

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tavneos harde capsules van 10 mg

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke harde capsule bevat 10 mg avacopan.

### Hulpstof met bekend effect

Elke harde capsule bevat 245 mg macrogolglycerolhydroxystearaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Harde capsule

Capsules met gele romp en lichtoranje kapje met 'CCX168' in zwarte inkt erop.  
Een capsule heeft een lengte van 22 mm en een diameter van 8 mm (maat 0).

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Tavneos, in combinatie met een rituximab- of cyclofosfamideregime, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige, actieve granulomatose met polyangiitis (GPA) of microscopische polyangiitis (MPA) (zie rubriek 4.2).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling moet worden gestart en gemonitord door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die ervaring hebben met de diagnose en behandeling van GPA of MPA.

#### Dosering

De aanbevolen dosis is 30 mg Tavneos (3 harde capsules van elk 10 mg) tweemaal daags oraal, in de ochtend en avond, in te nemen met voedsel.

Tavneos moet als volgt worden toegediend in combinatie met een rituximab- of cyclofosfamideregime:

- rituximab via 4 wekelijkse intraveneuze doses, of
- intraveneus of oraal cyclofosfamide gedurende 13 of 14 weken, gevolgd door oraal azathioprine of mycofenolaatmofetil, en
- glucocorticoïden zoals klinisch geïndiceerd.

Zie rubriek 4.8 en 5.1 voor informatie over doses, gelijktijdige glucocorticoïden en gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van de combinaties.

Gegevens uit klinische onderzoeken zijn beperkt tot 52 weken blootstelling, gevolgd door 8 weken observatie.

### *Gemiste doses*

Als een patiënt een dosis mist, moet de gemiste dosis zo spoedig mogelijk worden ingenomen, tenzij de volgende geplande dosis binnen drie uur is. Als de volgende geplande dosis binnen drie uur is, dient de gemiste dosis niet te worden ingenomen.

### *Dosisbeheer*

De behandeling moet opnieuw klinisch worden beoordeeld en tijdelijk worden gestaakt indien:

- alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) meer dan 3 keer de bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN) is.

De behandeling moet tijdelijk worden gestaakt indien:

- ALAT of ASAT is  $> 5 \times \text{ULN}$ ;
- een patiënt leukopenie (witte bloedcellen  $< 2 \times 10^9/l$ ), neutropenie (neutrofielen  $< 1 \times 10^9/l$ ) of lymfopenie (lymfocyten  $< 0,2 \times 10^9/l$ ) ontwikkelt;
- een patiënt een actieve, ernstige infectie heeft (d.w.z. die opname in het ziekenhuis of verlengde hospitalisatie vereist).

De behandeling kan worden hervat indien:

- de waarden zijn genormaliseerd en op basis van een individuele risico-batenanalyse.

Indien de behandeling wordt hervat, dienen de levertransaminasen en totaal bilirubine nauwkeurig te worden gemonitord.

Definitieve stopzetting van de behandeling moet worden overwogen indien:

- ALAT of ASAT is  $> 8 \times \text{ULN}$ ;
- ALAT of ASAT is  $> 5 \times \text{ULN}$  gedurende meer dan 2 weken;
- ALAT of ASAT is  $> 3 \times \text{ULN}$  en totaal bilirubine is  $> 2 \times \text{ULN}$  of INR (international normalized ratio) is  $> 1,5$ ;
- ALAT of ASAT is  $> 3 \times \text{ULN}$  met het optreden van vermoeidheid, misselijkheid, braken, pijn of gevoeligheid in het kwadrant rechtsboven, koorts, rash en/of eosinofilie ( $> 5\%$ );
- er een verband tussen avacopan en disfunctie van de lever is vastgesteld.

### Speciale populaties

#### *Ouderen*

Bij oudere patiënten hoeft de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

#### *Leverfunctiestoornissen*

Bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Avacopan is niet onderzocht bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) en wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiëntenpopulatie.

#### *Nierfunctiestoornissen*

De dosis hoeft niet te worden aangepast op basis van de nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Avacopan is niet onderzocht bij patiënten met antineutrofiele cytoplasmatische antistof (ANCA)-geassocieerde vasculitis met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) lager dan 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> die dialyse ondergaan of die dialyse of plasmavervanging nodig hebben.

### *Ernstige ziekte die zich openbaart in de vorm van alveolaire bloedingen*

Avacopan is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige ziekte die zich uit in alveolaire bloedingen.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van avacopan bij adolescenten (in de leeftijd van 12 tot 17 jaar) zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven. De veiligheid en werkzaamheid van avacopan bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is voor oraal gebruik.

De harde capsules moeten met voedsel worden ingenomen en in hun geheel met water worden doorgeslikt. Ze mogen niet worden fijngemaakt, gekauwd of geopend.

Grapefruit en grapefruitsap moeten worden vermeden bij patiënten die met avacopan worden behandeld (zie rubriek 4.5).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Leverfunctietest verhoogd

Ernstige bijwerkingen van verhoogde levertransaminasen met verhoogd totaal bilirubine zijn waargenomen bij patiënten die avacopan krijgen in combinatie met cyclofosfamide (gevolgd door azathioprine of mycofenolaat) of rituximab en trimethoprim en sulfamethoxazol. Een verhoogde leverfunctietest (LFT) wordt als een bijwerking beschouwd (zie rubriek 4.8).

Avacopan moet worden vermeden bij patiënten met tekenen van een leverziekte, zoals verhoogd ASAT, ALAT, alkalische fosfatase (AF), of totaal bilirubine  $> 3 \times \text{ULN}$ .

Voorafgaand aan de start van de therapie moeten de levertransaminasen en totaal bilirubine worden bepaald.

Patiënten moeten op levertransaminasen en totaal bilirubine worden gemonitord, op klinische indicatie en als onderdeel van de routinematige follow-up van de onderliggende aandoening van de patiënt (zie rubriek 4.2).

#### Bloed en immuunsysteem

Het aantal witte bloedcellen (WBC) moet worden bepaald voorafgaand aan de start van de therapie en patiënten moeten worden gemonitord op klinische indicatie en als onderdeel van de routinematige follow-up van de onderliggende aandoening van de patiënt (zie rubriek 4.2).

Er mag geen behandeling met avacopan worden gestart als het aantal witte bloedcellen (WBC)  $< 3,5 \times 10^9/l$  is, het aantal neutrofielen  $< 1,5 \times 10^9/l$  is of het aantal lymfocyten  $< 0,5 \times 10^9/l$  is.

Patiënten die avacopan krijgen, moeten worden geïnstrueerd om tekenen van infectie, onverwachte blauwe plekken, bloedingen en andere verschijnselen van beenmergfalen onmiddellijk te melden.

## Ernstige infecties

Ernstige infecties zijn gemeld bij patiënten die een combinatie van middelen krijgen voor de behandeling van GPA of MPA, waaronder avacopan in combinatie met rituximab of cyclofosfamide (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden beoordeeld op ernstige infecties.

Avacopan is niet onderzocht bij patiënten met hepatitis B, hepatitis C, of een infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv). Voor en tijdens de behandeling moeten patiënten hun arts op de hoogte stellen als ze zijn gediagnosticeerd met tuberculose, hepatitis B, hepatitis C of hiv-infectie. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van tuberculose, hepatitis B, hepatitis C of hiv-infectie.

Avacopan vermindert niet de vorming van het 'membrane-attack complex' (C5b-9) of het terminale complementcomplex (TCC). Er zijn geen gevallen van *Neisseria meningitidis* vastgesteld tijdens het klinische programma van avacopan. Monitor patiënten die worden behandeld voor ANCA-geassocieerde vasculitis volgens de standaardpraktijk op klinische klachten en symptomen van *Neisseria*-infecties.

## Profylaxe van *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie

Profylaxe van *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie wordt aanbevolen voor volwassen patiënten met GPA of MPA tijdens de behandeling met avacopan, al naar gelang de lokale richtlijnen voor de klinische praktijk.

## Immunisatie

De veiligheid van immunisatie met levende vaccins na behandeling met avacopan is niet onderzocht. Dien vaccinaties bij voorkeur toe voordat de behandeling met avacopan wordt gestart of tijdens de rustige fase van de ziekte.

## Angio-oedeem

Angio-oedeem is gemeld bij patiënten die avacopan krijgen (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten hun arts op de hoogte stellen als ze symptomen ontwikkelen zoals zwelling van het gezicht, de lippen of de tong, keelbeklemming of moeilijk ademen.

Avacopan moet worden vermeden in geval van angio-oedeem.

## Interactie met sterke CYP3A4-inducers

Het gebruik van sterke CYP3A4-enzyminducers (b.v. carbamazepine, enzalutamide, mitotaan, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine en sint-janskruid) met avacopan dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Patiënten die naar verwachting langdurige toediening van deze werkzame stoffen nodig hebben, mogen niet met avacopan worden behandeld.

Als kortdurende gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden bij een patiënt die reeds avacopan gebruikt, moet de patiënt nauwlettend worden gemonitord op enige terugkeer van ziekteactiviteit.

## Hartaandoeningen

Patiënten met GPA of MPA hebben een risico op hartaandoeningen, waaronder myocardinfarct, hartfalen en cardiale vasculitis.

Ernstige bijwerkingen (SAE's) van hartaandoeningen werden gemeld bij patiënten die werden behandeld met avacopan. Een behandeling op basis van de combinatie met cyclofosfamide gevolgd door azathioprine kan het risico op hartaandoeningen verhogen in vergelijking met een behandeling die is gebaseerd op de combinatie met rituximab.

#### Maligniteit

Immunomodulatoire werkzame stoffen kunnen het risico op maligniteit verhogen. De klinische gegevens hierover zijn momenteel beperkt (zie rubriek 5.1).

#### Macrogolglycerolhydroxystearaatgehalte

Dit geneesmiddel bevat macrogolglycerolhydroxystearaat, dat maagklachten en diarree kan veroorzaken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Avacopan is een substraat van CYP3A4. Gelijktijdige toediening van inducers of remmers van dit enzym kan de farmacokinetiek van avacopan beïnvloeden.

#### Effect van sterke CYP3A4-inducers op avacopan

Gelijktijdige toediening van avacopan met rifampicine, een sterke CYP3A4-enzyminducer, resulteerde in een afname van de gebied-onder-de-concentratie-tijdcurve (area-under-the-concentration time curve, AUC) en de maximale plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) van avacopan met respectievelijk ongeveer 93% en 79%. Aangezien deze interactie kan leiden tot een verminderde werkzaamheid van avacopan, moet het gebruik van sterke CYP3A4-enzyminducers (zoals carbamazepine, enzalutamide, mitotaan, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine en sint-janskruid) met avacopan worden vermeden (zie rubriek 4.4). Patiënten die naar verwachting langdurige toediening van deze geneesmiddelen nodig hebben, mogen niet met avacopan worden behandeld. Als kortdurende gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden bij een patiënt die reeds avacopan gebruikt, moet de patiënt nauwlettend worden gemonitord op enige terugkeer van ziekteactiviteit.

#### Effect van matige CYP3A4-inducers op avacopan

Wees voorzichtig wanneer matige CYP3A4-inducers (b.v. bosentan, efavirenz, etravirine en modafinil) worden voorgeschreven als gelijktijdig geneesmiddel met avacopan, en evalueer de voordelen en risico's van avacopan zorgvuldig.

#### Effect van sterke CYP3A4-remmers op avacopan

Gelijktijdige toediening van avacopan met itraconazol, een sterke CYP3A4-enzymremmer, resulteerde in een toename van de AUC en  $C_{max}$  van avacopan met respectievelijk ongeveer het 2,2-voudige en 1,9-voudige. Daardoor moeten sterke CYP3A4-enzymremmers (zoals boceprevir, claritromycine, conivaptan, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromycine en voriconazol) met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die met avacopan worden behandeld. Patiënten moeten worden gemonitord op mogelijke toename van bijwerkingen als gevolg van de verhoogde blootstelling aan avacopan.

Grapefruit en grapefruitsap kunnen de concentratie van avacopan verhogen; derhalve moeten grapefruit en grapefruitsap worden vermeden bij patiënten die met avacopan worden behandeld.

#### Effect van avacopan op andere medicinale producten

Avacopan is een zwakke remmer van CYP3A4 *in vivo* en kan de plasmablootstelling verhogen van gelijktijdige geneesmiddelen die CYP3A4-substraten zijn met een nauwe therapeutische index (b.v.

alfentanil, ciclosporine, dihydro-ergotamine, ergotamine, fentanyl, sirolimus en tacrolimus). Wees voorzichtig wanneer deze geneesmiddelen samen met avacopan worden gebruikt. Patiënten moeten worden behandeld volgens de samenvatting van de productkenmerken van de respectievelijke geneesmiddelen met een nauwe therapeutische index.

#### Effect van macrogolglycerolhydroxystearaat op gevoelige P-glycoproteïne (P-gp) substraten

Een klinisch relevant effect van de hulpstof macrogolglycerolhydroxystearaat op gevoelige P-gp-substraten met relatief lage biologische beschikbaarheid (bijv. dabigatranetexilaat) kan niet worden uitgesloten. Wees voorzichtig bij het voorschrijven van P-gp-substraten met lage biologische beschikbaarheid bij patiënten die worden behandeld met avacopan.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden/zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van avacopan bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Avacopan wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

#### Borstvoeding

Avacopan is niet gemeten in de melk van zogende dieren; avacopan is echter gevonden in het plasma van nakomelingen van zogende dieren zonder duidelijke effecten op de nakomelingen (zie rubriek 5.3).

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met avacopan moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van avacopan op de vruchtbaarheid van de mens. Diergegevens wezen niet op een verslechtering van de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Tavneos heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid (23,5%), hoofdpijn (20,5%), afname van het aantal witte bloedcellen (18,7%), bovenste-luchtweginfectie (14,5%), diarree (15,1%), braken (15,1%) en nasofaryngitis (15,1%).

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen zijn abnormale leverfunctie (5,4%) en pneumonie (4,8%).

## Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen die zijn waargenomen in het fase 3-hoofdonderzoek naar ANCA-geassocieerde vasculitis bij patiënten die met avacopan werden behandeld, zijn weergegeven in tabel 1 per systeem/orgaanklasse (system organ class, SOC) en frequentie.

Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) en soms ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in afnemende volgorde van ernst.

**Tabel 1: Bijwerkingen**

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )	Vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )
Infecties en parasitaire aandoeningen	bovenste-luchtweginfectie, nasofaryngitis	pneumonie, rhinitis, urineweginfectie, sinusitis, bronchitis, gastro-enteritis, onderste-luchtweginfectie, cellulitis, herpes zoster, influenza, orale candidiasis, orale herpes, otitis media	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		neutropenie	
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn		
Maagdarmstelselaandoeningen	misselijkheid, diarree, braken	bovenbuikpijn	
Lever- en galaandoeningen	leverfunctietest verhoogd*		
Huid- en onderhuidaandoeningen			angio-oedeem
Onderzoeken	wittebloedceltelling verlaagd**	bloed creatinefosfokinase verhoogd	

\* alanineaminotransferase verhoogd, bloed bilirubine totaal verhoogd, leverfunctie afwijkend, gamma-glutamyltransferase verhoogd, leverenzym verhoogd, transaminasen verhoogd.

\*\* met inbegrip van leukopenie.

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### *Leverfunctietest verhoogd*

In het fase 3-hoofdonderzoek waarbij 330 patiënten werden behandeld, had 13,3% van de patiënten in de avacopangroep en 11,6% van de patiënten in de prednisongroep een bijwerking van een verhoogde leverfunctietest (LFT).



In de avacopangroep omvatte de in het fase 3-onderzoek gemelde verhoogde LFT hepatitis (1,2%), cholestatische hepatitis (0,6%), waarbij één patiënt werd gediagnosticeerd met zowel hepatitis als cholestatische hepatitis, hepatocellulair letsel (0,6%) bij één patiënt met de diagnose asymptomatische hepatitis, cytolyse en anicterische cholestase zonder hepatocellulaire insufficiëntie.

In het fase 3-hoofdonderzoek werden bijwerkingen van hepatobiliaire aandoeningen frequenter gemeld bij patiënten die behandeld werden met een combinatie met cyclofosfamide gevolgd door azathioprine (10,2%) in vergelijking met proefpersonen die behandeld werden met een combinatie met rituximab (3,7%).

Het onderzoeksgeneesmiddel werd onderbroken of definitief gestopt vanwege een verhoogde LFT bij 5,4% van de patiënten in de avacopangroep en 3,0% van de patiënten in de prednisongroep. Ernstige bijwerkingen van verhoogde LFT werden gemeld bij 5,4% van de patiënten in de avacopangroep en 3,7% van de patiënten in de prednisongroep. Alle ernstige hepatische gevallen zijn opgelost door het terugtrekken van avacopan en/of andere potentieel hepatotoxische geneesmiddelen, waaronder trimethoprim en sulfamethoxazol.

### *Neutropenie*

In het fase 3-hoofdonderzoek is neutropenie gemeld bij 4 patiënten (2,4%) in elke behandelgroep. Zowel in de prednisongroep als in de avacopangroep werd één enkel geval van agranulocytose gemeld.

Bij de patiënt in de avacopangroep werd centrale neutropenie vastgesteld aan de hand van een beenmergbiopsie, die spontaan verdween zonder aanvullende behandeling.

### *Creatinefosfokinase verhoogd*

In het fase 3-hoofdonderzoek hadden 6 patiënten (3,6%) in de avacopangroep en 1 patiënt (0,6%) in de prednisongroep bijwerkingen van verhoogde creatinefosfokinase (CPK).

### *Overgevoeligheid, inclusief angio-oedeem*

In het fase 3-hoofdonderzoek hadden 2 patiënten (1,2%) in de avacopangroep een bijwerking van angio-oedeem. Eén patiënt werd voor dit geval opgenomen in het ziekenhuis. De behandeling met avacopan werd onderbroken en beide gevallen verdwenen zonder restverschijnselen. Avacopan werd bij één patiënt hervat; angio-oedeem trad niet opnieuw op.

### *Gastro-intestinale aandoeningen*

In het fase 3-hoofdonderzoek werden bijwerkingen van gastro-intestinale aandoeningen waargenomen bij 74,6% van de patiënten die behandeld werden met avacopan en een regime op basis van een combinatie met cyclofosfamide gevolgd door azathioprine, in vergelijking met proefpersonen die behandeld werden met een combinatie met rituximab (53,3%).

## Speciale populaties

### *Pediatrie patiënten*

In totaal werden 3 adolescenten onderzocht in het fase 3-onderzoek, één in de prednisongroep en twee in de avacopangroep. Er zijn geen gegevens beschikbaar bij kinderen jonger dan 12 jaar (zie rubriek 5.1).

### *Oudere patiënten*

Het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar tussen patiënten van  $\geq 65$  jaar en volwassen patiënten van  $< 65$  jaar in de klinische onderzoeken.

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

Avacopan werd gedurende 7 dagen onderzocht bij gezonde proefpersonen met een maximale totale dagelijkse dosis van 200 mg (toegediend als 100 mg tweemaal daags) zonder bewijs van dosisbepalende toxiciteit. In geval van een overdosis wordt aanbevolen de patiënt te monitoren op klachten of symptomen van bijwerkingen, en passende symptomatische behandeling en ondersteunende zorg te verlenen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: aanvullende inhibitoren, ATC-code: L04AJ05

#### Werkingsmechanisme

Avacopan is een selectieve antagonist van de humane complement 5a-receptor (C5aR1 of CD88) en remt competitief de interactie tussen C5aR1 en het anafylatoxine C5a.

De specifieke en selectieve blokkade van C5aR1 door avacopan vermindert de pro-inflammatoire effecten van C5a, waaronder neutrofiel activatie, migratie en adherentie aan plaatsen van ontsteking van kleine bloedvaten, terugtrekking van vasculaire endotheelcellen en vaatpermeabiliteit.

#### Farmacodynamische effecten

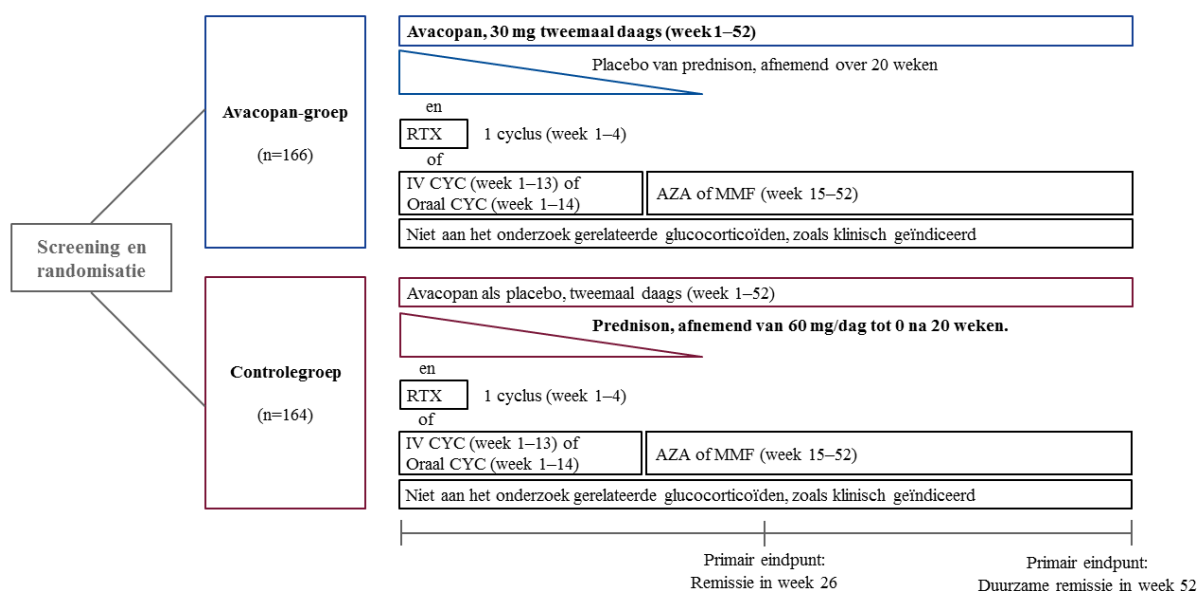
Avacopan blokkeert de door C5a geïnduceerde opregulatie van CD11b (integrine alfa M) op neutrofielen die zijn afgenomen bij mensen die avacopan toegediend kregen. CD11b vergemakkelijkt de hechting van neutrofielen aan vasculaire endotheliale oppervlakken, één van de stappen in het ziekteproces van vasculitis.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In totaal werden 330 patiënten van 13 jaar of ouder met granulomatose met polyangiitis (GPA) (54,8%) of microscopische polyangiitis (MPA) (45,2%) behandeld in het gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-placebogecontroleerde, multicentrische fase 3-hoofdonderzoek ADVOCATE met actieve comparator gedurende 52 weken.

De opzet van de ADVOCATE studie wordt weergegeven in Figuur 1.

**Figuur 1 Opzet van de ADVOCATE studie**



AZA = azathioprine; CYC = cyclofosfamide; IV = intraveneus; MMF = mycofenolaatmofetil; RTX = rituximab

Patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 in een van de twee groepen:

- avacopangroep (N = 166): patiënten kregen 30 mg avacopan tweemaal daags gedurende 52 weken plus afbouwregime met prednison-overeenkomend placebo gedurende 20 weken;
- vergelijkingsgroep (N = 164): patiënten kregen gedurende 52 weken tweemaal daags avacopan overeenkomend placebo plus prednison (afgebouwd van 60 mg/dag tot 0 gedurende 20 weken).

Alle patiënten in beide groepen kregen standaard immunosuppressieve regimes van ofwel:

- rituximab in een dosis van 375 mg/m<sup>2</sup> voor 4 wekelijkse intraveneuze doses, of
- intraveneus cyclofosfamide gedurende 13 weken (15 mg/kg tot 1,2 g elke 2 tot 3 weken), en daarna vanaf week 15 oraal azathioprine 1 mg/kg per dag met titratie tot 2 mg/kg per dag (mycofenolaatmofetil 2 g per dag was toegestaan in plaats van azathioprine. Als mycofenolaatmofetil niet werd getolereerd of niet beschikbaar was, kon maagzuurresistent mycofenolaat-natrium worden gegeven in een streefdosis van 1440 mg/dag), of
- oraal cyclofosfamide gedurende 14 weken (2 mg/kg per dag), gevolgd door oraal azathioprine of mycofenolaatmofetil/-natrium vanaf week 15 (hetzelfde doseringsregime als intraveneus cyclofosfamide).

Voor het eerste infuus met rituximab werd 100 mg methylprednisolon of equivalent gegeven voordat het infuus met rituximab werd gestart. Premedicatie met glucocorticoïden voor het tweede, derde en vierde infuus met rituximab was toegestaan.

Reductie of aanpassing van de dosis cyclofosfamide, azathioprine en mycofenolaat was toegestaan om te kunnen voldoen aan standaardbenaderingen voor maximale veiligheid van deze geneesmiddelen.

Het volgende afbouwschema voor in het kader van de studie verstrekte glucocorticoïden werd gebruikt (tabel 2).

**Tabel 2: Afbouwschema glucocorticoïden – Dosis prednison (mg per dag)**

Onderzoeksdag	Avacopan	Vergelijkingsgroep	
		Allen	≥ 55 kg
1 tot en met 7	0	60	45
8 tot en met 14	0	45	45
15 tot en met 21	0	30	30
22 tot en met 42	0	25	25
43 tot en met 56	0	20	20
57 tot en met 70	0	15	15
71 tot en met 98	0	10	10
99 tot en met 140	0	5	5
≥ 141	0	0	0

Buiten het onderzoek verstrekte glucocorticoïden, tenzij strikt noodzakelijk vanwege een aandoening die het gebruik van glucocorticoïden vereist (zoals bijnierinsufficiëntie), moesten tijdens het onderzoek zoveel mogelijk worden vermeden. Patiënten die echter een verergering van of recidiverende ANCA-geassocieerde vasculitis ervoeren tijdens het onderzoek, konden worden behandeld met een beperkte glucocorticoïdenkuur.

Patiënten werden op het moment van randomisatie gestratificeerd om een evenwicht te verkrijgen over de behandelingsgroepen op basis van 3 factoren:

- nieuw gediagnosticeerde of recidiverende ANCA-geassocieerde vasculitis;
- proteïnase 3 (PR3)-positieve of myeloperoxidase (MPO)-positieve ANCA-geassocieerde vasculitis;
- toediening van intraveneus rituximab, intraveneus cyclofosfamide of oraal cyclofosfamide.

De twee behandelgroepen waren goed uitgebalanceerd met betrekking tot demografische baseline gegevens en ziektekenmerken van patiënten (tabel 3).

**Tabel 3: Geselecteerde kenmerken op baseline in het fase 3-hoofdonderzoek ADVOCATE ('intention to treat'-populatie)**

Demografische kenmerken	Avacopan (N = 166)	Vergelijkingsgroep (N = 164)
Leeftijd bij screening		
Gemiddelde (SD), jaren	61 (14,6)	61 (14,5)
Bereik, jaren	13-83	15-88
Status ANCA-geassocieerde vasculitis, n (%)		
Nieuw gediagnosticeerd	115 (69,3)	114 (69,5)
Recidiverend	51 (30,7)	50 (30,5)
ANCA-positiviteit, n (%)		
PR3	72 (43,4)	70 (42,7)
MPO	94 (56,6)	94 (57,3)
Type ANCA-geassocieerde vasculitis, n (%)		
Granulomatose met polyangiitis (GPA)	91 (54,8)	90 (54,9)
Microscopische polyangiitis (MPA)	75 (45,2)	74 (45,1)
BVAS-score		
Gemiddelde (SD)	16,3 (5,87)	16,2 (5,69)
eGFR		
Gemiddelde (SD), ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	50,7 (30,96)	52,9 (32,67)

<b>Demografische kenmerken</b>	<b>Avacopan (N = 166)</b>	<b>Vergelijkingsgroep (N = 164)</b>
Eerder gebruik van glucocorticoïden (tijdens screening)		
n (%)	125 (75,3)	135 (82,3)
Gemiddelde (SD), prednison-equivalente dosis (mg)	907 (1145,9)	978 (1157,5)

ANCA = antineutrofielencytoplasmatische antistof; BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score; MPO = myeloperoxidase; PR3 = proteïnase-3, SD = standaarddeviatie

Het doel van het onderzoek was om te bepalen of avacopan een effectieve behandeling zou kunnen bieden voor patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis, terwijl het ook de mogelijkheid zou bieden het gebruik van glucocorticoïden te verminderen zonder de veiligheid of werkzaamheid in gevaar te brengen.

Het primaire doel was het evalueren van de werkzaamheid van de hierboven beschreven behandelregimes om remissie te induceren en te behouden bij patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis op basis van de volgende twee primaire eindpunten:

- het percentage patiënten in ziekteremissie, gedefinieerd als het behalen van een Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) van 0 en geen gebruik van glucocorticoïden voor de behandeling van ANCA-geassocieerde vasculitis in de 4 weken voorafgaand aan week 26;
- het percentage patiënten met aanhoudende remissie, gedefinieerd als remissie in week 26 zonder recidief tot week 52, BVAS van 0 en geen gebruik van glucocorticoïden voor de behandeling van ANCA-geassocieerde vasculitis in de 4 weken voorafgaand aan week 52.

De twee primaire eindpunten werden achtereenvolgens getest op non-inferioriteit en superioriteit met behulp van een gatekeeping-procedure om het type I-foutenpercentage op 0,05 te houden.

De resultaten van dit onderzoek staan vermeld in tabel 4.

**Tabel 4: Remissie in week 26 en aanhoudende remissie in week 52 in het fase 3-hoofdonderzoek ADVOCATE ('intention to treat'-populatie)**

	<b>Avacopan N = 166 n (%)</b>	<b>Vergelijkingsgroep N = 164 n (%)</b>	<b>Schatting van het verschil in behandeling in %<sup>a</sup></b>
<b>Remissie in week 26</b>	120 (72,3)	115 (70,1)	3,4
95% BI	64,8; 78,9	62,5; 77,0	-6,0; 12,8
<b>Aanhoudende remissie in week 52</b>	109 (65,7)	90 (54,9)	12,5 <sup>b</sup>
95% BI	57,9; 72,8	46,9; 62,6	2,6; 22,3

BI = betrouwbaarheidsinterval

<sup>a</sup> Tweezijdige BI's van 95% worden berekend door te corrigeren voor randomisatiestratificatiefactoren.

<sup>b</sup> p-waarde voor superioriteit = 0,013 (tweezijdig)

De waargenomen werkzaamheid was consistent in de relevante subgroepen, d.w.z. die met nieuw gediagnosticeerde en recidiverende ziekte, PR3 en MPO ANCA-positieve, GPA en MPA, en mannen en vrouwen. De werkzaamheidsresultaten per achtergrondbehandeling worden weergegeven in tabel 5.

**Tabel 5: Remissie in week 26 en aanhoudende remissie in week 52 in het fase 3-hoofdonderzoek ADVOCATE per achtergrondbehandeling ('intention to treat'-populatie)**

	<b>Avacopan n/N (%)</b>	<b>Vergelijkingsgroep n/N (%)</b>	<b>Vershil in %, 95% BI<sup>a</sup></b>
<b>Remissie in week 26</b>			
Patiënten die intraveneus rituximab krijgen	83/107 (77,6)	81/107 (75,7)	1,9 (-9,5; 13,2)
Patiënten die intraveneus of oraal cyclofosfamide krijgen	37/59 (62,7)	34/57 (59,6)	3,1 (-14,7; 20,8)
<b>Aanhoudende remissie in week 52</b>			
Patiënten die intraveneus rituximab krijgen	76/107 (71,0)	60/107 (56,1)	15,0 (2,2; 27,7)
Patiënten die intraveneus of oraal cyclofosfamide krijgen	33/59 (55,9)	30/57 (52,6)	3,3 (-14,8; 21,4)

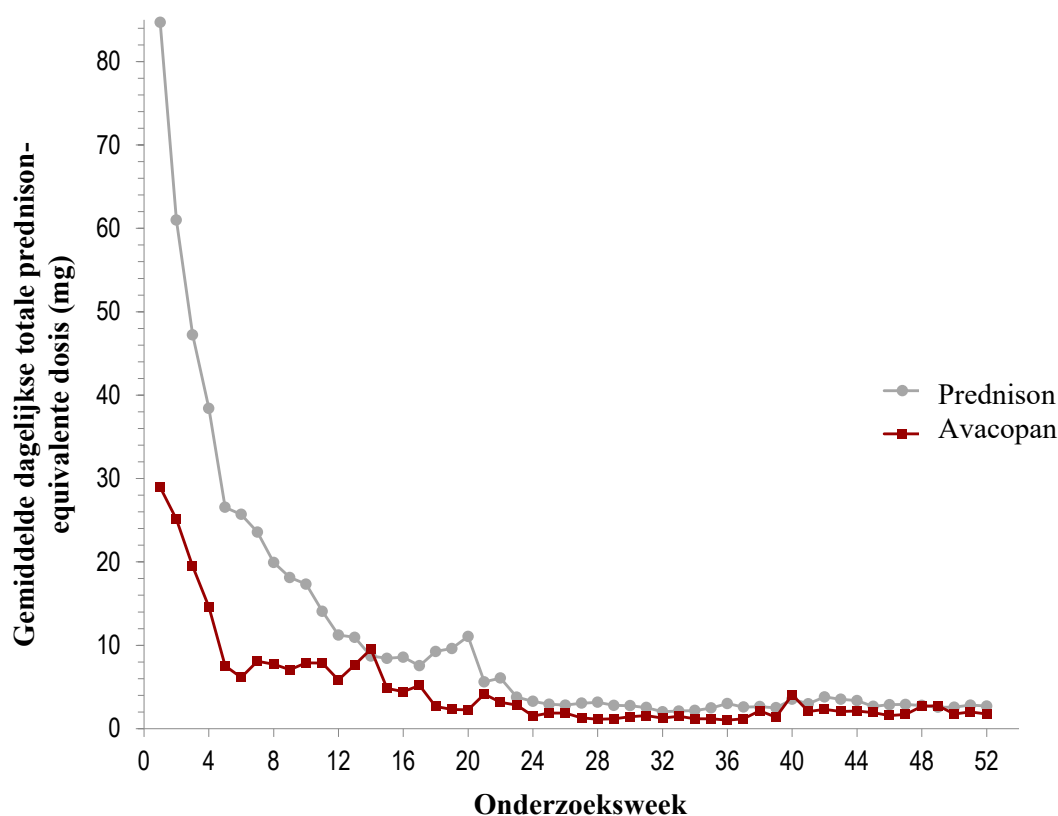
<sup>a</sup> Tweezijdige betrouwbaarheidsintervallen (BI's) van 95% worden berekend voor het verschil in verhoudingen (avacopan minus vergelijkingsgroep) met behulp van de Wald-methode.

#### *Toxiciteit door glucocorticoïden*

In het fase 3-hoofdonderzoek ADVOCATE was de gemiddelde totale cumulatieve prednison-equivalente dosis van dag 1 tot het einde van de behandeling ongeveer 2,3 keer hoger in de vergelijkingsgroep ten opzichte van de avacopangroep (respectievelijk 3846,9 mg versus 1675,5 mg).

Vanaf baseline tot week 26 ontving 86,1% van de patiënten die avacopan gebruikten buiten het onderzoek verstrekte glucocorticoïden. In de vergelijkingsgroep was de meerderheid van het glucocorticoïdengebruik het gevolg van de prednisonkuur volgens protocol.

**Figuur 2: Totale gemiddelde dagelijkse prednison-equivalente dosis glucocorticoïden per patiënt per onderzoeksweek in het ADVOCATE-onderzoek ('intention to treat'-populatie)**



De glucocorticoïde-toxiciteitsindex (GTI) beoordeelt de glucocorticoïdegerelateerde morbiditeit, inclusief metingen van de body mass index, glucosetolerantie, lipiden, steroïd myopathie, huidtoxiciteit, neuropsychiatrische toxiciteit en infectie. Een hogere GTI duidt op een grotere toxiciteit door glucocorticoïden. De GTI omvat de cumulatieve verslechteringscore (Cumulative Worsening Score, CWS), die de cumulatieve toxiciteit in de loop van de tijd aanduidt, en de totale verbeteringscore (Aggregate Improvement Score, AIS), die zowel de verbetering als verslechtering van de toxiciteit in de loop van de tijd aanduidt.

De twee GTI-scores (CWS en AIS) van de avacopangroep ten opzichte van de vergelijkingsgroep worden weergegeven in tabel 6. De GTI-metingen waren secundaire eindpunten in het onderzoek en zijn niet gecontroleerd op multiplicititeit.

**Tabel 6: Resultaten van glucocorticoïde-toxiciteitsindex in het fase 3-hoofdonderzoek ADVOCATE ('intention to treat'-populatie)**

	Avacopan N = 166	Vergelijkingsgroep N = 164	Verskil tussen groepen, 95% BI
<b>CWS (cumulatieve verslechteringscore)</b>			
Week 13 (kleinste-kwadratengemiddelde)	25,7	36,6	-11,0 (-19,7; -2,2)
Week 26 (kleinste-kwadratengemiddelde)	39,7	56,6	-16,8 (-25,6; -8,0)

	<b>Avacopan N = 166</b>	<b>Vergelijkingsgroep N = 164</b>	<b>Vershil tussen groepen, 95% BI</b>
<b>AIS (totale verbeteringsscore)</b>			
Week 13 (kleinste-kwadratengemiddelde)	9,9	23,2	-13,3 (-22,2; -4,4)
Week 26 (kleinste-kwadratengemiddelde)	11,2	23,4	-12,1 (-21,1; -3,2)

### Pediatrische patiënten

In totaal werden 3 jongeren bestudeerd in het fase 3-hoofdonderzoek ADVOCATE, twee in de avacopangroep en één in de vergelijkingsgroep. Eén jongere in de avacopangroep stopte met de behandeling vanwege verergering van renale vasculitis. De tweede jongere patiënt die avacopan kreeg, voltooide de behandeling en bereikte remissie in week 26 en aanhoudende remissie in week 52. De jongere in de vergelijkingsgroep stopte met de behandeling vanwege niet-naleving van het gebruik van contraceptie.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met avacopan in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Bij inname zonder voedsel treedt de piekplasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) van avacopan op met een mediane tijd ( $t_{max}$ ) van ongeveer 2 uur. Avacopan heeft bij benadering een dosisproportionele toename van de systemische blootstelling vertoond in het dosisbereik van 10 tot 30 mg. Gelijktijdige toediening van 30 mg in capsulevorm met een vetrijke, calorierijke maaltijd verhoogt de plasmablootstelling (AUC) van avacopan met ongeveer 72% en vertraagt de  $t_{max}$  met ongeveer 3 uur; de  $C_{max}$  wordt echter niet beïnvloed.

### Distributie

De omkeerbare plasma-eiwitbinding (b.v. aan albumine en  $\alpha$ 1-zuurglycoproteïne) van avacopan en metaboliet M1 is groter dan 99,9%. Het schijnbare distributievolume is hoog ( $V_z/F$  3000–11.000 l), wat wijst op een brede weefseldistributie van de werkzame stof.

### Biotransformatie

Avacopan wordt voornamelijk geëlimineerd via fase I-metabolisme. Na orale toediening van radioactief gelabeld avacopan werd het grootste deel van het aan de werkzame stof gerelateerde materiaal teruggevonden in de feces in de vorm van fase I-metabolieten. Eén belangrijke circulerende metaboliet (M1), een mono-gehydroxyleerd product van avacopan, was aanwezig in ~12% van de totale aan de werkzame stof gerelateerde materialen in plasma. Deze metaboliet vertegenwoordigt 30 tot 50% van de oorspronkelijke blootstelling en heeft ongeveer dezelfde activiteit als avacopan op C5aR1. Cytochroom P450 (CYP) 3A4 is het belangrijkste enzym dat verantwoordelijk is voor de klaring van avacopan en voor de vorming en klaring van metaboliet M1.

Avacopan is een zwakke remmer van CYP3A4 en CYP2C9, zoals blijkt uit een bescheiden toename van de AUC van de geteste werkzame stoffen midazolam (1,81-voudig) en celecoxib (1,15-voudig), respectievelijk.

*In vitro* is avacopan geen remmer of inducer van andere CYP-enzymen.



Avacopan vertoonde *in vitro* een verwaarloosbare tot zwakke remming van veelvoorkomende dragers. Daarom zijn klinisch relevante interacties onwaarschijnlijk wanneer avacopan gelijktijdig wordt toegediend met middelen die substraten of remmers van deze dragers zijn.

### Eliminatie

Op basis van farmacokinetische populatieanalyse is de totale schijnbare lichaamsklaring (CL/F) van avacopan 16,3 l/u (95% BI: 13,1 – 21,1 l/uur). De mediane terminale eliminatiehalfwaardetijd is 510 uur (21 dagen) op basis van farmacokinetische populatieanalyse. Wanneer avacopan wordt gestopt nadat de steady-state toestand is bereikt, zal de resterende plasmaconcentratie van avacopan naar verwachting afnemen tot ~20%, < 10% en < 5% van de maximale steady-state concentratie respectievelijk ongeveer 4 weken, 7 weken en 10 weken na de laatste dosis.

Na orale toediening van radioactief gelabeld avacopan werd respectievelijk ongeveer 77% en 10% van de radioactiviteit teruggevonden in feces en urine, en respectievelijk 7% en < 0,1% van de radioactieve dosis werd als onveranderd avacopan teruggevonden in feces en urine. Deze resultaten suggereren dat de belangrijkste klaring van avacopan via het metabolisme plaatsvindt, gevolgd door uitscheiding via gal van de metabolieten in de feces, en dat directe uitscheiding van avacopan in de urine of feces via gal verwaarloosbaar is.

### Speciale populaties

#### *Ouderen*

Uit de farmacokinetische populatieanalyse bleek geen significant effect van leeftijd (bij volwassenen) op de plasmablootstelling aan avacopan; er waren echter beperkte farmacokinetische gegevens van patiënten ouder dan 75 jaar in klinische onderzoeken. Bij oudere patiënten hoeft de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 4.2).

#### *Leverfunctiestoornissen*

De farmacokinetische eigenschappen van avacopan zijn onderzocht bij 16 proefpersonen met een lichte (Child-Pugh-klasse A) of matige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis. In vergelijking met normale controles werden er geen farmacologisch relevante verschillen in blootstelling (gemiddelde verhoudingen van  $C_{max}$  en  $AUC \leq 1,3$ ) aan avacopan of zijn belangrijkste metaboliet M1 waargenomen; derhalve hoeft de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 4.2).

Avacopan is niet onderzocht bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C) (zie rubriek 4.2).

#### *Nierfunctiestoornissen*

Op basis van farmacokinetische populatieanalyse is de plasmablootstelling aan avacopan vergelijkbaar tussen patiënten met nierfunctiestoornissen en gezonde proefpersonen. Daarom hoeft de dosis niet te worden aangepast op basis van de nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Avacopan is niet onderzocht bij patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis met een eGFR lager dan 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> die dialyse ondergaan of die dialyse of plasmavervanging nodig hebben.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeniciteit.

## Vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling

Avacopan had geen effect op de mannelijke of vrouwelijke reproductieprestaties (vruchtbaarheid) of vroege ontwikkeling bij hamsters bij orale doses die equivalent waren tot 6,8 maal de klinische AUC.

## Embryo-foetale ontwikkeling

Avacopan was niet teratogeen bij orale toediening aan hamsters en konijnen. Bij hamsters werd een verhoogde incidentie van skeletvariaties (korte thoracolumbale accessoire rib) waargenomen bij blootstelling gelijk aan 5,3 maal de klinische AUC. Bij konijnen veroorzaakte avacopan maternale toxiciteit (ongewenste klinische symptomen en abortussen), maar geen foetale toxiciteit bij 0,6 maal de klinische AUC.

## Pre- en postnatale ontwikkeling

Avacopan leidde niet tot bijwerkingen bij vrouwelijke nakomelingen bij toediening aan hamsters bij blootstellingen tot 6,3 maal de klinische AUC tijdens de dracht en tijdens de lactatie tot het spenen. Bij mannelijke nakomelingen was er een kleine vertraging in de separatie van het preputium met 3,7 maal de klinische AUC. Deze geïsoleerde bevinding was in toxicologische zin van weinig betekenis en werd niet geassocieerd met enige verminderde reproductieve prestaties.

Analyse van avacopan-plasmaspiegels bij de zogende moederdieren en de plasmaspiegels bij nakomelingen die met moedermelk worden gevoed, toonde de aanwezigheid van avacopan aan, hetgeen suggereert dat avacopan waarschijnlijk wordt uitgescheiden in de moedermelk van zogende hamsters.

## Carcinogeniciteit

Het carcinogene potentieel van avacopan werd geëvalueerd in een 2 jaar durend onderzoek bij zowel ratten als hamsters. Bij mannelijke ratten werd een licht verhoogde incidentie van C-cel schildklieradenoom waargenomen bij met avacopan behandelde ratten; deze toename was niet statistisch significant en de incidentie lag binnen het historische controlebereik. Avacopan was niet carcinogeen bij hamsters, de farmacologisch relevante soort.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Inhoud van capsule

Macrogolglycerolhydroxystearaat  
Macrogol (4000)

#### Capsuleomhulsel

Gelatine  
Rood ijzeroxide (E172)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Titaandioxide (E171)  
Polysorbaat 80

#### Drukinkt

Zwart ijzeroxide (E172)  
Schellak  
Kaliumhydroxide

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen licht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Fles van polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE) met kindveilige sluiting en inductiesluiting. Verpakkingsgrootten van 30 of 180 harde capsules of multipack van 540 harde capsules (3 verpakkingen van 180).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 januari 2022

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING – 30 EN 180 CAPSULES VERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tavneos harde capsules van 10 mg  
avacopan

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 10 mg avacopan.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat macrogolglycerolhydroxystearaat  
Lees de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

180 harde capsules.  
30 harde capsules.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt en bij de maaltijd worden ingenomen.  
Niet fijnmaken, kauwen of openen.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

‘QR-code op te nemen’ + [www.tavneos-patient.eu](http://www.tavneos-patient.eu)

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen licht.



**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1605/001 – 30 hard capsules  
EU/1/21/1605/002 – 180 hard capsules

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Tavneos

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D-MATRIXCODE**

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BINNENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**BINNENVERPAKKING ONDERDEEL VAN EEN MULTIPACK (ZONDER BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tavneos harde capsules van 10 mg  
avacopan

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 10 mg avacopan.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat macrogolglycerolhydroxystearaat  
Lees de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

180 harde capsules.  
Onderdeel van een multipack. Mag niet apart worden verkocht.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt en bij de maaltijd worden ingenomen.  
Niet fijnmaken, kauwen of openen.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1605/003 – 540 harde capsules (3 verpakkingen van 180)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Tavneos

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D-MATRIXCODE**

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING (MULTIPACK) – 540 (3 VERPAKKINGEN VAN 180) HARDE CAPSULES (MET BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tavneos harde capsules van 10 mg  
avacopan

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 10 mg avacopan.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat macrogolglycerolhydroxystearaat  
Lees de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsules.  
Multipack: 540 (3 verpakkingen van 180) harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt en bij de maaltijd worden ingenomen.  
Niet fijnmaken, kauwen of openen.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

'QR-code op te nemen' + [www.tavneos-patient.eu](http://www.tavneos-patient.eu)

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1605/003 – 540 harde capsules (3 verpakkingen van 180)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Tavneos

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D-MATRIXCODE**

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**ETIKET OP FLES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tavneos harde capsules van 10 mg  
avacopan

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 10 mg avacopan.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat macrogolglycerolhydroxystearaat.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

180 harde capsules.  
30 harde capsules.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt en bij de maaltijd worden ingenomen.  
Niet fijnmaken, kauwen of openen.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1605/001 – 30 hard capsules  
EU/1/21/1605/002 – 180 hard capsules  
EU/1/21/1605/003 – 540 harde capsules (3 verpakkingen van 180)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D-MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

## **B. BIJSLUITER**



## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Tavneos harde capsules van 10 mg** avacopan

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Tavneos en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Tavneos en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is Tavneos?**

Tavneos bevat de werkzame stof ‘avacopan’, die zich bindt aan een specifiek eiwit in het lichaam, complement 5a-receptor genaamd.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met een geleidelijk verergerende aandoening, veroorzaakt door een ontsteking van de kleine bloedvaten, genaamd granulomatose met polyangiïtis (GPA) en microscopische polyangiïtis (MPA):

- **granulomatose met polyangiïtis** treft vooral kleine bloedvaten en weefsels in de nieren, longen, keel, neus en bijholten, maar ook andere organen. Patiënten ontwikkelen kleine knobbeltjes (granulomen) in en rond bloedvaten, die worden gevormd door weefselschade veroorzaakt door ontstekingen.
- **microscopische polyangiïtis** treft de kleinere bloedvaten. Vaak treft het de nieren, maar ook andere organen kunnen worden getroffen.

Complement 5a-receptor speelt een cruciale rol bij het stimuleren van ontsteking. Dit geneesmiddel bindt zich aan dit eiwit en voorkomt dat het gaat werken, waardoor de ontsteking van bloedvaten bij deze aandoeningen afneemt.

Dit middel kan worden gebruikt met andere door uw arts voorgeschreven behandelingen.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor avacopan of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt en tijdens de behandeling indien u:

- een leveraandoening heeft of heeft gehad, zoals verhoogde waarden van totaalbilirubine, de gele afbraakstof van bloedpigment, of van leverenzymen zoals transaminasen
- een infectie, onverwachte blauwe plekken en bloedingen heeft of heeft gehad (dit zijn twee veelvoorkomende tekenen van beenmergfalen)
- hepatitis B, hepatitis C, hiv-infectie of tuberculose heeft of heeft gehad
- een hartaandoening heeft of heeft gehad, zoals een hartaanval, hartfalen, ontsteking van de bloedvaten van het hart
- een vorm van kanker heeft of heeft gehad.

Dit middel wordt niet aanbevolen bij patiënten met

- een actieve leverziekte of
- een actieve, ernstige infectie.

Uw arts zal vóór en, indien nodig, tijdens de behandeling bloedonderzoek doen om het volgende te controleren:

- problemen met uw lever (door het meten van leverenzymen en totaalbilirubine in het bloed)
- uw infectierisico (door het meten van het aantal witte bloedcellen).

Uw arts zal besluiten de behandeling tijdelijk of definitief te staken.

Uw arts zal u ook controleren op klachten en verschijnselen van een infectie veroorzaakt door *Neisseria meningitidis*. Dit wordt aanbevolen voor volwassen patiënten met GPA of MPA.

Aanbevolen wordt om tijdens de behandeling met dit middel een preventieve behandeling te krijgen voor de longinfectie met *Pneumocystis jiroveci*, die longontsteking veroorzaakt.

Aanbevolen wordt om vaccinaties te geven voorafgaand aan behandeling met dit middel of wanneer er geen actieve ziekte is (granulomatose met polyangiitis of microscopische polyangiitis).

Ernstige en vaak pijnlijke onderhuidse zwelling, voornamelijk in het gezicht, is gemeld tijdens behandeling met dit middel. Als dit in de keel optreedt, kan dit de ademhaling bemoeilijken. Stop de behandeling en raadpleeg onmiddellijk een arts als er zwelling van het gezicht, de lippen, de tong of keel, of ademhalingsmoeilijkheden optreden.

### Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit middel niet aan kinderen jonger dan 18 jaar, omdat er onvoldoende bewijs is dat dit geneesmiddel veilig en werkzaam is in deze leeftijdsgroep.

### Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Tavneos nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het is vooral belangrijk dat u het uw arts vertelt als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne: geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie en andere ziekten

- enzalutamide, mitotaan: geneesmiddelen om kanker te behandelen
- rifampicine: een geneesmiddel om tuberculose of bepaalde andere infecties te behandelen
- sint-janskruid: een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt voor milde depressie.

Als kortdurend gebruik van een van deze geneesmiddelen niet kan worden vermeden tijdens de behandeling met dit middel, kan uw arts uw toestand regelmatig controleren om te beoordelen hoe goed dit middel werkt.

Dit middel kan de volgende geneesmiddelen beïnvloeden of hierdoor worden beïnvloed:

- alfentanil: een pijnstiller die wordt gebruikt tijdens een operatie met verdoving
- boceprevir, telaprevir: geneesmiddelen voor de behandeling van hepatitis C
- bosentan: een geneesmiddel voor de behandeling van hoge bloeddruk in de longen, en zweren op de vingers en tenen die sclerodermie worden genoemd
- claritromycine, telitromycine: antibiotica voor de behandeling van infecties met bacteriën
- conivaptan: een geneesmiddel voor de behandeling van een laag natriumgehalte in het bloed
- ciclosporine: een geneesmiddel om de afweer te onderdrukken en afstoting van getransplanteerde organen te voorkomen, of voor de behandeling van ernstige huidaandoeningen en ernstige oog- of gewrichtsontstekingen
- dabigatran: een bloedverdunner
- dihydro-ergotamine, ergotamine: geneesmiddelen voor de behandeling van migraine
- fentanyl: een sterke pijnstiller
- indinavir, efavirenz, etravirine, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir: geneesmiddelen voor de behandeling van een hiv-infectie
- itraconazol, posaconazol, voriconazol: geneesmiddelen voor de behandeling van schimmelinfecties
- ketoconazol: een geneesmiddel voor de behandeling van de verschijnselen van overmatige aanmaak van lichaamseigen cortisol, het zogeheten syndroom van Cushing
- mibefradil: een geneesmiddel voor de behandeling van hartritmestoornissen en verhoogde bloeddruk
- modafinil: een geneesmiddel voor de behandeling van overmatige slaperigheid met slaapaanvallen (narcolepsie)
- nefazodon: een geneesmiddel voor de behandeling depressie
- sirolimus, tacrolimus: geneesmiddelen om de afweer te onderdrukken en afstoting van getransplanteerde organen te voorkomen

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

Vermijd grapefruit en grapefruitsap tijdens de behandeling met dit middel, omdat deze de werking van het geneesmiddel kunnen beïnvloeden.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- **Zwangerschap**  
Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.
- **Borstvoeding**  
Het is niet bekend of avacopan overgaat in de moedermelk. Een risico voor de baby kan niet worden uitgesloten. Uw arts zal u helpen beslissen of u de behandeling met dit middel moet staken of dat u moet stoppen met het geven van borstvoeding.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het wordt onwaarschijnlijk geacht dat dit middel invloed heeft op uw rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

## **Tavneos bevat macrogolglycerolhydroxystearaat**

Dit kan maagklachten en diarree veroorzaken.

### **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosis is **3 capsules 's ochtends en 3 capsules 's avonds**.

#### **Wijze van toediening**

Slik de capsules in hun geheel door met een glas water. **Niet** fijnmaken, kauwen of de capsules openen. Neem de capsules in bij de maaltijd, 3 capsules 's ochtends en 3 capsules 's avonds.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Neem onmiddellijk contact op met uw arts.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Neem de gemiste dosis zo spoedig mogelijk in als u **meer dan 3 uur heeft te gaan** tot de volgende geplande dosis. Neem de volgende dosis op het juiste tijdstip in.

Neem de gemiste dosis niet in als het **minder dan 3 uur** is tot uw volgende dosis. Neem in dat geval de volgende dosis op de gebruikelijke tijd in.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop de behandeling en raadpleeg onmiddellijk een arts als er zwelling van het gezicht, de lippen, de tong of keel, of ademhalingsmoeilijkheden optreden. In iedere andere situatie mag u niet stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel zonder overleg met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

#### **Neem onmiddellijk contact op met uw arts als de volgende ernstige bijwerkingen optreden:**

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- bloedtest die verhoogde spiegels vertoont van
  - leverenzymen (een teken van leverproblemen)
  - bilirubine: een gele afbraakstof van het bloedpigment.

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- longontsteking (met onder andere verschijnselen als niezen, ademhalingsproblemen of pijn op de borst).

**Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- ernstige allergische reactie die onderhuidse zwelling veroorzaakt, voornamelijk in het gezicht, alsook ademhalingsmoeilijkheden (angio-oedeem).

**Andere bijwerkingen kunnen optreden met de volgende frequentie:**

**Zeer vaak**

- infectie van de bovenste luchtwegen
- pijnlijke en ontstoken keel en neus
- hoofdpijn
- misselijkheid
- diarree
- overgeven
- verlaagd aantal witte bloedcellen in bloedtests.

**Vaak**

- ontsteking van de binnenkant van de neus, wat niezen, jeuk, loopneus en verstopte neus veroorzaakt
- urineweginfecties
- ontsteking van de bijholten of luchtwegen
- ontsteking van de maag- en darmslijmvliezen
- infectie van de onderste luchtwegen
- cellulitis
- gordelroos
- griep
- infectie door de schimmel Candida of herpes in de mond
- middenoorinfectie
- verlaagd aantal witte bloedcellen, neutrofielen genaamd (met onder andere verschijnselen als infecties, koorts of pijn bij slikken)
- bovenbuikpijn
- verhoogde bloedspiegel van het enzym creatinefosfokinase (met onder andere verschijnselen als pijn op de borst, verwardheid, spierpijn en pijn, plotselinge zwakte of gevoelloosheid in het lichaam).

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking en de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is avacopan.  
Elke harde capsule bevat 10 mg avacopan.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - macrogolglycerolhydroxystearaat
  - macrogol (4000)
  - gelatine
  - polysorbaat 80
  - rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172)
  - titaandioxide (E171)
  - schellak
  - kaliumhydroxide.

### Hoe ziet Tavneos eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De harde capsules van Tavneos bestaan uit een gele romp en een lichtoranje kapje met ‘CCX168’ in zwarte inkt erop.

De capsules zijn 22 mm lang en hebben een diameter van 8 mm.

De capsules zijn verpakt in plastic flessen met een kindveilige sluiting.

Tavneos is verkrijgbaar in

- verpakkingen met 30 harde capsules of
- verpakkingen met 180 harde capsules of
- multipacks met 540 harde capsules (3 afzonderlijke verpakkingen van 180 harde capsules).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

### Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

### Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

### Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is ook beschikbaar onder de volgende URL:  
<http://www.tavneos-patient.eu>.