshljóð, öndunarerfiðleikar eða brjóstverkur).

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda þota undir húð, einkum í andliti, og geta valdið öndunarerfiðleikum (ofnæmisbjúgur).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- alvarlegar lifrarskemmdir og skemmdir í gallgöngum (einkenni geta verið flökurleiki (ógleði eða uppköst), þreytutilfinning, lysterleysi, gulnun í húð eða augum, dökkt þvag, kláði eða verkur í efri hluta magans). (Sjá kafla 2).

Aðrar aukaverkanir geta komið fram með eftirfarandi tíðni:

Mjög algengar

- sýkingar í efri hluta öndunarvegna
- særindi og bólga í hálsi og nefi
- höfuðverkur
- ógleði

- niðurgangur
- uppköst
- lækkaður fjöldi hvítra blóðkorna í blóðprufum.

Algengar

- bólga í slímhúð í nefi sem veldur hnerra, kláða, nefrennsli og nefstíflu
- þvagfærasýking
- bólga í skútum eða berkjum
- bólga í maga og garnavegg
- sýking í neðri öndunarvegi
- húðbeðsbólga
- ristill
- influensa
- candida gersveppasýking eða herpes-áblástur í munni
- sýking í miðeyra
- fækkun hvítra blóðkorna sem kallast daufkyrningar (einkenni geta verið, sýkingar, hiti eða sársauki við að kyngja)
- verkur í efri hluta kviðar
- hækkun kreatín fosfókínasa ensíms í blóði (möguleg einkenni eru brjóstverkur, rugl, eymsli og verkir í vöðvum, skyndilegt máttleysi eða dofi í líkama).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tavneos

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegu glasi til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tavneos inniheldur

- Virka innihaldsefnið er avacopan.
- Hvert hart hylki inniheldur 10 mg avacopan.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - makróglglýseról hýdroxýsterat
 - makrógól (4000)
 - gelatín
 - pólýsorbitat 80
 - rautt járnóxíð (E172), gult járnóxíð (E172), svart járnóxíð (E172)
 - títantvíóxíð (E171)
 - skellakk

- kalíumhýdroxíð.

Lýsing á útliti Tavneos og pakkningastærðir

Tavneos hörð hylki eru með gulan bol og ljósappelsínugult lok með „CCX168“ í svörtu bleki. Hylkin eru 22 mm að lengd og 8 mm í þvermál. Hylkjunum er pakkað í plastglös með barnaöryggisloki.

Tavneos fæst í

- pakkningum sem innihalda 30 hörð hylki eða
- pakkningum sem innihalda 180 hörð hylki eða
- fjölpakkningum sem innihalda 540 hörð hylki (3 stakar pakkningar með 180 hörðum hylkjum).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru einnig birtar á eftirfarandi vefslóð: <https://www.tavneos-patient.eu>.

Viðauki IV

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir avacopan eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga um á hvaða tímapunkti óeðlilegar niðurstöður á lifrarprófum komi fram, alvarleg tilvik lifrarskemmda af völdum lyfsins þar sem greint hefur verið frá banvænum tilvikum eftir markaðssetningu og þar sem engar ráðleggingar liggja fyrir um tíðni eða millibil fyrir eftirlit með lifrarstarfsemi í nýjustu ráðleggingum EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) um meðferð ANCA-tengdrar æðabólgu (anti-neutrophil cytoplasmic antibody - associated vasculitis), telur PRAC að tilgreina skuli nánar tíðni eftirlits með lifrarstarfsemi (þ.e. transamínasa í lifur og heildarbilirúbín) í lyfjaupplýsingunum. Niðurstaða PRAC er að lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda avacopan skuli breytt í samræmi við það.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir avacopan telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda avacopan sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.