VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tavneos 10 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 10 mg avakopan.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 245 mg makrogolglyserolhydroksystearat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

Kapsler med gul hoveddel og lys oransje kapselhette preget med «CCX168» i svart.
En kapsel har en lengde på 22 mm og en diameter på 8 mm (størrelse 0).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Tavneos, i kombinasjon med et rituksimab- eller cyklofosfamidregime, er indisert til behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv granulomatose med polyangiitt (GPA) eller mikroskopisk polyangiitt (MPA) (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør settes i gang og overvåkes av helsepersonell som har erfaring i diagnostisering og behandling av GPA eller MPA.

Dosering

Den anbefalte dosen er 30 mg Tavneos (3 harde kapsler à 10 mg) som skal tas oralt to ganger daglig, morgen og kveld, sammen med mat.

Tavneos bør administreres i kombinasjon med et rituksimab- eller cyklofosfamid-regime som følger:
- rituksimab i 4 ukentlige intravenøse doser eller
- intravenøs eller oral cyklofosfamid i 13 eller 14 uker, etterfulgt av oral azatioprin eller mykofenolatmofetil og
- glukokortikoider etter klinisk indikasjon

Se pkt. 4.8 og 5.1 for nærmere informasjon om dosering, samtidig behandling med glukokortikoider samt data om effekt og sikkerhet av kombinasjonene.

Data fra kliniske studier er begrenset til 52 ukers eksponering etterfulgt av 8 ukers observasjon.

Glemte doser

Hvis en pasient har glemt en dose, skal den glemte dosen tas så snart som mulig, med mindre det er kortere enn tre timer til neste planlagte dose. Hvis det er kortere enn tre timer, skal den glemte dosen ikke tas.

Dosehåndtering

Behandlingen må vurderes klinisk og midlertidig stoppes hvis:
- alanin-aminotransferase (ALAT) eller aspartat-aminotransferase (ASAT) er mer enn 3 ganger den øvre normalgrensen (ULN)

Behandlingen må midlertidig stoppes hvis:
- ALAT eller ASAT er > 5 × ULN
- en pasient utvikler leukopeni (antall hvite blodceller < 2 × 10^9/l) eller nøytropeni (nøytrofile granulocytter < 1 × 10^9/l) eller lymfopeni (lymfocytter < 0,2 × 10^9/l)
- en pasient har en aktiv, alvorlig infeksjon (dvs. som krever sykehusinnleggelse eller lengre sykehusopphold)

Behandlingen kan gjenopptas:
- når verdiene har normalisert seg, og basert på en individuell nytte/risiko-evaluering

Hvis behandlingen gjenopptas, skal levertransaminaser og total bilirubin overvåkes nøye.

Permanent seponering av behandlingen må vurderes hvis:
- ALAT eller ASAT er > 8 × ULN
- ALAT eller ASAT er > 5 × ULN i mer enn 2 uker
- ALAT eller ASAT er > 3 × ULN og total bilirubin er > 2 × ULN eller internasjonal normalisert ratio (INR) > 1,5
- ALAT eller ASAT er > 3 × ULN med forekomst av fatigue, kvalme, oppkast, smerter eller ømhet i høyre øvre kvadrant, feber, utslett og/eller eosinofili (> 5 %)
- en forbindelse mellom avakopan og nedsatt leverfunksjon er fastslått

<u>Spesielle populasjoner</u>

Eldre

Det kreves ingen dosejustering for eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Avakopan er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C), og det er derfor ikke anbefalt å bruke i disse pasientpopulasjonene.

Nedsatt nyrefunksjon

Det kreves ingen dosejustering basert på nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Avakopan er ikke undersøkt hos pasienter med ANCA-assosiert vaskulitt (ANCA = anti-nøytrofilt cytoplasmatisk antistoff) med en estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) under 15 ml/min/1,73 m² som får dialyse, har behov for dialyse eller plasmautveksling.

Alvorlig sykdom manifestert som alveolær blødning

Avakopan er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig sykdom manifestert som alveolær blødning.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av avakopan hos ungdom (12 til 17 år) har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis. Sikkerhet og effekt av avakopan for barn under 12 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Dette legemiddelet er til oral bruk.

De harde kapslene skal tas med mat og svelges hele sammen med vann, og de må ikke knuses, tygges eller åpnes.

Grapefrukt og grapefruktjuice skal unngås hos pasienter som får behandling med avakopan (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hepatotoksisitet

Det er observert alvorlige uønskede medisinske hendelser av forhøyede levertransaminaser med forhøyet total bilirubin hos pasienter som får avakopan kombinert med cyklofosfamid (etterfulgt av azatioprin eller mykofenolat) eller rituksimab, og trimetoprim og sulfametoksazol. Etter markedsføring er det rapportert om legemiddelindusert leverskade og *vanishing bile duct-syndrom* (VBDS), inkludert tilfeller med dødelig utfall (se pkt. 4.8).

Avakopan må unngås hos pasienter med tegn på leversykdom (som forhøyet ASAT, ALAT, alkalinfosfatase (ALP) eller total bilirubin > 3 x ULN).

Levertransaminaser og total bilirubin må måles før behandlingsstart.

Pasientene må overvåkes med tanke på levertransaminaser og total bilirubin som klinisk indisert og som en del av den rutinemessige oppfølgingen av pasientenes underliggende tilstand (se pkt. 4.2).

Blod og immunforsvar

Antall hvite blodceller må måles før behandlingsstart og pasientene må overvåkes som klinisk indisert og som en del av den rutinemessige oppfølgingen av pasientens underliggende tilstand (se pkt. 4.2).

Behandling med avakopan skal ikke igangsettes hvis antall hvite blodceller er lavere enn $< 3.5 \times 10^9/l$, hvis nøytrofiltallet er lavere enn $< 1.5 \times 10^9/l$, eller hvis lymfocyttallet er lavere enn $< 0.5 \times 10^9/l$.

Pasienter som behandles med avakopan, skal oppfordres til å umiddelbart rapportere ethvert tegn på infeksjon, uventet bloduttredelse, blødning eller andre manifestasjoner av benmargssvikt.

Alvorlige infeksjoner

Alvorlige infeksjoner er rapportert hos pasienter som får kombinasjonslegemidler til behandling av GPA eller MPA, inkludert avakopan, i kombinasjon med rituksimab eller cyklofosfamid (se pkt. 4.8).

Pasientene må vurderes med tanke på alvorlige infeksjoner.

Avakopan er ikke undersøkt hos pasienter som har infeksjoner med hepatitt B, hepatitt C eller humant immunsviktvirus (HIV). Før og under behandlingen må pasienter varsle legen dersom de har fått diagnosen tuberkulose, hepatitt B-, hepatitt C- eller HIV-infeksjon.
Det må utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med tidligere tuberkulose, hepatitt B-, hepatitt C- eller HIV-infeksjon.

Avakopan reduserer ikke dannelsen av membranangrepskomplekset (C5b-9) eller det terminale komplementkomplekset (TCC). Ingen tilfeller av *Neisseria meningitidis* er identifisert i det kliniske programmet for avakopan. Overvåk pasienter som blir behandlet for ANCA-assosiert vaskulitt, i henhold til standard praksis for kliniske tegn og symptomer på Neisseria-infeksjoner.

Pneumocystis jirovecii pneumoni-profylakse

Pneumocystis jirovecii pneumoni-profylakse anbefales for voksne pasienter med GPA eller MPA under avakopanbehandling, i henhold til lokale retningslinjer for klinisk praksis.

Immunisering

Sikkerheten ved immunisering med levende vaksiner etter avakopanbehandling er ikke undersøkt. Gi fortrinnsvis vaksinasjoner før oppstart av behandling med avakopan eller i den hvilende fasen av sykdommen.

Angioødem

Angioødem er rapportert hos pasienter som får avakopan (se pkt. 4.8).

Pasientene må melde fra til legen dersom de får symptomer som hevelser i ansiktet, på leppene eller tungen, hoven hals eller pustevansker.

Behandling med avakopan må avbrytes ved tilfeller av angioødem.

Interaksjon med sterke CYP3A4-induktorer

Bruk av sterke CYP3A4-enzyminduktorer (f.eks. karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenobarbital, fenytoin, rifampicin og johannesurt) sammen med avakopan skal unngås (se pkt. 4.5).
Pasienter som har et forventet behov for langsiktig administrering av disse legemidlene, skal ikke behandles med avakopan.
Hvis det ikke er mulig å unngå kortvarig samtidig administrering hos en pasient som allerede bruker avakopan, skal pasienten overvåkes nøye med tanke på eventuelt tilbakefall av sykdomsaktivitet.

Hjertesykdommer

Pasienter med GPA eller MPA har risiko for hjertesykdommer som hjerteinfarkt, hjertesvikt og hjertevaskulitt.

Alvorlige uønskede medisinske hendelser (SAE) knyttet til hjertesykdom har vært rapportert hos pasienter som ble behandlet med avakopan. Et behandlingsregime basert på kombinasjon med cyklofosfamid etterfulgt av azatioprin, kan utgjøre en økt risiko for hjertesykdommer sammenlignet med et regime basert på kombinasjon med rituksimab.

Malignitet

Immunmodulerende legemidler kan øke risikoen for maligniteter. Kliniske data er foreløpig begrenset (se pkt. 5.1).

Inneholder makrogolglyserolhydroksystearat

Dette legemidlet inneholder makrogolglyserolhydroksystearat som hjelpestoff, noe som kan gi urolig mage og diaré.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Avakopan er et substrat av CYP3A4. Samtidig administrering av induktorer eller hemmere av dette enzymet kan påvirke farmakokinetikken til avakopan.

Effekt av sterke CYP3A4-induktorer på avakopan

Samtidig administrering av avakopan med rifampicin, en sterk CYP3A4-enzyminduktor, førte til en reduksjon i arealet under konsentrasjonstidskurven (AUC) og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) av avakopan på henholdsvis ca. 93 % og 79 %. Siden denne interaksjonen kan føre til manglende effekt av avakopan, skal bruk av sterke CYP3A4-enzyminduktorer (f.eks. karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenobarbital, fenytoin, rifampicin og johannesurt) sammen med avakopan unngås (se pkt. 4.4). Pasienter som har et forventet behov for langsiktig administrering av disse legemidlene, skal ikke behandles med avakopan. Hvis det ikke er mulig å unngå kortvarig samtidig administrering hos en pasient som allerede bruker avakopan, skal pasienten overvåkes nøye for eventuelt tilbakefall av sykdomsaktivitet.

Effekt av moderate CYP3A4-induktorer på avakopan

Utvis forsiktighet ved bruk av moderate CYP3A4-induktorer (f.eks. bosentan, efavirenz, etravirin og modafinil) forskrevet som et legemiddel som skal tas samtidig med avakopan, og vurder nytte og risiko ved bruk av avakopan nøye.

Effekt av sterke CYP3A4-hemmere på avakopan

Samtidig administrering av avakopan med itrakonazol, en sterk CYP3A4-enzymhemmer, ga en økning i AUC og C_{max} for avakopan på henholdsvis 2,2 ganger og 1,9 ganger. Derfor bør sterke CYP3A4-enzymhemmere (f.eks. boceprevir, klaritromycin, konivaptan, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromycin og vorikonazol) brukes med forsiktighet hos pasienter som blir behandlet med avakopan. Pasienter må overvåkes for potensiell økning av bivirkninger på grunn av økt eksponering for avakopan.

Grapefrukt og grapefruktjuice kan øke konsentrasjonen av avakopan, og derfor skal grapefrukt og grapefruktjuice unngås hos pasienter som får behandling med avakopan.

Effekt av avakopan på andre legemidler

Avakopan er en svak hemmer av CYP3A4 *in vivo* og kan øke plasmaeksponeringen av samtidige legemidler som er CYP3A4-substrater med en smal terapeutisk indeks (f.eks. alfentanil, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, sirolimus og takrolimus). Utvis forsiktighet når disse legemidlene brukes sammen med avakopan. Pasienter skal bli behandlet i henhold til preparatomtalen for de aktuelle legemidlene med en smal terapeutisk indeks.

Effekt av makrogolglyserolhydroksystearat på sensitive P-glykoprotein (P-gp)-substrater

En klinisk relevant effekt av hjelpestoffet makrogolglyserolhydroksystearat på sensitive P-gp-substrater med relativt lav biotilgjengelighet (f.eks. dabigatraneteksilat), kan ikke utelukkes. Det må utvises forsiktighet ved bruk av P-gp-substrater med lav biotilgjengelighet hos pasienter som behandles med avakopan.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/graviditet

Det er ingen data på bruk av avakopan hos gravide kvinner.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Avakopan er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Avakopan er ikke målt i melk hos dyr som ammer. Avakopan er imidlertid blitt påvist i plasma hos diende dyreavkom uten tilsynelatende effekter på avkommet (se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med avakopan skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det er ingen data om effekten av avakopan på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier indikerer ikke nedsatt fertilitet verken hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tavneos har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene er kvalme (23,5 %), hodepine (20,5 %), redusert antall hvite blodceller (18,7 %), infeksjon i øvre luftveier (14,5 %), diaré (15,1 %), oppkast (15,1 %) og nasofaryngitt (15,1 %).
De vanligste alvorlige bivirkningene er unormal leverfunksjon (5,4 %) og lungebetennelse (4,8 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene som ble observert i en pivotal fase 3-studie på ANCA-assosiert vaskulitt og etter markedsføring hos pasienter behandlet med avakopan, er oppført i tabell 1 etter organklassesystem og etter frekvens.
Frekvenskategoriene er definert som: svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1 000 til <1/100) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger

Organklasse-system	**Svært vanlige (≥1/10)**	**Vanlige (≥1/100 til <1/10)**	**Mindre vanlige (≥1/1 000 til <1/100)**	**Ikke kjent**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon i øvre luftveier, Nasofaryngitt	Lungebetennelse, Rhinitt, Urinveis-infeksjon, Sinusitt, Bronkitt, Gastroenteritt, Infeksjon i nedre luftveier, Cellulitt, Herpes zoster, Influensa, Oral candidiasis, Oral herpes, Mellomøre-betennelse		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Nøytropeni[1]		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine			
Gastrointestinale sykdommer[1]	Kvalme, Diaré, Oppkast	Smerter i øvre del av magen		
Sykdommer i lever og galleveier	Forhøyet verdi i leverfunksjons-prøve[1,2]			Legemiddel-indusert leverskade[1], *Vanishing bile duct-syndrom*[1]
Hud- og underhuds-sykdommer			Angioødem[1]	
Undersøkelser	Redusert antall hvite blodceller[3]	Økt blodkreatinin-fosfokinase[1]		

1 Se avsnittet «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger».
2 Økt alaninaminotransferase, økt total bilirubin i blodet, unormal leverfunksjon, økt gammaglutamyltransferase, økning i leverenzymer, økning av transaminaser.
3 Inkludert leukopeni.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hepatotoksisitet

I den pivotale fase 3-studien der det ble gitt doser til 330 pasienter, hadde 13,3 % av pasientene i avakopangruppen og 11,6 % av pasientene i prednisongruppen bivirkninger knyttet til forhøyede nivåer i leverfunksjonsprøver.
I avakopangruppen ble økte verdier i leverfunksjonsprøven rapportert i fase 3-studien og inkluderte hepatitt (1,2 %), kolestatisk hepatitt (0,6 %), hvorav én pasient rapporterte både hepatitt og kolestatisk hepatitt som en diagnose, leverskade (0,6 %) hos én pasient diagnostisert med asymptomatisk hepatitt, cytolyse og anikterisk kolestase uten hepatocellulær insuffisiens.

I den pivotale fase 3-studien opptrådte bivirkninger relatert til hepatobiliær sykdom, hyppigere hos pasienter med et regime basert på en kombinasjon med cyklofosfamid etterfulgt av azatioprin (10,2 %), sammenlignet med pasienter som ble behandlet med et regime basert på en kombinasjon med rituksimab (3,7 %).

Studielegemidlet ble satt på pause eller seponert permanent på grunn av forhøyede nivåer i leverfunksjonsprøven hos 5,4 % av pasientene i avakopangruppen og 3,0 % av pasientene i prednisongruppen. Alvorlige bivirkninger knyttet til forhøyede nivåer i leverfunksjonsprøven ble rapportert hos 5,4 % av pasientene i avakopangruppen og 3,7 % av pasientene i prednisongruppen. Alle alvorlige leverbivirkninger ble løst ved enten seponering av avakopan og/eller andre potensielt levertoksiske legemidler, inkludert trimetoprim og sulfametoksazol.

Legemiddelindusert leverskade og *vanishing bile duct-syndrom* (VBDS) har blitt rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Nøytropeni

I den pivotale fase 3-studien ble det rapportert nøytropeni hos 4 pasienter (2,4 %) i hver behandlingsgruppe.
Et enkelt tilfelle av agranulocytose ble rapportert i både prednisongruppen og avakopangruppen.

Det ble registrert at pasienten i avakopangruppen hadde sentral nøytropeni basert på en benmargsbiopsi, noe som løste seg spontant uten ytterligere behandling.

Økt kreatinfosfokinase

I den pivotale fase 3-studien hadde 6 pasienter (3,6 %) i avakopangruppen og 1 pasient (0,6 %) i prednisongruppen bivirkninger knyttet til økt kreatinfosfokinase (CPK).

Overfølsomhet inkludert angioødem

I den pivotale fase 3-studien hadde 2 pasienter (1,2 %) i avakopangruppen en bivirkning i form av angioødem. Én pasient ble innlagt på sykehus pga. hendelsen. Avakopan ble satt på pause, og hendelsene ble løst uten sekvele. Avakopan ble igangsatt på nytt hos én pasient uten at angioødem inntraff på nytt.

Gastrointestinale sykdommer

I den pivotale fase 3-studien ble bivirkninger knyttet til gastrointestinale sykdommer, observert hos 74,6 % av pasientene som ble behandlet med avakopan og et regime basert på en kombinasjon med cyklofosfamid etterfulgt av azatioprin, sammenlignet med pasientene som ble behandlet med et regime basert på en kombinasjon med rituksimab (53,3 %).

<u>Spesielle populasjoner</u>

Pediatrisk populasjon

Totalt 3 ungdommer ble undersøkt i fase 3-studien, én i prednisongruppen og to i avakopangruppen. Det finnes ingen data om barn under 12 år (se pkt. 5.1).

Eldre pasienter

Sikkerhetsprofilen var lik mellom pasienter ≥65 år og voksne pasienter <65 år i de kliniske studiene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Avakopan ble undersøkt hos friske personer med en maksimal total daglig dose på 200 mg (gitt som 100 mg to ganger daglig) i 7 dager uten evidens for dosebegrensende toksisiteter. Ved overdosering anbefales det at pasienten overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger, og at egnet symptomatisk og støttende behandling gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: komplementhemmere, ATC-kode: L04AJ05

Virkningsmekanisme

Avakopan er en selektiv antagonist av den humane komplement 5a-reseptoren (C5aR1 eller CD88) som kompetitivt hemmer interaksjonen mellom C5aR1 og anafylatoksinet C5a.
Den spesifikke og selektive blokkeringen av C5aR1 med avakopan reduserer de pro-inflammatoriske effektene av C5a, som inkluderer nøytrofil aktivering, migrering og bindingen til områder med betennelse i små kar, vaskulær endotelial celleretraksjon og permeabilitet.

Farmakodynamiske effekter

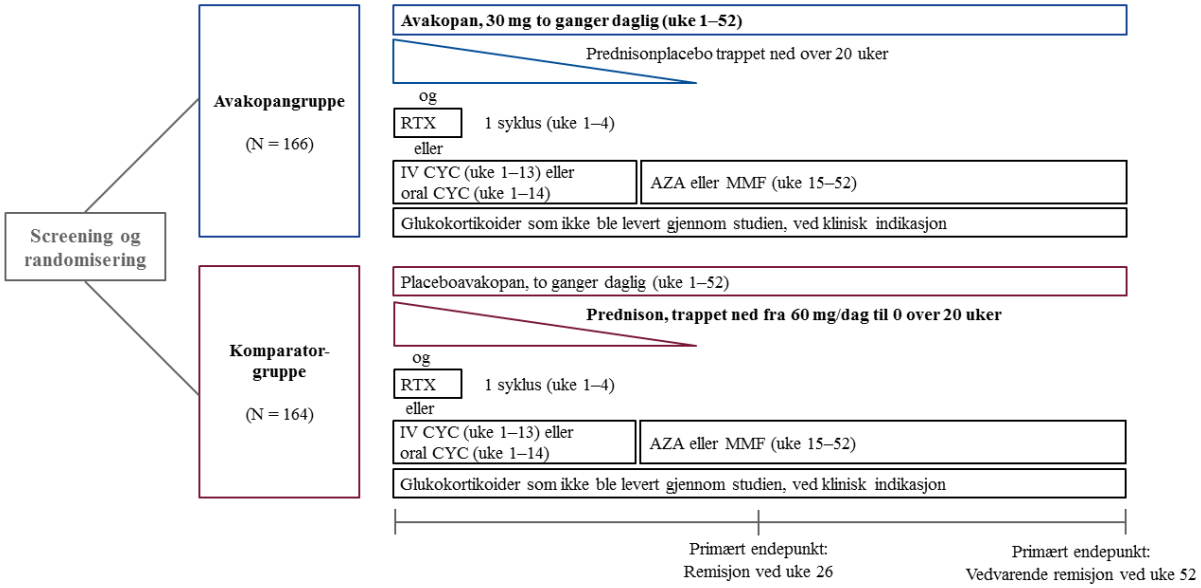
Avakopan blokkerer den C5a-induserte oppreguleringen av CD11b (integrin alfa M) på nøytrofile granulocytter tatt fra personer som får doser med avakopan. CD11b muliggjør nøytrofil binding til vaskulære endoteloverflater, et av trinnene i vaskulittsykdomsprosessen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Totalt 330 pasienter i alderen 13 år eller eldre med granulomatose med polyangiitt (GPA) (54,8 %) eller mikroskopisk polyangiitt (MPA) (45,2 %) ble behandlet i den aktive komparatorkontrollerte, randomiserte, dobbeltblindede, double-dummy-, multisenter-, pivotale fase 3 ADVOCATE-studien i 52 uker.

ADVOCATE-studien er vist i figur 1.

Figur 1 ADVOCATE-studieoppsettet



AZA = azatioprin; CYC = cyklofosfamid; IV = intravenøs; MMF = mykofenolatmofetil; RTX = rituksimab

Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1 til én av de to gruppene:

- Avakopangruppe (N = 166): Pasienter fikk 30 mg avakopan to ganger daglig i 52 uker pluss prednisonmatchet placebo-nedtrappingsregime i løpet av 20 uker.
- Komparatorgruppe (N = 164): Pasienter fikk avakopanmatchet placebo to ganger daglig i 52 uker pluss prednison (nedtrapping fra 60 mg/dag til 0 i løpet av 20 uker).

Alle pasientene i begge gruppene fikk standard immundempende regimer av enten:

- rituksimab i en dose på 375 mg/m² i 4 ukentlige intravenøse doser
- intravenøs cyklofosfamid i 13 uker (15 mg/kg opptil 1,2 g hver 2. til 3. uke) og deretter fra uke 15 oral azatioprin 1 mg/kg daglig med titrering opptil 2 mg/kg daglig (mykofenolatmofetil 2 g daglig ble tillatt i stedet for azatioprin – og hvis mykofenolatmofetil ikke ble tålt eller ikke var tilgjengelig, kunne mykofenolatnatrium gis i en måldose på 1 440 mg/dag)
- oral cyklofosfamid i 14 uker (2 mg/kg daglig) etterfulgt av oral azatioprin eller mykofenolatmofetil/natrium fra uke 15 (samme doseringsregime som intravenøs cyklofosfamid)

For den første rituksimabinfusjonen ble 100 mg metylprednisolon eller tilsvarende gitt før infusjonen med rituksimab ble startet. Premedisinering med glukokortikoid ved andre, tredje og fjerde rituksimabinfusjon var tillatt.
Dosereduksjon eller dosejustering av cyklofosfamid, azatioprin og mykofenolat var tillatt for å tilpasse standard tilnærminger for å maksimere sikkerheten av disse legemidlene.

Følgende nedtrappingsplan for glukokortikoider forskrevet i studien, ble brukt (tabell 2).

Tabell 2: Nedtrappingsplan for glukokortikoid – prednisondose (mg per dag)

Studiedag	Avakopan	Komparator	
	Alle	≥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

Glukokortikoider som ble forskrevet utenfor studien, måtte unngås i størst mulig grad under studien, såfremt det ikke var strengt nødvendig på grunn av en tilstand som krevde bruk av glukokortikoider (som binyreinsuffisiens). Pasienter som opplevde forverring eller tilbakefall av ANCA-assosiert vaskulitt under studien, kunne imidlertid få en kortvarig kur med glukokortikoider.

Pasientene ble stratifisert på tidspunktet for randomisering for å oppnå en balanse på tvers av behandlingsgruppene basert på tre faktorer:

- nylig diagnostisert eller tilbakefall av ANCA-assosiert vaskulitt
- proteinase 3 (PR3)-positiv eller myeloperoksidase (MPO)-positiv ANCA-assosiert vaskulitt
- bruk av intravenøs rituksimab, intravenøs cyklofosfamid eller oral cyklofosfamid

De to behandlingsgruppene var godt balansert med hensyn til demografi ved baseline og sykdomskarakteristikker hos pasienter (tabell 3).

Tabell 3: Utvalgte baselinekarakteristika i den pivotale fase 3 ADVOCATE-studien (ITT-populasjon (Intent-to-Treat))

Demografiske karakteristika	Avakopan (N = 166)	Komparator (N = 164)
Alder ved screening		
Gjennomsnitt (SD), år	61 (14,6)	61 (14,5)
Variasjonsbredde, år	13–83	15–88
Status for ANCA-assosiert vaskulitt, n (%)		
Nylig diagnostisert	115 (69,3)	114 (69,5)
Tilbakefall	51 (30,7)	50 (30,5)
ANCA-positivitet, n (%)		
PR3	72 (43,4)	70 (42,7)
MPO	94 (56,6)	94 (57,3)
Type ANCA-assosiert vaskulitt, n (%)		
Granulomatose med polyangiitt (GPA)	91 (54,8)	90 (54,9)
Mikroskopisk polyangiitt (MPA)	75 (45,2)	74 (45,1)
BVAS-score		
Gjennomsnitt (SD)	16,3 (5,87)	16,2 (5,69)
eGFR		
Gjennomsnitt (SD), ml/min/1,73 m^2	50,7 (30,96)	52,9 (32,67)
Tidligere bruk av glukokortikoider (under screening)		
n (%)	125 (75,3)	135 (82,3)
Gjennomsnitt (SD), prednison-ekvivalent dose (mg)	907 (1 145,9)	978 (1 157,5)

ANCA = antinøytrofilt cytoplasmatisk autoantistoff; BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score; MPO = myeloperoksidase; PR3 = proteinase-3, SD = standardavvik

Målet med studien var å avgjøre om avakopan kunne gi en effektiv behandling for pasienter med ANCA-assosiert vaskulitt, samtidig som det også var mulig å redusere bruken av glukokortikoider uten at det ville gå ut over sikkerhet og effekt.

Det primære målet var å evaluere effekten av behandlingsregimene beskrevet ovenfor for å indusere og opprettholde remisjon hos pasienter med ANCA-assosiert vaskulitt basert på følgende to primære endepunkter:

- andelen pasienter i sykdomsremisjon definert å ha oppnådd en Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) på 0 og ingen bruk av glukokortikoider for behandling av ANCA-assosiert vaskulitt de siste 4 ukene før uke 26
- andelen pasienter i vedvarende remisjon definert som remisjon ved uke 26 uten tilbakefall frem til uke 52, med en BVAS på 0 og ingen bruk av glukokortikoider for behandling av ANCA-assosiert vaskulitt de siste 4 ukene før uke 52

De to primære endepunktene ble testet sekvensielt for ikke-underlegenhet og overlegenhet ved hjelp av en kontrollprosedyre for å bevare type I-feilfrekvensen på 0,05.

Resultatene fra denne studien vises i tabell 4.

Tabell 4: Remisjon ved uke 26 og vedvarende remisjon ved uke 52 i den pivotale fase 3 ADVOCATE-studien (ITT-populasjon (Intent-to-Treat))

	Avakopan N = 166 n (%)	**Komparator N = 164 n (%)**	**Beregning av behandlingsforskjell i %[a]**
Remisjon ved uke 26	120 (72,3)	115 (70,1)	3,4
95 % KI	64,8, 78,9	62,5, 77,0	−6,0, 12,8
Vedvarende remisjon ved uke 52	109 (65,7)	90 (54,9)	12,5[b]
95 % KI	57,9, 72,8	46,9, 62,6	2,6, 22,3

KI = konfidensintervall

[a] Tosidige 95 % KI-er beregnes ved å justere for faktorer for stratifisert randomisering.

[b] p-verdien for overlegenhet = 0,013 (tosidig)

Effekten som ble observert, var samsvarende i relevante undergrupper, dvs. de med nylig diagnostisert og tilbakefall av sykdom, PR3 og MPO ANCA-positiv, GPA og MPA, og menn og kvinner. Effektresultater basert på bakgrunnsbehandling er angitt i tabell 5.

Tabell 5: Remisjon ved uke 26 og vedvarende remisjon ved uke 52 i den pivotale fase 3 ADVOCATE-studien etter bakgrunnsbehandling (behandlingsintensjonspopulasjon (ITT))

	Avakopan n/N (%)	**Komparator n/N (%)**	**Forskjell i %, 95 % KI[a]**
Remisjon ved uke 26			
Pasienter som fikk rituksimab intravenøst	83/107 (77,6)	81/107 (75,7)	1,9 (−9,5; 13,2)
Pasienter som fikk cyklofosfamid intravenøst eller oralt	37/59 (62,7)	34/57 (59,6)	3,1 (−14,7; 20,8)
Vedvarende remisjon ved uke 52			
Pasienter som fikk rituksimab intravenøst	76/107 (71,0)	60/107 (56,1)	15,0 (2,2; 27,7)
Pasienter som fikk cyklofosfamid intravenøst eller oralt	33/59 (55,9)	30/57 (52,6)	3,3 (−14,8; 21,4)

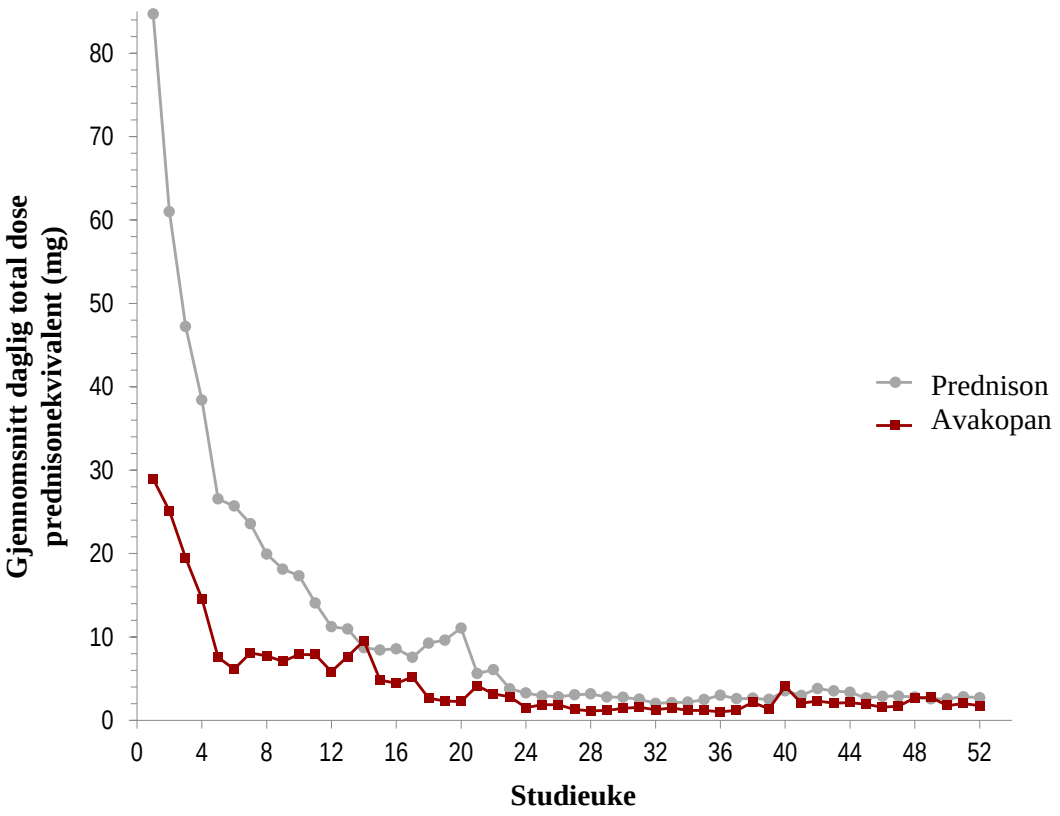
[A] Tosidige 95 % konfidensintervaller (KI) beregnes for forskjellen i proporsjoner (avakopan minus komparator) ved hjelp av Wald-metoden.

Glukokortikoid toksisitet

I den pivotale fase 3 ADVOCATE-studien var den gjennomsnittlige totale kumulative prednisonekvivalente dosen fra dag 1 til slutten av behandlingen ca. 2,3 ganger høyere i komparatorgruppen sammenlignet med avakopangruppen (henholdsvis 3 846,9 mg mot 1 675,5 mg).

Fra baseline til uke 26 fikk 86,1 % av pasientene som brukte avakopan, glukokortikoider som ikke ble levert gjennom studien. I komparatorgruppen var bruken av glukokortikoider hovedsakelig grunnet prednisonforløpet definert av protokollen.

Figur 2: Totalt daglig gjennomsnitt av prednisonekvivalent glukokortikoiddose per pasient etter studieuke i ADVOCATE-studien (ITT-populasjon (Intent-to-Treat))



En glukokortikoidtoksisitetsindeks (GTI) anslår glukokortikoidrelatert morbiditet og inkluderer måling av kroppsmasseindeks, glukosetoleranse, lipider, steroidmyopati, hudtoksisitet, nevropsykiatrisk toksisitet og infeksjon. En høyere GTI indikerer høyere glukokortikoidtoksisitet. GTI omfatter CWS (kumulativ forverringsscore) som viser kumulativ toksisitet over tid, og AIS (kumulativ forbedringsscore) som viser både forbedring og forverring av toksisitet over tid.

De to GTI-scorene (CWS og AIS) hos avakopangruppen sammenlignet med komparatorgruppen er oppsummert i tabell 6. GTI-målingene var sekundære endepunkter i studien og ikke kontrollert for multiplisitet.

Tabell 6: Resultater for glukokortikoidtoksisitetsindeks i den pivotale fase 3-studien ADVOCATE (ITT-populasjon (Intent-to-Treat))

	Avakopan N = 166	**Komparator N = 164**	**Forskjell mellom grupper, 95 % KI**
Kumulativ forverringsscore (CWS)			
Uke 13 (minste kvadraters gjennomsnitt)	25,7	36,6	−11,0 (−19,7; −2,2)
Uke 26 (minste kvadraters gjennomsnitt)	39,7	56,6	−16,8 (−25,6; −8,0)
Samlet forbedringsscore (AIS)			
Uke 13 (minste kvadraters gjennomsnitt)	9,9	23,2	−13,3 (−22,2; −4,4)
Uke 26 (minste kvadraters gjennomsnitt)	11,2	23,4	−12,1 (−21,1; −3,2)

Pediatrisk populasjon

Totalt 3 ungdommer ble undersøkt i den pivotale fase 3 ADVOCATE-studien, to i avakopangruppen og én i komparatorgruppen. Den ene ungdommen i avakopangruppen avbrøt behandlingen på grunn av forverret vaskulitt i nyrene. Den andre ungdomspasienten som fikk avakopan, fullførte behandlingen og oppnådde både remisjon ved uke 26 og vedvarende remisjon ved uke 52.
Ungdommen i komparatorgruppen avbrøt behandlingen på grunn av manglende bruk av prevensjon.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med avakopan i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av ANCA-assosiert vaskulitt (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ved administrering uten mat oppstår maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) for avakopan med en mediantid (t_{max}) på cirka 2 timer. Avakopan har vist en omtrentlig økning i systemisk eksponering proporsjonalt med dosen i doseområdet fra 10 til 30 mg.
Samtidig administrering av 30 mg i kapselformulering med et måltid med høyt fett- og kaloriinnhold øker plasmaeksponeringen (AUC) av avakopan med cirka 72 % og forsinker t_{max} med cirka 3 timer. Dette påvirker imidlertid ikke C_{max}.

Distribusjon

Den reversible plasmaproteinbindingen (f.eks. til albumin og α1-syreglykoprotein) av avakopan og metabolitt M1 er større enn 99,9 %. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet er høyt (Vz/F 3 000–11 000 l), noe som tyder på en bred vevsdistribusjon av virkestoffet.

Biotransformasjon

Avakopan elimineres hovedsakelig gjennom fase 1-metabolisme. Etter oral administrering av radiomerket avakopan blir størstedelen av det virkestoffrelaterte materialet gjenfunnet i avføring i form av fase I-metabolitter. Én overordnet sirkulerende metabolitt (M1), et monohydroksylert produkt av avakopan, var til stede ved ~12 % av det totale virkestoffrelaterte materialet i plasma. Denne metabolitten utgjør 30 til 50 % av den overordnede eksponeringen og har omtrent samme aktivitet som avakopan på C5aR1. Cytokrom P450 (CYP) 3A4 er det viktigste enzymet som er ansvarlig for clearance av avakopan og for dannelse og clearance av metabolitten M1.

Avakopan er en svak hemmer av CYP3A4 og CYP2C9, og dette er indikert av en beskjeden økning i AUC for virkestoffsubstratene midazolam (1,81 ganger) og celekoksib (1,15 ganger).

In vitro er ikke avakopan en hemmer eller induktor for andre CYP-enzymer.

Avakopan viste ubetydelig til svak hemming av vanlige transportører *in vitro*. Derfor er klinisk relevante interaksjoner usannsynlig når avakopan administreres sammen med stoffer som er substrater eller hemmere av disse transportørene.

Eliminasjon

Basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse er tilsynelatende total kroppsclearance (CL/F) av avakopan 16,3 l/t (95 % KI: 13,1–21,1 l/t). Median terminal eliminasjonshalveringstid er 510 timer (21 dager) basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse. Når behandling med avakopan stoppes etter at steady state er oppnådd, er det forventet at den resterende plasmakonsentrasjonen av avokopan blir redusert til ~20 %, < 10 % og < 5 % av steady state maksimal konsentrasjon hhv. ca. 4 uker, 7 uker og 10 uker etter siste dose.

Etter oral administrering av radiomerket avakopan ble ca. 77 % og 10 % av radioaktiviteten gjenfunnet i henholdsvis avføring og urin, og 7 % og < 0,1 % av den radioaktive dosen ble gjenfunnet som uendret avakopan i henholdsvis avføring og urin. Disse resultatene indikerer at den vanligste veien for clearance av avokopan er metabolisme etterfulgt av biliær utskillelse av metabolittene i avføring, og at direkte utskillelse av avakopan i urin eller avføring via gallen er ubetydelig.

Spesielle populasjoner

Eldre

Farmakokinetisk populasjonsanalyse fant ingen signifikant effekt av alder (blant voksne) når det gjaldt plasmaeksponeringen av avakopan. Det var imidlertid begrensede farmakokinetiske data for pasienter over 75 år i kliniske studier. Dosejustering er ikke nødvendig for eldre pasienter (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

De farmakokinetiske egenskapene til avakopan er undersøkt hos 16 personer med lett (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Pugh klasse B) nedsatt leverfunksjon. Sammenlignet med normale kontroller ble det ikke observert noen farmakologisk relevante forskjeller i eksponering (gjennomsnittlig ratio på C_{max} og AUC ≤ 1,3) for avakopan eller den viktigste metabolitten M1, og derfor er det ikke nødvendig med dosejustering (se pkt. 4.2).

Avakopan er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse er plasmaeksponeringen av avakopan lik mellom pasienter med nedsatt nyrefunksjon og friske personer. Derfor kreves det ingen dosejustering basert på nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Avakopan er ikke undersøkt hos pasienter med ANCA-assosiert vaskulitt med en eGFR under 15 ml/min/1,73 m², som får dialyse, har behov for dialyse eller plasmautveksling.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

Fertilitet og tidlig fosterutvikling

Avakopan ga ingen effekter på reproduksjonsevne (fertilitet) hos hanner eller hunner eller tidlig utvikling hos hamstre ved orale doser tilsvarende opptil 6,8 ganger klinisk AUC.

Fosterutvikling

Avakopan var ikke teratogent når det ble gitt i orale doser til hamstre og kaniner. Hos hamstre ble det observert en økt forekomst av skjelettvariasjoner (kort torakolumbalt overflødig ribbein) ved eksponering tilsvarende 5,3 ganger klinisk AUC. Hos kaniner forårsaket avakopan toksisitet hos mor (kliniske bivirkningssignaler og abort), men ingen fostertoksisitet ved 0,6 ganger klinisk AUC.

Utvikling før og etter fødsel

Avakopan ga ingen bivirkninger hos hunnavkom når det ble gitt til hamstre med en eksponering på opptil 6,3 ganger klinisk AUC under drektighet og via amming frem til avvenning. Hos hanner var det en svak forsinkelse av preputial separasjon ved en AUC 3,7 ganger høyere enn klinisk AUC. Disse isolerte funnene ble ansett å være av liten toksikologisk signifikans og var ikke forbundet med nedsatt reproduksjonsevne.
En analyse av avakopan i plasma hos den ammende moren og plasma hos diende avkom viste forekomst av avakopan, noe som tyder på at avakopan sannsynligvis blir utskilt i melk av ammende hamstre.

Karsinogenitet

Karsinogeniteten til avakopan ble evaluert i en 2-årig studie på både rotter og hamstre.
Hos hannrotter ble det registrert en noe økt forekomst av thyroide C-celleadenomer hos rotter som ble behandlet med avakopan. Denne økningen var ikke statistisk signifikant, og forekomsten var innenfor det historiske kontrollområdet. Avakopan var ikke karsinogent hos hamstre, den farmakologisk relevante arten.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold

Makrogolglyserolhydroksystearat
Makrogol (4000)

Kapselskall

Gelatin
Rødt jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)
Titandioksid (E171)
Polysorbat 80

Trykkfarge

Svart jernoksid (E172)
Skjellakk
Kaliumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flaske av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med barnesikker lukkemekanisme og induksjonsforsegling.
Pakningsstørrelser med 30 eller 180 harde kapsler eller flerpakning med 540 harde kapsler (3 pakker med 180).
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. januar 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) https://www.ema.europa.eu.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE – PAKKER MED 30 OG 180 KAPSLER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tavneos 10 mg harde kapsler
avakopan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 10 mg avakopan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder makrogolglyserolhydroksystearat
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

180 harde kapsler.
30 harde kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kapsler må svelges hele og inntas i forbindelse med et måltid.
Skal ikke knuses, tygges eller åpnes.
Les pakningsvedlegget før bruk.

'QR code to be included' + www.tavneos-patient.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Tavneos

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

INDRE ESKEDEL AV EN FLERPAKNING (UTEN BLUEBOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tavneos 10 mg harde kapsler
avakopan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 10 mg avakopan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder makrogolglyserolhydroksystearat
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

180 harde kapsler.
Komponent i en flerpakning. Kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kapsler må svelges hele og inntas i forbindelse med et måltid.
Skal ikke knuses, tygges eller åpnes.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1605/003 – 540 harde kapsler (3 pakker med 180)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Tavneos

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE (FLERPAKNING) – 540 (3 PAKKER MED 180) HARDE KAPSLER (MED BLUEBOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tavneos 10 mg harde kapsler
avakopan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 10 mg avakopan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder makrogolglyserolhydroksystearat
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Harde kapsler.
Flerpakning: 540 (3 pakninger med 180) harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kapsler må svelges hele og inntas i forbindelse med et måltid.
Skal ikke knuses, tygges eller åpnes.
Les pakningsvedlegget før bruk.

'QR code to be included' + www.tavneos-patient.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1605/003 – 540 harde kapsler (3 pakker med 180)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Tavneos

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tavneos 10 mg harde kapsler
avakopan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 10 mg avakopan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder makrogolglyserolhydroksystearat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

180 harde kapsler.
30 harde kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kapsler må svelges hele og inntas i forbindelse med et måltid.
Skal ikke knuses, tygges eller åpnes.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Tavneos 10 mg harde kapsler
avakopan

▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tavneos er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tavneos
3. Hvordan du bruker Tavneos
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tavneos
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tavneos er og hva det brukes mot

Hva er Tavneos?

Tavneos inneholder virkestoffet avakopan, som binder seg til et spesifikt protein i kroppen som kalles komplement 5a-reseptor.

Hva brukes Tavneos mot?

Tavneos brukes til å behandle voksne med en gradvis forverrende sykdom forårsaket av betennelse i små blodkar, kalt granulomatose med polyangiitt (GPA) og mikroskopisk polyangiitt (MPA):
- **granulomatose med polyangiitt** påvirker hovedsakelig små blodkar og vev i nyrene, lungene, halsen, nesen og bihulene, men kan også påvirke andre organer. Pasienter utvikler små knuter (granulomer) i og rundt blodårene, som dannes ved vevsskade forårsaket av betennelse.
- **mikroskopisk polyangiitt** påvirker de små blodkarene. Sykdommen påvirker ofte nyrene, men kan også påvirke andre organer.

Komplement 5a-reseptoren er en viktig faktor ved stimulering av betennelse. Dette legemidlet bindes til reseptoren og hindrer den i å fungere, og på den måten reduseres betennelsen i blodkarene som kjennetegner disse sykdommene.

Tavneos kan brukes sammen med andre behandlinger foreskrevet av legen din.

2. Hva du må vite før du bruker Tavneos

Bruk ikke Tavneos

- dersom du er allergisk overfor avakopan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Tavneos og under behandlingen hvis du har eller har hatt:
- symptomer på en leverskade, som kvalme eller oppkast, tretthet, tap av appetitt, gulning av huden eller øynene, mørk urin, kløe, smerter i øvre del av magen, økt totalnivå av bilirubin, den gule substansen som dannes ved nedbrytning av blodets pigment, eller økt nivå av leverenzymer, f.eks. transaminaser
- en infeksjon, uventet bloduttredelse eller blødning (dette er to vanlige tegn på benmargssvikt)
- hepatitt B, hepatitt C, HIV-infeksjon eller tuberkulose
- en hjertesykdom, som hjerteinfarkt, hjertesvikt, betennelse i blodkarene i hjertet
- noen form for kreft.

Tavneos anbefales ikke hos pasienter med
- en aktiv leversykdom
- en aktiv, alvorlig infeksjon.

Legen din vil ta blodprøver før og om nødvendig under behandlingen for å undersøke:
- eventuelle problemer med leveren (ved å måle leverenzymer og total bilirubin i blodet)
- hvor utsatt du er for å få infeksjoner (ved å måle antall hvite blodceller)

Legen din vil avgjøre om behandlingen skal stoppes midlertidig eller permanent.

Legen din vil også følge med på tegn og symptomer på en infeksjon som kalles *Neisseria meningitidis*. Dette er anbefalt for voksne pasienter med GPA eller MPA.

Det anbefales at du får behandling som forebygger lungeinfeksjon med *Pnenocystis jirovecii* under behandling med Tavneos.

Det anbefales at du får vaksinasjoner før behandling med Tavneos eller når det ikke er noen aktiv sykdom (granulomatose med polyangiitt eller mikroskopisk polyangiitt).

Alvorlige og ofte smertefulle hevelser under huden, hovedsakelig i ansiktet, er rapportert under behandling med Tavneos. Hvis dette påvirker svelget, kan det bli vanskelig å puste. Hvis det oppstår hevelser i ansiktet, leppene, tungen eller halsen, eller hvis du får pustevansker, må du stoppe behandlingen og oppsøke lege umiddelbart.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn under 18 år da det ikke finnes nok dokumentasjon til å avgjøre om dette legemidlet er sikkert og effektivt for denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Tavneos

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er spesielt viktig å snakke med legen hvis du bruker noen av de følgende legemidlene:
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin: legemidler til behandling av epilepsi og andre lidelser
- enzalutamid, mitotan: legemidler for behandling av kreft
- rifampicin: et legemiddel til behandling av tuberkulose og enkelte andre infeksjoner
- johannesurt: et naturlegemiddel mot lett depresjon.

Hvis det ikke er mulig å unngå kortvarig bruk av noen av disse legemidlene under behandling med Tavneos, kan det hende legen vil sjekke tilstanden din regelmessig for å sjekke hvor godt Tavneos virker.

Tavneos kan påvirke eller bli påvirket av følgende legemidler:
- alfentanil: et smertestillende middel som brukes under operasjoner med anestesi
- boceprevir, telaprevir: legemidler til behandling av hepatitt C
- bosentan: et legemiddel til behandling av høyt blodtrykk i lungene og sår på fingre og tær, kalt sklerodermi
- klaritromycin, telitromycin: antibiotika til behandling av bakterieinfeksjoner
- konivaptan: et legemiddel til behandling av lave natriumverdier i blodet
- ciklosporin: et legemiddel for å undertrykke immunforsvaret og forhindre avstøtning av transplantat, behandle alvorlige hudsykdommer og alvorlig øye- eller leddbetennelse
- dabigatran: et blodfortynnende legemiddel
- dihydroergotamin, ergotamin: legemidler for behandling av migrene
- fentanyl: et sterkt smertestillende legemiddel
- indinavir, efavirenz, etravirin, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir: legemidler til behandling av HIV-infeksjoner
- itrakonazol, posakonazol, vorikonazol: legemidler til behandling av soppinfeksjoner
- ketokonazol: et legemiddel til behandling av symptomer forårsaket av kroppens overdrevne produksjon av kortisol, kalt Cushings syndrom
- mibefradil: et legemiddel til behandling av ujevn hjerterytme og høyt blodtrykk
- modafinil: et legemiddel til behandling av en ekstrem tendens til å sovne
- nefazodon: et legemiddel til behandling av depresjon
- sirolimus, takrolimus: legemidler for å undertrykke immunforsvaret og forhindre avstøtning av transplantat.

Inntak av Tavneos sammen med mat og drikke

Unngå grapefrukt og grapefruktjuice ved behandling med Tavneos, da disse kan påvirke effekten av legemidlet.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- **Graviditet**
  Dette legemidlet er ikke anbefalt under graviditet eller for fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.
- **Amming**
  Det er ukjent om avakopan blir skilt ut i morsmelk. En risiko for babyen kan ikke utelukkes. Legen din vil hjelpe deg med å bestemme om du skal stoppe behandlingen med Tavneos eller slutte å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Det anses som usannsynlig at Tavneos vil påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Tavneos inneholder makrogolglyserolhydroksystearat

Dette kan føre til magesmerter og diaré.

3. Hvordan du bruker Tavneos

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er **3 kapsler om morgenen og 3 kapsler om kvelden**.

Administrasjonsmåte

Svelg kapslene hele sammen med ett glass vann. Kapslene **skal ikke** knuses, tygges eller åpnes. Ta kapslene sammen med et måltid, 3 kapsler om morgenen og 3 kapsler om kvelden.

Dersom du tar for mye av Tavneos

Kontakt lege umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Tavneos

Hvis det er **mer enn 3 timer igjen** til neste planlagte dose, skal du ta den glemte dosen så snart som mulig og deretter ta neste dose til riktig tid.

Hvis det er mindre enn **3 timer** til neste dose, skal du ikke ta den glemte dosen. Bare ta neste dose til vanlig tid.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Tavneos

Stopp behandlingen og oppsøk lege umiddelbart hvis det oppstår hevelser i ansiktet, leppene, tungen eller halsen, eller du får pustevansker. I andre situasjoner skal du ikke slutte å ta dette legemidlet før du har snakket med legen din.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Ta kontakt med legen umiddelbart hvis følgende alvorlige bivirkninger oppstår:
Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)
- blodprøve viser forhøyet nivå av
  - leverenzymer (et tegn på leverproblemer)
  - bilirubin: en gul substans som dannes ved nedbrytning av blodets pigment.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)
- lungebetennelse (symptomer kan være pipende pust, pustevansker eller brystsmerter).

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)
- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker hevelse under huden, hovedsakelig i ansiktet, samt pustevansker (angioødem).

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
- alvorlig leverskade og gallegangskade (symptomer kan være kvalme eller oppkast, tretthet, tap av appetitt, gulning av huden eller øynene, mørk urin, kløe eller smerter i øvre del av magen). (Se avsnitt 2.)

Andre bivirkninger kan forekomme med følgende frekvenser:
Svært vanlige
- infeksjon i øvre luftveier
- sår og betent hals og nese
- hodepine
- kvalme
- diaré
- oppkast
- redusert antall hvite blodceller (ses på blodprøve).

Vanlige
- betennelse i slimhinnene i nesen som forårsaker nysing, kløe, rennende og tett nese
- urinveisinfeksjon
- betennelse i bihuler og bronkier
- betennelse i slimhinnene i magesekk og tarm
- infeksjon i nedre luftveier
- cellulitt
- helvetesild
- influensa
- infeksjon med candidasopp eller herpes i munnen
- mellomørebetennelse
- redusert antall hvite blodceller som kalles nøytrofile granulocytter (symptomer kan være infeksjoner, feber eller at det er vondt å svelge)
- smerter i øvre del av magen
- økt nivå av kreatinfosfokinaseenzym (symptomene kan være brystsmerter, forvirring, muskelsmerter, plutselig svakhetsfølelse eller nummenhet i kroppen).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tavneos

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og flasken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tavneos

- Virkestoff er avakopan.
  Hver harde kapsel inneholder 10 mg avakopan.
- Andre innholdsstoffer er:
  – makrogolglyserolhydroksystearat
  – makrogol (4000)
  – gelatin
  – polysorbat 80
  – rødt jernoksid (E172), gult jernoksid (E172), svart jernoksid (E172)
  – titandioksid (E171)
  – skjellakk
  – kaliumhydroksid.

Hvordan Tavneos ser ut og innholdet i pakningen

Tavneos hard kapsel består av en gul hoveddel og lys oransje kapselhette preget med «CCX168» i svart.
Kapslene er 22 mm lange og har en diameter på 8 mm.
Kapslene er pakket i plastflasker med en barnesikker lukking.

Tavneos leveres i
- pakninger med 30 harde kapsler eller
- pakninger med 180 harde kapsler eller
- flerpakninger med 540 harde kapsler (3 enkeltpakninger med 180 harde kapsler).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): https://www.ema.europa.eu. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er også tilgjengelig på nettstedet: https://www.tavneos-patient.eu.

Vedlegg IV

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene(e) (PSUR) for avakopan har PRAC kommet fram til følgende konklusjoner:

Med henblikk på tilgjengelige data om legemiddelindusert leverskade og *vanishing bile duct-syndrom* (VBDS) fra spontane rapporter og litteratur, inkludert 8 kasus med DILI med en kompatibel tid til debut (TTO) (< 90 dager) og en positiv dechallenge, minst 12 alvorlige kasus med forhøyede leverenzymverdier som tyder på DILI grad 3 eller 4 med en kompatibel TTO, og 3 kasus med VBDS bekreftet med biopsi med en kompatibel TTO (< 60 dager), anser PRAC at en årsakssammenheng mellom avakopan og DILI og mellom avakopan og VBDS i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte at produktinformasjonen til legemidler som inneholder avakopan per EURD-listen, skal endres tilsvarende.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for avakopan mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder avakopan er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).