VIFOR PHARMA

Tavneos 10 mg Hartkapseln

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tavneos 10 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 10 mg Avacopan.

Sonstige Bestandteil mit bekannter Wirkung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Kapseln mit gelbem Unterteil und Oberteil in Hellorange mit dem Aufdruck „CCX168“ in schwarzer Tinte.
Eine Kapsel hat eine Länge von 22 mm und einen Durchmesser von 8 mm (Größe 0).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte durch Ärzte mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von GPA oder MPA eingeleitet und überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

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

Tavneos sollte in Kombination mit einer Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapie wie folgt eingenommen werden:
- Rituximab als 4 wöchentlich intravenös angewendete Dosen oder,
- Intravenös oder oral angewendetes Cyclophosphamid über 13 oder 14 Wochen, gefolgt von oralem Azathioprin oder Mycophenolatmofetil und,
- Glukokortikoide wie klinisch indiziert.

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

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

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

Dosismanagement
Die Behandlung muss klinisch neu beurteilt und vorübergehend unterbrochen werden wenn:
- der Alanin-Aminotransferase (ALT)- oder Aspartat-Aminotransferase (AST)-Spiegel über dem 3-Fachen des oberen Normwerts (ULN) liegt.

Die Behandlung muss vorübergehend unterbrochen werden, wenn:
- ALT oder AST > 5 × ULN,
- der Patient eine Leukopenie (Leukozytenzahl < 2 × 10^9/l), Neutropenie (Neutrophile < 1 × 10^9/l) oder Lymphopenie (Lymphozyten < 0,2 × 10^9/l) entwickelt,
- der Patient eine aktive, schwerwiegende Infektion hat (d. h., wenn eine stationäre Aufnahme oder eine längere Hospitalisierung erforderlich ist).

Die Behandlung kann wiederaufgenommen werden:
- nach Normalisierung der Werte und auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung.

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

Ein dauerhafter Behandlungsabbruch ist in Erwägung zu ziehen, wenn:
- ALT oder AST > 8 × ULN,
- ALT oder AST länger als 2 Wochen > 5 × ULN,
- ALT oder AST > 3 × ULN und Gesamtbilirubin > 2 × ULN oder International Normalized Ratio (INR) > 1.5,
- ALT oder AST > 3 × ULN mit Auftreten von Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder Druckschmerzen im rechten oberen Quadranten, Fieber, Ausschlag und/oder Eosinophilie (> 5 %),
- ein Zusammenhang zwischen Avacopan und Leberfunktionsstörung ist erwiesen.

Spezielle Patientengruppen

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

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

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

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

Avacopan wurde nicht untersucht bei Patienten mit anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA)-assoziierter Vaskulitis mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) unter 15 ml/min/1,73 m^2, die dialysepflichtig sind, eine Dialyse oder eine Plasmaaustausch-Behandlung benötigen.

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

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

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist zum Einnehmen vorgesehen.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lebertoxizität

Es wurden schwerwiegende unerwünschte Wirkungen in Form erhöhter Lebertransaminasewerte mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins bei Patienten beobachtet, die Avacopan in Kombination mit Cyclophosphamid (gefolgt von Azathioprin oder Mycophenolat) oder Rituximab, und Trimethoprim und Sulfamethoxazol erhielten. Bei der Anwendung nach der Marktzulassung wurde von arzneimittelbedingten Leberschäden und dem *Vanishing-bile-duct-Syndrom* (VBDS), einschließlich von Fällen mit tödlichem Ausgang, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

Die Lebertransaminase- und Gesamtbilirubin-Spiegel der Patienten müssen nach Beginn der Therapie in den ersten 6 Monaten der Behandlung mindestens alle 4 Wochen und anschließend, wie klinisch indiziert, überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Blut und Immunsystem

Die Leukozytenzahl muss vor Beginn der Therapie bestimmt werden und die Patienten müssen wie klinisch indiziert und im Rahmen der routinemäßigen Nachbeobachtung der

Grunderkrankung des Patienten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

Schwerwiegende Infektionen

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

Patienten müssen auf schwerwiegende Infektionen untersucht werden.

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

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

Pneumocystis jirovecii-Pneumonie-Prophylaxe

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

Immunisierung

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen nach einer Avacopan-Therapie wurde nicht untersucht.
Impfungen sind vorzugsweise vor Einleitung der Avacopan-Therapie oder während einer Ruhephase der Erkrankung durchzuführen.

Angioödem

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

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

Bei Vorliegen eines Angioödems muss Avacopan abgesetzt werden.

Wechselwirkung mit starken CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von starken Induktoren des Enzyms CYP3A4 (z. B. Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut) mit Avacopan ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).
Patienten, bei denen eine langzeitige Anwendung dieser Arzneimittel vorgesehen ist, dürfen nicht mit Avacopan behandelt werden.
Sollte sich die gleichzeitige kurzzeitige Anwendung bei einem Patienten, der bereits Avacopan erhält, nicht vermeiden lassen, muss der Patient auf das erneute Auftreten der Krankheitsaktivität engmaschig überwacht werden.

Herzerkrankungen

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

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

Maligne Erkrankungen

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

Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.)

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Wirkung starker CYP3A4-Induktoren auf Avacopan

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

Wirkung mäßiger CYP3A4-Induktoren auf Avacopan

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

Wirkung starker CYP3A4-Inhibitoren auf Avacopan

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

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

Wirkung von Avacopan auf andere Arzneimittel

Avacopan ist *in vivo* ein mäßiger CYP3A4-Inhibitor und kann die Plasmakonzentrationen gleichzeitig angewendeter Arzneimittel, die CYP3A4-Substrate sind (z. B. Alfentanil, Ciclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, Sirolimus und Tacrolimus), erhöhen. Patienten müssen gemäß den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel behandelt werden. Dosisreduktionen oder Überwachung auf unerwünschte Ereignisse können erforderlich sein.

In einer klinischen Studie erhöhte die gleichzeitige Anwendung von Avacopan und Simvastatin, einem empfindlichen CYP3A4-Substrat, die systemische Gesamtexposition (AUC) zu Simvastatin um das 3,5-Fache und die C_{max} um das 3,2-Fache. Informationen zu angemessenen Dosisanpassungen finden Sie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Simvastatin.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren: Übelkeit (23,5 %), Kopfschmerzen (20,5 %), erniedrigte Leukozytenzahl (18,7 %), Infektion der oberen Atemwege (14,5 %), Diarrhö (15,1 %), Erbrechen (15,1 %) und Nasopharyngitis (15,1 %).
Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren: anomale Leberfunktion (5,4 %) und Pneumonie (4,8 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen, die im Rahmen der pivotalen Phase-3-Studie bei Patienten mit ANCA-assoziierter Vaskulitis unter Avacopan und bei der Anwendung nach Marktzulassung beobachtet wurden, nach Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeit angegeben.
Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Lebertoxizität
In der pivotalen Phase-3-Studie mit 330 behandelten Patienten wurde bei 13,3 % der Patienten in der Avacopan-Gruppe und bei 11,6 % der Patienten der Prednison-Gruppe über einen erhöhten Leberfunktionstest (LFT) berichtet.
Zu den Fällen von erhöhten LFT, die in der Avacopan-Gruppe in der Phase-3-Studie berichtet wurden, zählten Hepatitis (1,2 %) und cholestatische Hepatitis (0,6 %), von denen bei einem Patienten sowohl Hepatitis als auch cholestatische Hepatitis diagnostiziert wurden, hepatozelluläre Schädigung (0,6 %) bei einem Patienten, bei dem eine asymptomatische Hepatitis diagnostiziert wurde, Zytolyse und anikterische Cholestase ohne hepatozelluläre Insuffizienz.

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

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

Im Zusammenhang mit der Anwendung nach Marktzulassung wurde von arzneimittelbedingten Leberschäden und vom *Vanishing-bile-duct-Syndrom* (VBDS) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege Nasopharyngitis	Pneumonie Rhinitis Harnwegsinfektion Sinusitis Bronchitis Gastroenteritis Infektion der unteren Atemwege Zellulitis Herpes zoster Influenza Orale Candidose Oraler Herpes Otitis media		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Neutropenie[1]		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts[1]	Übelkeit Diarrhö Erbrechen	Schmerzen im Oberbauch		
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte Werte in Leberfunktionstests[1,2]			Arzneimittelbedingter Leberschaden[1], *Vanishing-bile-duct-Syndrom*[1]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Angioödem[1]	
Untersuchungen	Leukozytenzahl erniedrigt[3]	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht[1]		

1 Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.
2 Alanin-Aminotransferase erhöht, Gesamtbilirubin im Blut erhöht, Leberfunktion anormal, Gamma-glutamyl-Transferase erhöht, Leberenzym erhöht, Transaminasen erhöht.
3 Einschließlich Leukopenie.

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

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

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

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

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

Spezielle Patientengruppen

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Das ADVOCATE Studiendesign ist in Abbildung 1 dargestellt.

Siehe Abbildung 1

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

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

Alle Patienten beider Gruppen erhielten eine immunsuppressive Standardtherapie mit entweder:

- Rituximab in einer Dosis von 375 mg/m² als 4 wöchentlich intravenös angewendete Dosen oder
- Intravenös angewendetes Cyclophosphamid. über 13 Wochen (15 mg/kg bis 1,2 g alle 2 bis 3 Wochen), gefolgt von täglich 1 mg/kg Azathioprin peroral mit Auftitrierung der Dosis bis auf 2 mg/kg täglich ab Woche 15 (Mycophenolatmofetil 2 g täglich war als Ersatz für Azathioprin erlaubt. Wurde Mycophenolatmofetil nicht vertragen oder war nicht verfügbar, war die Gabe von magensaftresistent beschichtetem Mycophenolat-Natrium mit einer Zieldosis von 1 440 mg/Tag erlaubt.) oder
- Cyclophosphamid peroral über 14 Wochen (2 mg/kg täglich), gefolgt von Azathioprin oder Mycophenolatmofetil/Natrium peroral ab Woche 15 (gleiches Dosierungsschema wie für das intravenös angewendete Cyclophosphamid).

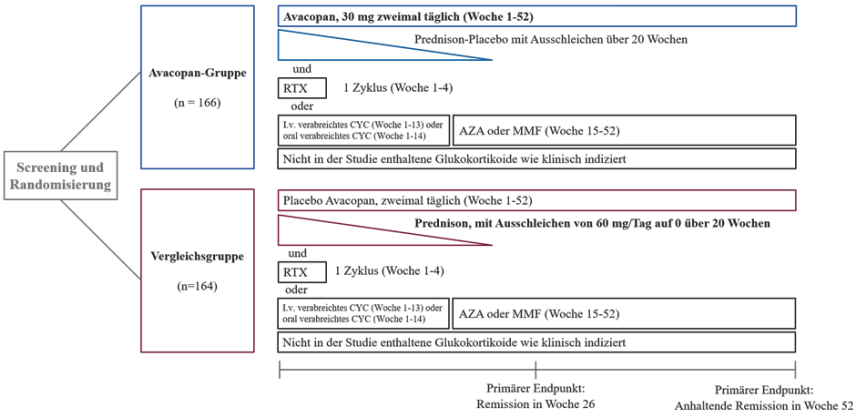
Bei der ersten Rituximab-Infusion wurden 100 mg Methylprednisolon oder ein Äquivalent vor Gabe der Rituximab-Infusion verabreicht. Eine Prämedikation mit Glukokortikoid für die zweite, dritte und vierte Rituximab-Infusion war erlaubt.
Reduktionen oder Anpassungen der Cyclophosphamid-, Azathioprin- und Mycophenolatdosen waren erlaubt, um die Standardverfahren hinsichtlich der Sicherheitsmaximierung dieser Arzneimittel einzuhalten.

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

Siehe Tabelle 2 auf Seite 5

Nicht im Rahmen der Studie angewendete Glukokortikoide mussten während der Studiendauer möglichst vermieden werden, es sei denn, die Anwendung von Glukokortikoiden war aufgrund einer Erkrankung (wie

Abbildung 1 ADVOCATE Studiendesign



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

Nebenniereninsuffizienz) unbedingt erforderlich. Patienten mit ANCA-assoziierter Vaskulitis, bei denen sich die Erkrankung während der Studie verschlechterte oder erneut auftrat, durften über einen begrenzten Behandlungszyklus mit Glukokortikoiden behandelt werden.

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

- neu diagnostizierte oder rezidivierende ANCA-assoziierte Vaskulitis
- ANCA-assoziierte Vaskulitis mit positivem Myeloperoxidase (MPO)- oder Proteinase 3 (PR3)-Nachweis
- Behandlung mit intravenös angewendetem Rituximab, intravenös angewendetem Cyclophosphamid oder Cyclophosphamid peroral

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

Siehe Tabelle 3

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

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

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

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

Die Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 4 dargestellt.

Siehe Tabelle 4

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

Siehe Tabelle 5 auf Seite 6

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

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

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

Demographische Merkmale	Avacopan (n = 166)	Vergleichspräparat (n = 164)
Alter beim Screening		
Mittelwert (SD), Jahre	61 (14,6)	61 (14,5)
Bereich, Jahre	13 – 83	15 – 88
Krankheitsstatus der ANCA-assoziierten Vaskulitis, n (%)		
Neu diagnostiziert	115 (69,3)	114 (69,5)
Rezidiv	51 (30,7)	50 (30,5)
ANCA-positiv, n (%)		
PR3	72 (43,4)	70 (42,7)
MPO	94 (56,6)	94 (57,3)
Form der ANCA-assoziierten Vaskulitis, n (%)		
Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)	91 (54,8)	90 (54,9)
Mikroskopische Polyangiitis (MPA)	75 (45,2)	74 (45,1)
BVAS-Score		
Mittelwert (SD)	16,3 (5,87)	16,2 (5,69)
eGFR		
Mittelwert (SD), ml/min/1,73 m^2	50,7 (30,96)	52,9 (32,67)
Vorherige Anwendung von Glukokortikoiden (während des Screenings)		
n (%)	125 (75,3)	135 (82,3)
Mittelwert (SD), Prednisonäquivalent-Dosis (mg)	907 (1 145,9)	978 (1 157,5)

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

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

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

KI = Konfidenzintervall

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

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

Glukokortikoid Toxizität
In der pivotalen Phase-3-Studie ADVOCATE war die mittlere Gesamtdosis des kumulierten Prednisonäquivalents von Tag 1 bis zum Behandlungsende in der Vergleichsgruppe ca. 2,3-mal höher gegenüber der Avacopan-Gruppe (3 846,9 mg gegenüber 1 675,5 mg).

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

Siehe Abbildung 2

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

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

Siehe Tabelle 6

Kinder und Jugendliche

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei Einnahme auf nüchternen Magen wird die maximale Plasmakonzentration von Avacopan (C_{max}) nach einer mittleren Zeit (t_{max}) von ca. 2 Stunden erreicht. Die Avacopan-Konzentration erhöhte sich im Dosis-

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

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

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

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

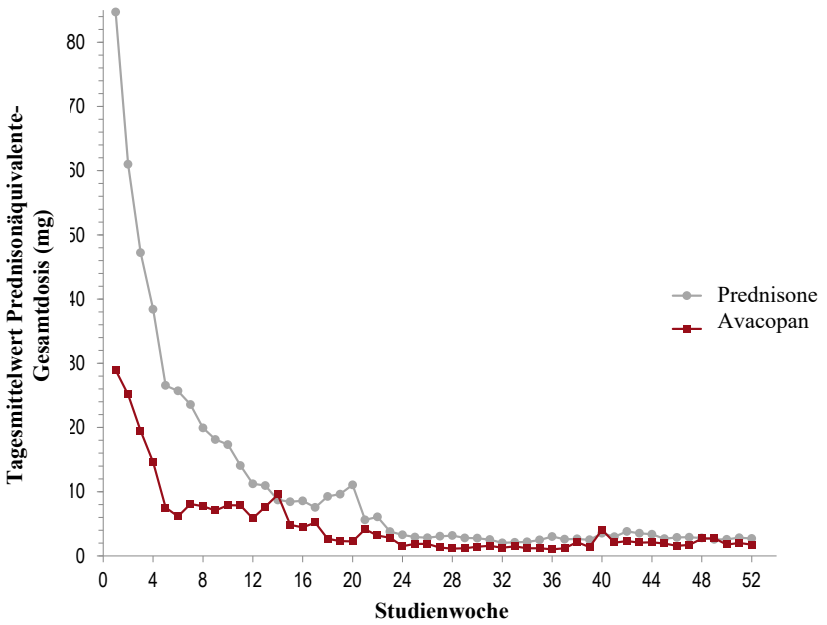


Tabelle 6: Ergebnisse des Glukokortikoid-Toxizitäts-Index (GTI) in der pivotalen Phase-3 ADVOCATE-Studie (Intent-to-Treat-Population)

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

bereich von 10 bis 30 mg ungefähr proportional zur systemischen Expositionsdosis.

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

Verteilung

Die reversible Plasmaproteinbindung (z. B. an Albumin und an Alpha-1-saures Glykoprotein) von Avacopan und des Metaboliten M1 ist größer als 99,9 %. Das scheinbare Verteilungsvolumen ist hoch (Vz/F 3 000 – 11 000 l), was auf eine umfangreiche Verteilung des Wirkstoffs im Gewebe hinweist.

Biotransformation

Avacopan wird vorwiegend über den Phase-I-Metabolismus abgebaut. Nach peroraler Gabe einer radioaktiv markierten Avacopan-Dosis wurde der größte Teil der Abbauprodukte des Wirkstoffs in Form von Phase-I-Metaboliten in den Fäzes wiedergefunden. Ein zirkulierender Hauptmetabolit (M1), ein monohydroxiliertes Abbauprodukt von Avacopan, machte ca. 12 % aller mit dem Wirkstoff in Verbindung stehenden Substanzen im Plasma aus. Dieser Metabolit ist für 30 bis 50 % der Exposition gegenüber der Muttersubstanz verantwortlich und hat ungefähr dieselbe Aktivität wie Avacopan in Bezug auf C5aR1. Die Clearance von Avacopan sowie die Bildung und Clearance des Metaboliten M1 erfolgt vorwiegend durch das Enzym Cytochrom P450 (CYP) 3A4.

Die klinische Wechselwirkung von Avacopan mit dem empfindlichen CYP3A4-Substrat Simvastatin wird in Abschnitt 4.5 beschrieben. Avacopan ist ein schwacher Inhibitor von CYP29, wie durch die mäßige Erhöhung der AUC des Testwirkstoffs Celecoxib (1,15-fach) gezeigt wird.

In vitro hemmt Avacopan keine anderen CYP-Enzyme und ist kein Induktor von CYP-Enzymen.

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

Elimination

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

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

Spezielle Patientengruppen

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

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

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

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

Avacopan wurde nicht bei Patienten mit ANCA-assoziierter Vaskulitis mit einer eGFR unter 15 ml/min/1,73 m^2 untersucht, die dialysepflichtig sind, eine Dialyse oder eine Plasmaaustausch-Behandlung benötigen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Fertilität und frühe embryofetale Entwicklung

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

Embryofetale Entwicklung

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

Prä- und postnatale Entwicklung

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

Karzinogenität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.)
Macrogol 4000

Kapselhülle

Gelatine
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H2O (E 172)
Titandioxid (E 171)
Polysorbat 80

Drucktinte

Eisen(II, III)-oxid (E 172)
Schellack
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
In der Originalflasche aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss und Induktionsversiegelung.
Packungsgrößen: 30 oder 180 Hartkapseln oder Sammelpackung mit 540 Hartkapseln (3 Packungen mit 180).
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. Januar 2022

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt