

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tavneos 10 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 10 mg авакопан (avacopan).

Помощно вещество с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 245 mg макроголглицеролов хидроксистеарат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Капсули с жълто тяло и светлооранжево капаче с надпис „CCX168“, отпечатан с черно мастило. Една капсула е с дължина 22 mm и диаметър 8 mm (размер 0).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Tavneos, в комбинация със схема на лечение с ритуксимаб или циклофосфамид, е показан за лечение на възрастни пациенти с тежка, активна грануломатоза с полиангиит (granulomatosis with polyangiitis, GPA) или микроскопски полиангиит (microscopic polyangiitis, MPA) (вж. точка 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и наблюдавано от медицински специалисти с опит в диагностиката и лечението на GPA или MPA (вж. точка 4.4).

Дозировка

Препоръчителната доза е 30 mg Tavneos (3 твърди капсули по 10 mg всяка), които се приемат перорално два пъти дневно, сутрин и вечер, с храна.

Tavneos трябва да се прилага в комбинация с ритуксимаб или циклофосфамид, както следва:

- ритуксимаб интравенозно, веднъж седмично в продължение на 4 седмици или,
- циклофосфамид интравенозно или перорално в продължение на 13 или 14 седмици, последвано от перорално азатиоприн или микофенолат мофетил и
- глюкокортикостероиди, както е клинично показано.

За информация относно дозите, съпътстващо прилаганите кортикостероиди и данните за ефикасността и безопасността на комбинациите, вижте точки 4.8 и 5.1.

Данните от клиничните проучвания са ограничени до експозиция за 52 седмици, последвани от 8 седмици на наблюдение.

Пропуснати дози

Ако пациентът пропусне доза, пропуснатата доза трябва да се приеме възможно най-скоро, освен в случаите, когато има по-малко три часа до следващата планирана доза. Ако има по-малко от три часа, пропуснатата доза не трябва да се приема.

Поведение по отношение на дозата

Трябва да се направи повторна клинична оценка на лечението и то да бъде временно спряно, ако:

- стойностите на аланин аминотрансфераза (ALT) или аспартат аминотрансфераза (AST) са над 3 пъти горната граница на нормата (ULN).

Лечението трябва да бъде временно спряно, ако:

- ALT или AST $> 5 \times \text{ULN}$,
- пациентът развива левкопения (брой на белите кръвни клетки $< 2 \times 10^9/\text{l}$) или неутропения (неутрофили $< 1 \times 10^9/\text{l}$) или лимфопения (лимфоцити $< 0,2 \times 10^9/\text{l}$),
- пациентът има активна, сериозна инфекция (т.е., изискваща хоспитализация или удължаване на хоспитализацията).

Лечението може да бъде възобновено:

- при нормализиране на стойностите и въз основа на индивидуална оценка на съотношението полза-риск.

Ако лечението бъде възобновено, чернодробните трансаминази и общият билирубин трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Трябва да се обмисли окончателно прекратяване на лечението, ако:

- ALT или AST $> 8 \times \text{ULN}$,
- ALT или AST $> 5 \times \text{ULN}$ в продължение на повече от 2 седмици,
- ALT или AST $> 3 \times \text{ULN}$ и общ билирубин $> 2 \times \text{ULN}$ или международното нормализирано съотношение (INR) $> 1,5$,
- ALT или AST $> 3 \times \text{ULN}$ с поява на умора, гадене, повръщане, болка или чувствителност в горния квадрант, треска, обрив и/или еозинофилия ($> 5\%$),
- установена е връзка между авакопан и нарушената чернодробна функция.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Авакопан не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас C по класификацията на Child-Pugh) и поради това не се препоръчва за употреба при тези популации пациенти.

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата в зависимост от бъбречната функция (вж. точка 5.2).

Авакопан не е проучван при пациенти с васкулит, свързан с антинеутрофилни цитоплазмени антитела (ANCA) с изчислена степен на гломерулна филтрация (eGFR) под 15 ml/min/1.73 m², пациенти на диализа или такива, които се нуждаят от диализа или плазмен обмен.

Тежко заболяване, проявено като алвеоларен кръвоизлив

Авакопан не е проучван при пациенти с тежко заболяване, проявено като алвеоларен кръвоизлив.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на авакопан при юноши (на възраст от 12 до 17 години) все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8 и 5.1, но препоръки за дозирането не могат да бъдат дадени. Безопасността и ефикасността на авакопан при деца под 12-годишна възраст все още не са установени. Няма налични данни.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е предназначен за перорална употреба.

Твърдите капсули трябва да се приемат с храна, да се поглъщат цели с вода и не трябва да се чупят, дъвчат или отварят.

Грейпфрутът и сокът от грейпфрут трябва да се избягват при пациенти, лекувани с авакопан (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хепатотоксичност

Повишени чернодробни трансаминази с повишен общ билирубин, като сериозни нежелани реакции, са наблюдавани при пациенти, получаващи авакопан в комбинация с циклофосфамид (последвано от азатиоприн или микофенолат) или ритуксимаб, и триметоприм и сулфаметоксазол. В постмаркетингови условия се съобщават лекарство-индуцирано чернодробно увреждане и синдром на изчезващия жлъчен канал (*vanishing bile duct syndrome*, VBDS), включително случаи с летален изход (вж. точка 4.8).

Преди започване на терапията трябва да са налице резултатите за чернодробни трансаминази и общ билирубин.

Авакопан трябва да се избягва при пациенти с признаци на чернодробно заболяване, като повишени AST, ALT, алкална фосфатаза (ALP) или общ билирубин > 3 x ULN.

При пациентите трябва да се наблюдават чернодробните трансаминази и общият билирубин поне на всеки 4 седмици след началото на терапията през първите 6 месеца от лечението и както е клинично показано след това (вж. точка 4.2).

Кръв и имунна система

Трябва да се изследва броят на белите кръвни клетки (WBC) преди началото на терапията и пациентите трябва да се наблюдават, както е клинично показано, и като част от рутинното проследяване на тяхното подлежащо заболяване (вж. точка 4.2).

Не трябва да се започва терапия с авакопан, ако броят на WBC е $< 3,5 \times 10^9/\text{л}$ или ако броят на неутрофилите е $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$, или ако броят на левкоцитите е $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$.

Пациентите, приемащи авакопан, трябва да бъдат инструктирани незабавно да съобщават за всякакви данни за инфекция, неочаквано посиняване, кръвоизливи или други прояви на костномозъчна недостатъчност.

Сериозни инфекции

Съобщавано е за сериозни инфекции при пациенти, получаващи комбинирани средства за лечение на GPA или MPA, включително авакопан в комбинация с ритуксимаб или циклофосфамид (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат оценявани за всякакъв вид сериозни инфекции.

Авакопан не е проучван при пациенти с хепатит В, хепатит С или инфекции с вируса на човешкия имунодефицитен вирус (HIV). Преди и по време на лечението пациентите трябва да уведомят своя лекар, ако са диагностицирани с туберкулоза, хепатит В, хепатит С или HIV инфекция. Трябва да се подхожда с повишено внимание при лечение на пациенти с анамнеза за туберкулоза, хепатит В, хепатит С или HIV инфекция.

Авакопан не намалява образуването на мембрано-атакуващ комплекс (C5b-9) или терминален комплементен комплекс (TCC). В клиничната програма на авакопан не са установени случаи на инфекция с *Neisseria meningitidis*. Наблюдавайте пациентите, лекувани за васкулит, свързан с ANCA, съгласно стандартната практика за клинични признаци и симптоми на инфекции с *Neisseria*.

Профилактика на пневмоцитоза

Препоръчва се профилактика на пневмоцитоза при възрастни пациенти с GPA или MPA по време на лечение с авакопан в зависимост от конкретния случай в съответствие с указанията на местната клинична практика.

Имунизация

Безопасността на имунизацията с живи ваксини, след терапия с авакопан не е проучена. Прилагайте ваксини преди започване на лечението с авакопан или по време на неактивната фаза на заболяването.

Ангиедем

При пациенти, приемащи авакопан, е съобщавано за ангиедем (вж точка 4.8).

Пациентите трябва да уведомят своя лекар, ако развият някакви симптоми като оток на лицето, устните или езика, стягане в гърлото или затруднено дишане.

Авакопан трябва да бъде спряно в случай на ангиедем.

Взаимодействие със силни индуктори на CYP3A4

Трябва да се избягва употребата на силни CYP3A4 ензимни индуктори (напр. карбамазепин, ензалутамид, митотан, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин и жълт кантарион) с авакопан (вж. точка 4.5).

Пациенти, при които се очаква да е необходимо продължително приложение на тези лекарствени продукти, не трябва да се лекуват с авакопан.

Ако не може да се избегне краткосрочното едновременно приложение при пациент, който вече използва авакопан, пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван за възобновяване на активността на заболяването.

Сърдечни нарушения

Пациенти с GPA или MPA са изложени на риск от сърдечни нарушения като инфаркт на миокарда, сърдечна недостатъчност и сърдечен васкулит.

Сърдечно нарушение е съобщавано като сериозно нежелано събитие при пациенти, лекувани с авакопан. Схема на лечение, базирана на комбинация с циклофосфамид, последвано от азатиоприн, може да доведе до повишен риск от сърдечни нарушения в сравнение със схема, базирана на комбинация с ритуксимаб.

Злокачествени заболявания

Имуномодулиращите лекарствени продукти може да повишат риска от злокачествени заболявания. Към настоящия момент клиничните данни са ограничени (вж. точка 5.1).

Съдържание на макроголглицерол хидроксистеарат

Този лекарствен продукт съдържа макроголглицерол хидроксистеарат, което може да причини стомашно разстройство и диария.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Авакопан е субстрат на CYP3A4. Едновременното приложение на индуктори или инхибитори на този ензим може да повлияе на фармакокинетиката на авакопан.

Влияние на силни индуктори на CYP3A4 върху авакопан

Едновременното приложение на авакопан с рифампицин, силен CYP3A4 ензимен индуктор, води до намаляване на площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) и максималната плазмена концентрация (C_{max}) на авакопан съответно приблизително с 93% и 79%. Тъй като това взаимодействие може да доведе до загуба на ефикасност на авакопан, използването на силни CYP3A4 ензимни индуктори (напр. карбамазепин, ензалутамид, митотан, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин и жълт кантарион) трябва да се избягва (вж. точка 4.4). Пациенти, при които се очаква да е необходимо продължително приложение на тези лекарствени продукти, не трябва да се лекуват с авакопан. Ако не може да се избегне краткосрочното едновременно приложение при пациент, който вече използва авакопан, пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван за възобновяване на активността на заболяването.

Ефект на умерени индуктори на CYP3A4 върху авакопан

Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се използват умерени индуктори на CYP3A4 (напр. бозентан, ефавиренц, етравирин и модафинил), предписани за съпътстващо лечение с авакопан, както и внимателно да се оценява съотношението полза/риск от лечението с авакопан.

Ефект на силни инхибитори на CYP3A4 върху авакопан

Едновременното приложение на авакопан с итраконазол, силен ензимен инхибитор на CYP3A4, води до увеличаване на AUC и C_{max} на авакопан съответно приблизително 2,2 пъти и 1,9 пъти. Поради това силни CYP3A4 ензимни инхибитори (напр. боцепревир, кларитромицин, кониваптан, индинавир, итраконазол, кетоназол, лопинавир/ритонавир, мибефрадил, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин и

вориконазол) трябва да се използват предпазливо при пациенти, които се лекуват с авакопан. Пациентите трябва да се наблюдават за потенциално нарастване на нежеланите реакции поради повишената експозиция на авакопан.

Грейпфрутът и сокът от грейпфрут могат да увеличат концентрацията на авакопан; поради това грейпфрутът и сокът от грейпфрут трябва да се избягват при пациенти на лечение с авакопан.

Ефект на авакопан върху други лекарствени продукти

Авакопан е умерен инхибитор на CYP3A4 *in vivo* и може да увеличи плазмената експозиция на съпътстващо прилагани лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4 (напр. алфентанил, циклоспорин, дихидроерготамин, ерготамин, фентанил, сирилимус и такролимус). Пациентите трябва да се лекуват в съответствие с кратката характеристика на продукта на съпътстващо прилаганите лекарствени продукти. Може да се наложи намаляване на дозата или проследяване на нежеланите събития.

В клинично проучване едновременното приложение на авакопан със симвастатин, чувствителен субстрат на CYP3A4, увеличава общата системна експозиция (AUC) на симвастатин 3,5 пъти и C_{max} - 3,2 пъти. Направете справка с кратката характеристика на продукта на симвастатин за подходящи корекции на дозата.

Ефект на макроглицерол хидроксистеарат върху субстрати на Р-гликопротеин (P-gp)

Клинично значим ефект на помощното вещество макроглицеролов хидроксистеарат върху чувствителни субстрати на P-gp с относително ниска бионаличност (напр. дабигатран етексилат) не може да бъде изключен. Трябва да се подхожда с внимание при използването на субстрати на P-gp с ниска бионаличност при пациенти, лекувани с авакопан.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/бременност

Липсват данни от употребата на авакопан при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Авакопан не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Наличието на авакопан в млякото на животни в период на лактация не е определяно; но авакопан е откриван в плазмата на потомството на кърмещи животни без видими последици за потомството (вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с авакопан, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на авакопан върху фертилитета при хората. Данните при животни не показват нарушение по отношение на фертилитета при мъжките и женските индивиди (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тавнеос не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Най-честите нежелани реакции са гадене (23,5%), главоболие (20,5%), намален брой бели кръвни клетки (18,7%), инфекция на горните дихателни пътища (14,5%), диария (15,1%), повръщане (15,1%) и назофарингит (15,1%).

Най-честите сериозни нежелани реакции са нарушения на чернодробната функция (5,4%) и пневмония (4,8%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани в основното проучване фаза 3 и в постмаркетингови условия при пациенти с васкулит, свързан с ANCA, лекувани с авакопан, са посочени в таблица 1 по системо-органен клас (СОК) и по честота.

Честотите се определят като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции

Системо-органен клас	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Инфекция на горните дихателни пътища, Назофарингит	Пневмония, Ринит, Инфекция на пикочните пътища, Синусит, Бронхит, Гастроентерит, Инфекция на долните дихателни пътища, Целулит, Херпес зостер, Грип, Орална кандидоза, Орален херпес, Отит на средното ухо		
Нарушения на кръвта и лимфната система		Неутропения ¹		
Нарушения на нервната система	Главоболие			
Стомашно-чревни нарушения ¹	Гадене, Диария, Повръщане	Болка в горната част на корема		
Хепатобилиарни нарушения	Повишени чернодробни функционални показатели ^{1,2}			Лекарство-индуцирано чернодробно увреждане ¹ , синдром на изчезващия жлъчен канал ¹
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Ангиедем ¹	
Изследвания	Намален брой на белите кръвни клетки ³	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта ¹		

1 Вижте раздел „Описание на избрани нежелани реакции“.

2 Повишена аланин аминотрансфераза, повишен общ билирубин в кръвта, нарушена чернодробна функция, повишена гама-глутамилтрансфераза, повишени чернодробни ензими, повишени трансаминази.

3 Включва левкопения.

Описание на избрани нежелани реакции

Хепатотоксичност

В основното проучване фаза 3, в което 330 пациенти са получавали дози от лекарство, 13,3% от пациентите в групата на авакопан и 11,6% от пациентите в групата на преднизон са имали нежеланата реакция повишени чернодробни функционални показатели.

В проучването фаза 3, в групата на авакопан се съобщават повишени чернодробни функционални показатели, включват и хепатит (1,2%), холестатичен хепатит (0,6%), от които един пациент съобщава както за хепатит, така и за холестатичен хепатит като диагноза, хепатоцелуларно увреждане (0,6%) при един пациент с диагноза асимптоматичен хепатит, цитолиза и аниктерична холестаза без хепатоцелуларна недостатъчност.

В основното проучване фаза 3 нежеланите събития хепатобилиарни нарушения са по-чести при пациентите, лекувани със схема на лечение, базирана на комбинация с циклофосфамид, последвано от азатиоприн (10,2%) в сравнение с пациентите, лекувани със схема на лечение, базирана на комбинация с ритуксимаб (3,7%).

Изпитваният лекарствен продукт е временно спрял или преустановен за постоянно поради повишени чернодробни функционални показатели при 5,4% от пациентите в групата на авакопан и при 3,0% от пациентите в групата на преднизон. Сериозни нежелани реакции при повишени чернодробни функционални показатели се съобщават при 5,4% от пациентите в групата на авакопан и при 3,7% от пациентите в групата на преднизон. Всички сериозни чернодробни събития отзвучават при прекратяването на авакопан и/или на другите потенциално хепатотоксични лекарствени продукти, включващи триметоприм и сулфаметоксазол.

В постмаркетингови условия се съобщават лекарство-индуцирано чернодробно увреждане и синдром на изчезващия жлъчен канал (VBDS) (вж. точка 4.4).

Неутропения

В основното фаза 3 проучване за неутропения се съобщава при 4 пациенти (2,4%) във всяка група на лечение.

Съобщава се за единични случаи на агранулоцитоза, по един в групата на преднизон и в групата на авакопан.

За пациента от групата на авакопан е отбелязано, че има „централна“ неутропения при биопсия на костен мозък, която отзвучава спонтанно без допълнително лечение.

Повишена креатин фосфокиназа

В основното проучване фаза 3 6 пациенти (3,6%) в групата на авакопан и 1 пациент (0,6%) в групата на преднизон имат нежеланата реакция повишена креатин фосфокиназа (СРК).

Свърхчувствителност, включително ангиоедем

В основното проучване фаза 3 2 пациенти (1,2%) в групата на авакопан имат нежеланата реакция ангиоедем. Един пациент е хоспитализиран вследствие на събитието. Авакопан е спрял временно и двете събития са отзвучали без последствия. При един от пациентите лечението с авакопан е възобновено и ангиоедем не се е появил повторно.

Стомашно-чревни нарушения

В основното проучване фаза 3 нежеланите реакции стомашно-чревни нарушения са наблюдавани при 74,6% от пациентите, лекувани с авакопан и схема на лечение, базирана на комбинация с циклофосфамид, последвано от азатиоприн, в сравнение с пациентите, лекувани със схема на лечение, базирана на комбинация с ритуксимаб (53,3%).

Специални популации

Педиатрична популация

Общо 3 юноши са проучвани в проучването фаза 3, един в групата на преднизон и двама в групата на авакопан. Липсват данни при деца под 12-годишна възраст (вж. точка 5.1).

Пациенти в старческа възраст

Профилът на безопасност за пациентите на възраст ≥ 65 години и възрастните пациенти на възраст < 65 години в клиничните проучвания е сходен.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Авакопан е проучен при здрави участници с максимална обща дневна доза 200 mg (прилагана два пъти дневно по 100 mg) в продължение на 7 дни без данни за дозолимитираща токсичност. В случай на предозиране се препоръчва пациентът да се наблюдава за признаци или симптоми на нежелани ефекти и да се осигури подходящо симптоматично лечение и поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на комплемента, АТС код: L04AJ05

Механизъм на действие

Авакопан е селективен антагонист на човешкия комплемент 5a рецептор (C5aR1 или CD88) и конкурентно инхибира взаимодействието между C5aR1 и анафилатоксин C5a. Специфичната и селективна блокада на C5aR1 от авакопан намалява проинфламаторните ефекти на C5a, които включват активиране, миграция и адхезия на неутрофилите към местата на възпаление в малките кръвоносни съдове, ретракция на ендотелните клетки в съдовете и пропускливост на съдовете.

Фармакодинамични ефекти

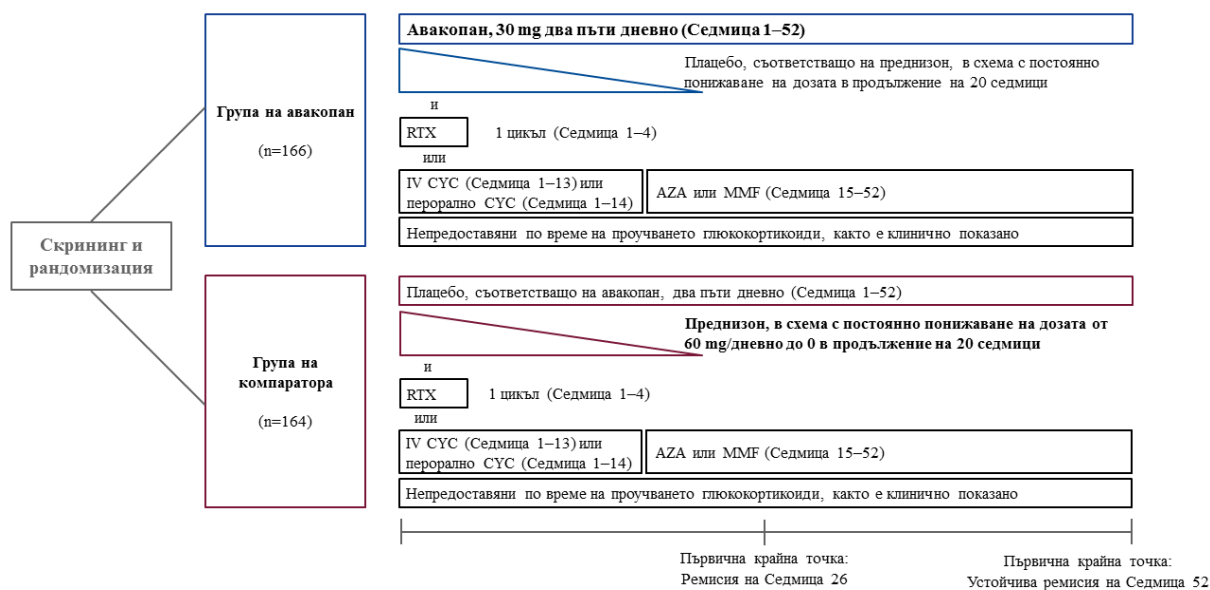
Авакопан блокира индуцираното от C5a увеличаване на CD11b (интегрин алфа М) върху неутрофилите, изолирани от хора, които получават дози авакопан. CD11b улеснява адхезията на неутрофили към повърхността на съдовия ендотел, което е една от стъпките в процеса на развитие на васкулит.

Клинична ефикасност и безопасност

Общо 330 пациенти на възраст 13 и повече години с грануломатоза с полиангиит (GPA) (54,8%) или микроскопски полиангиит (MPA) (45,2%) са лекувани с активен компаратор в рандомизирано, двойнослепо, двойнозаслепено, многоцентрово, основно проучване фаза 3 ADVOCATE в продължение на 52 седмици.

Дизайнът на проучването ADVOCATE е описан във Фигура 1.

Фигура 1 Дизайн на проучването ADVOCATE



AZA = азатиоприн; CYC = циклофосфамид; IV = интравенозно; MMF = микофенолат мофетил; RTX = ритуксимаб

Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 към една от двете групи:

- Група на авакопан (N = 166): Пациентите получават 30 mg авакопан два пъти дневно в продължение на 52 седмици плюс плацебо, съответстващо на преднизон в схема с постоянно понижаване на дозата в продължение на 20 седмици,
- Група на компаратора (N = 164): Пациентите са получавали плацебо, съответстващо на авакопан, два пъти дневно в продължение на 52 седмици плюс преднизон (в постоянно намаляваща доза от 60 mg/дневно до 0 в продължение на 20 седмици).

Всички пациенти от двете групи получават имunosупресивна терапия в една от следните стандартни схеми:

- Ритуксимаб в доза 375 mg/m² интравенозно в продължение на 4 седмици, или
- Циклофосфамид интравенозно в продължение на 13 седмици (15 mg/kg до 1,2 g на всеки 2 до 3 седмици) и след това на седмица 15 се започва прием на азатиоприн перорално по 1 mg/kg дневно с титриране до 2 mg/kg дневно (позволено е азатиоприн да се замества с микофенолат мофетил 2 g дневно. Ако микофенолат мофетил не се понася добре или не е достъпен, може да се прилага микофенолат натрий с ентérosолвентно покритие при таргетна доза 1 440 mg дневно) или
- Циклофосфамид перорално в продължение на 14 седмици (2 mg/kg дневно), последвано от азатиоприн перорално или микофенолат мофетил/натрий като се започне на седмица 15 (схемата на прилагане е същата като тази на циклофосфамид интравенозно).

При първата инфузия на ритуксимаб, преди започването на инфузията, е приложен 100 mg метилпреднизолон или негов еквивалент. Позволена е премедикация с глюкокортикони при втората, третата и четвъртата инфузия на ритуксимаб.

Намаляване или коригиране на дозата циклофосфамид, азатиоприн и микофенолат е позволено с цел да се спазят стандартните подходи за осигуряване на максимална безопасност при употребата на тези лекарствени продукти.

Използвана е следната схема с постоянно намаляване на дозата глюкокортикоид, предоставян в проучването (Таблица 2).

Таблица 2: Схема с постоянно намаляване на дозата глюкокортикоид – доза преднизон (mg на ден)

Ден от проучването	Авакопан	Компаратор	
		≥ 55 kg	< 55 kg
1 до 7	0	60	45
8 до 14	0	45	45
15 до 21	0	30	30
22 до 42	0	25	25
43 до 56	0	20	20
57 до 70	0	15	15
71 до 98	0	10	10
99 до 140	0	5	5
≥ 141	0	0	0

Употребата на глюкокортикоиди, които не са предоставяни по време проучването е избягвана до колкото е възможно, освен в случаите, когато прилагането на глюкокортикоиди е строго необходимо поради заболяване, налагащо използването им (като надбъбречна недостатъчност). Все пак, пациентите с влошаване или пристъп на васкулит, свързан с ANCA, по време на проучването, може да бъдат лекувани за кратко с курс глюкокортикоиди.

Пациентите са стратифицирани по време на рандомизиране, за да се получи баланс между групите на лечение на базата на 3 фактора:

- Новодиагностициран или рецидивирал васкулит, свързан с ANCA,
- Васкулит, свързан с ANCA, позитивен за протеиназа-3 (PR3) или миелопероксидаза (MPO),
- Приемане на ритуксимаб интравенозно, циклофосфамид интравенозно или циклофосфамид перорално.

Двете групи на лечение са добре балансирани по отношение на изходните демографски данни и изходните характеристики на заболяването на пациентите (Таблица 3).

Таблица 3: Избрани изходни характеристики в основно проучване фаза 3 ADVOCATE (ITT популация)

Демографски характеристики	Авакопан (N = 166)	Компаратор (N = 164)
Възраст по време на скрининг		
Средна (SD), години	61 (14,6)	61 (14,5)
Диапазон, години	13–83	15–88
Статус на васкулит, свързан с ANCA, n (%)		
Новодиагностициран	115 (69,3)	114 (69,5)
Рецидивирал	51 (30,7)	50 (30,5)
Позитивен статус за ANCA, n (%)		
PR3	72 (43,4)	70 (42,7)
MPO	94 (56,6)	94 (57,3)

Демографски характеристики	Авакопан (N = 166)	Компаратор (N = 164)
Вид васкулит, свързан с ANCA, n (%)		
Грануломатоза с полиангиит (GPA)	91 (54,8)	90 (54,9)
Микроскопичен полиангиит (MPA)	75 (45,2)	74 (45,1)
Скор по BVAS		
Средна (SD)	16,3 (5,87)	16,2 (5,69)
eGFR		
Средна (SD), ml/min/1,73 m ²	50,7 (30,96)	52,9 (32,67)
Преди използване на глюкокортикостероиди (по време на скрининга)		
n (%)	125 (75,3)	135 (82,3)
Средна (SD), еквивалентна на преднизон доза (mg)	907 (1 145,9)	978 (1 157,5)

ANCA = антинеутрофилни цитоплазмени автоантитела; BVAS = Бирмингамска скала за оценка на активността на васкулита; MPO = миелопероксидаза; PR3 = протеиназа-3, SD = стандартно отклонение

Целта на проучването е да се определи дали авакопан може да осигури ефективно лечение при пациенти с васкулит, свързан с ANCA, като същевременно позволява намаляване на употребата на глюкокортикостероиди без да се компрометира безопасността или ефикасността.

Първичната цел е да се оцени ефикасността на горепосочените схеми на лечение за индуциране и поддържане на ремисия при пациенти с васкулит, свързан с ANCA, въз основа на следните две първични крайни точки:

- дял на пациентите с ремисия на заболяването, дефинирана като постигане на скор 0 по Бирмингамска скала за оценка на активността на васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS), и без да се приемат глюкокортикостероиди за лечение на васкулит, свързан с ANCA, в рамките на 4 седмици преди седмица 26,
- дял на пациентите с устойчива ремисия, дефинирана като ремисия на седмица 26 без рецидив до седмица 52 и BVAS = 0, и без да се приемат глюкокортикостероиди за лечение на васкулит, свързан с ANCA, в рамките на 4 седмици преди седмица 52.

Двете първични крайни точки са тествани последователно за не по-малка ефикасност и за превъзходство, като е използвана процедура на филтриране (gatekeeping procedure), за да се запази процентът на грешки тип I на ниво 0,05.

Резултатите от това проучване са показани в Таблица 4.

Таблица 4: Ремисия на седмица 26 и устойчива ремисия на седмица 52 в основното проучване фаза 3 ADVOCATE (ITT популация)

	Авакопан N = 166 n (%)	Компаратор N = 164 n (%)	Оценка на разликата в лечението в % ^a
Ремисия на седмица 26	120 (72,3)	115 (70,1)	3,4
95% CI	64,8; 78,9	62,5; 77,0	-6,0; 12,8
Устойчива ремисия на седмица 52	109 (65,7)	90 (54,9)	12,5 ^b
95% CI	57,9; 72,8	46,9; 62,6	2,6; 22,3

CI = доверителен интервал

^a Двустранните 95% CI се изчисляват чрез коригиране за факторите на стратификация при рандомизирането.

^b p-стойности за превъзходство = 0,013 (2-странны).

Наблюдавано е съответствие по отношение на ефикасността между съответните подгрупи, т.е. пациентите с новодиагностицирано и рецидивирало заболяване, с PR3 и MPO позитивни за

ANCA, GPA и MPA, и между мъже и жени. Резултатите за ефикасност по основна терапияса представени в Таблица 5.

Таблица 5: Ремисия на седмица 26 и устойчива ремисия на седмица 52 в основното проучване фаза 3 ADVOCATE по фоново лечение (ITT популация)

	Авакопан n/N (%)	Компаратор n/N (%)	Разлика в %, 95% CI^a
Ремисия на седмица 26			
Пациенти, получаващи ритуксимаб интравенозно	83/107 (77,6)	81/107 (75,7)	1,9 (–9,5; 13,2)
Пациенти, получаващи циклофосфамид интравенозно или перорално	37/59 (62,7)	34/57 (59,6)	3,1 (–14,7; 20,8)
Устойчива ремисия на седмица 52			
Пациенти, получаващи ритуксимаб интравенозно	76/107 (71,0)	60/107 (56,1)	15,0 (2,2; 27,7)
Пациенти, получаващи циклофосфамид, интравенозно или перорално	33/59 (55,9)	30/57 (52,6)	3,3 (–14,8; 21,4)

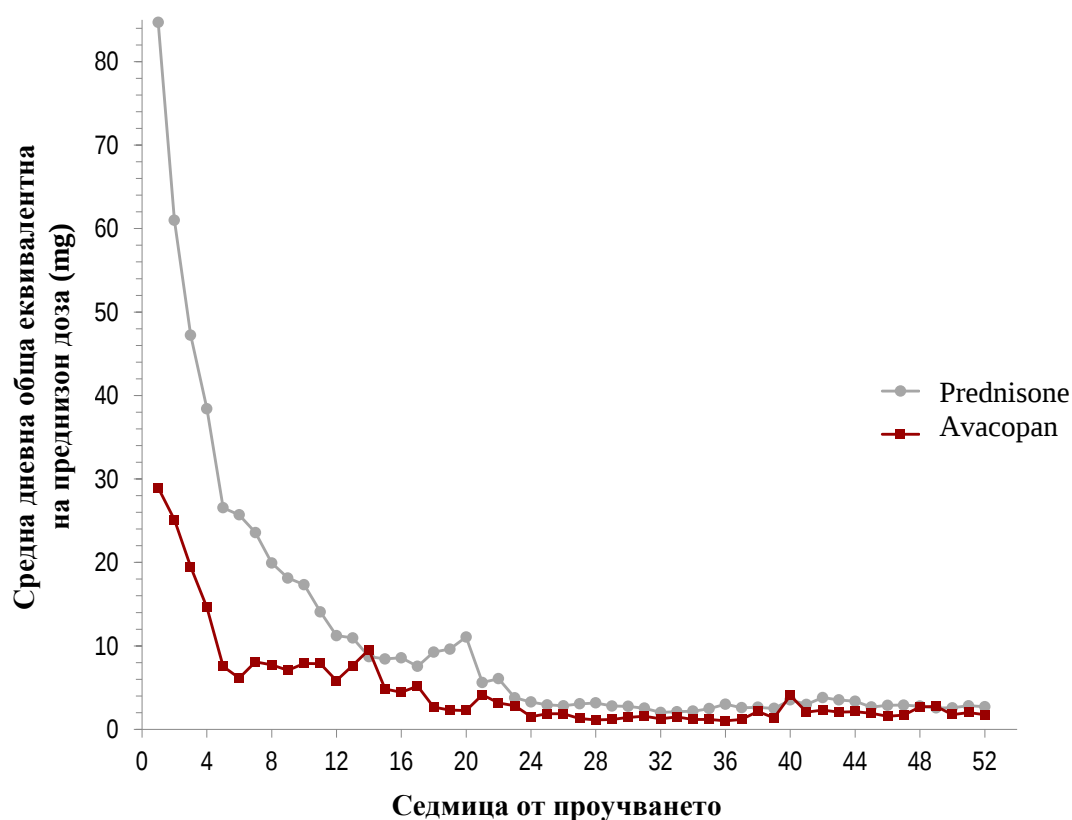
^a Двустранните 95% доверителни интервали (CI) се изчисляват за разликата в дяловете (авакопан минус компаратор) посредством метода на Wald.

Токсичност на глюкокортикоидите

В основното проучване фаза 3 ADVOCATE средната обща кумулативна доза, еквивалентна на преднизон, от ден 1 до края на лечението, е приблизително 2,3 пъти по-висока в групата на компаратора спрямо групата на авакопан (съответно 3 846,9 mg спрямо 1 675,5 mg).

От изходно ниво до седмица 26, 86,1 % от пациентите, използващи авакопан, са получавали глюкокортикоиди, които не са предоставяни в проучването. В групата на компаратора повечето от случаите на използване на глюкокортикоиди се дължи на определения в протокола курс на лечение с преднизон.

Фигура 2: Обща средна дневна доза глюкокортикоиди, еквивалентна на преднизон (в mg), за пациент по седмица от проучването по група на лечение, в проучването ADVOCATE (ITT популация)



Индексът за оценка на токсичността на глюкокортикоидите (Glucocorticoid Toxicity Index, GTI) оценява свързаната с глюкокортикоиди заболеваемост, като включва измерване на индекса на телесната маса, поносимост към глюкоза, липиди, стероидна миопатия, кожна токсичност, невропсихична токсичност и наличие на инфекция. По-високият GTI показва по-голяма токсичност. GTI включва Скала за кумулативна оценка на влошаването (Cumulative Worsening Score, CWS), която показва кумулативната токсичност с течение на времето, и Обобщения скор за подобрене (Aggregate Improvement Score, AIS), който обхваща както подобрието, така и влошаването на токсичността с течение на времето.

Двата скор за GTI (CWS и AIS) в групата на авакопан спрямо групата на компаратора са обобщени в Таблица 6. Стойностите на GTI са вторичните крайни точки в проучването и не са контролирани за множественост

Таблица 6: Резултати за индекса на токсичност на глюкокортикоидите в основното проучване фаза 3 ADVOCATE (ITT популация)

	Авакопан N = 166	Компаратор N = 164	Разлика между групите, 95% CI
Скала за кумулативна оценка на влошаването (CWS)			
Седмица 13 (средна стойност по метода на най-малките квадрати)	25,7	36,6	-11,0 (-19,7; -2,2)
Седмица 26 (средна стойност по метода на най-малките квадрати)	39,7	56,6	-16,8 (-25,6; -8,0)
Обобщен скор за подобрение (AIS)			
Седмица 13 (средна стойност по метода на най-малките квадрати)	9,9	23,2	-13,3 (-22,2; -4,4)
Седмица 26 (средна стойност по метода на най-малките квадрати)	11,2	23,4	-12,1 (-21,1; -3,2)

Педиатрична популация

Общо 3 юноши са проучвани в основното проучване фаза 3 ADVOCATE, двама в групата на авакопан и един в групата на компаратора. Един юноша в групата на авакопан прекрати лечението поради влошаване на васкулит на бъбреците. Вторият пациент в юношеска възраст, който е получавал авакопан, е завършил лечението, постигнал е както ремисия на седмица 26, така и устойчива ремисия на седмица 52.

Юношата в групата на компаратора е прекратил лечението си поради неспазване на изискването за контрацепция.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с авакопан в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на васкулит, свързан с ANCA, (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Когато се прилага без храна, медианата на времето (t_{max}) до достигане на пикови плазмени концентрации (C_{max}) е приблизително 2 часа. Авакопан показва приблизително пропорционално на дозата увеличение на системната експозиция в дозовия диапазон от 10 до 30 mg.

Едновременното приложение на 30 mg под формата на капсули с храна с високо съдържание на мазнини и калории увеличава плазмената експозиция (AUC) на авакопан с приблизително 72% и намалява t_{max} с приблизително 3 часа; C_{max} обаче не се повлиява.

Разпределение

Обратимото свързване с плазмените протеини (напр. с албумин и $\alpha 1$ -кисел гликопротеин) на авакопан и метаболит M1 е по-голямо от 99,9%. Привидният обем на разпределение е голям (V_z/F 3 000–11 000 l), което показва значително разпределение на активното вещество в тъканите.

Биотрансформация

Авакопан се елиминира основно чрез фаза I на метаболизма. След перорално приложение на радиоизотопно маркиран авакопан по-голямата част от свързаните с активното вещество съединения се възстановяват във фекалиите под формата на метаболити от фаза I. Един основен циркулиращ метаболит (M1), монохидроксилиран продукт на авакопан, присъства в ~ 12% от общо всички, свързани с активното вещество съединения в плазмата. Този метаболит

съставлява 30 до 50% от експозицията на изходното вещество и има приблизително същата активност спрямо C5aR1 както авакопан. Цитохром P450 (CYP) 3A4 е основният ензим, отговорен за клирънса на авакопан, както и за образуването и клирънса на метаболит M1.

Клиничното взаимодействие на авакопан с чувствителния субстрат на CYP3A4 симвастатин е описано в точка 4.5. Авакопан е слаб инхибитор на CYP2C9, както е видно от умереното повишаване на AUC на активното вещество, използвано за сравнение, цефекоксид (1,15 пъти).

In vitro авакопан не е инхибитор на други CYP ензими и не е индуктор на CYP ензими.

Авакопан показва пренебрежимо слабо до слабо инхибиране *in vitro* на често срещаните транспортери. Следователно клинично значимите взаимодействия са малко вероятни, когато авакопан се прилага едновременно с вещества, които са субстрати или инхибитори на тези транспортери.

Елиминиране

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ, общият привиден клирънс (CL/F) на авакопан е 16,3 l/ч. (95% CI: 13,1–21,1 l/ч). Медианата на терминалния период на полуелиминиране е 510 часа (21 дни) въз основа на популационен фармакокинетичен анализ. Когато авакопан се спира след достигане на стационарно състояние, очаква се, че остатъчната плазмена концентрация на авакопан ще намалее до ~ 20%, < 10% и < 5% от максималната концентрация в стационарно състояние, съответно след приблизително 4 седмици, 7 седмици и 10 седмици след последната доза.

След перорално приложение на радиоизотопно маркиран авакопан около 77% и 10% от радиоактивността се възстановява съответно във фекалиите и урината, а 7% и < 0,1% от радиоактивната доза се възстановява като непроменен авакопан във фекалиите и урината. Тези резултати предполагат, че основният път на изчистване на авакопан е метаболизмът, последван от жлъчна екскреция на метаболитите във фекалиите и че директната екскреция на авакопан в урината или фекалиите чрез жлъчката е незначителна.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Популационният фармакокинетичен анализ не установява значим ефект на възрастта (сред възрастните) върху плазмената експозиция на авакопан; но за пациенти на възраст над 75 години има ограничени фармакокинетични данни от клинични проучвания. Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните свойства на авакопан са изследвани при 16 пациенти с леко (клас А по класификацията на Child-Pugh) или умерено (клас В по класификацията на Child-Pugh) чернодробно увреждане. При сравнение с нормалните контроли не са наблюдавани фармакологично значими разлики в експозицията (средно съотношение на C_{max} и $AUC \leq 1,3$) на авакопан или неговия основен метаболит M1; затова не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

Авакопан не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по класификацията на Child-Pugh) (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ плазмената експозиция на авакопан е сходна между пациентите с бъбречно увреждане и здравите участници. Поради това не се налага корекция на дозата в зависимост от бъбречната функция (вж. точка 4.2).

Авакопан не е проучван при пациенти с васкулит, свързан с ANCA, с eGFR под 15 ml/min/1,73 m², пациенти на диализа или такива, които се нуждаят от диализа или плазмен обмен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенност.

Фертилитет и ранно ембрионално развитие

Авакопан няма ефект върху репродуктивната способност на мъжки или женски индивиди (фертилитет) или върху ранното развитие при хамстери при перорални дози, еквивалентни на AUC до 6,8 пъти по-голяма от клиничната.

Ембриофетално развитие

Авакопан не е тератогенен при перорално приложение при хамстери и зайци. При хамстерите е наблюдавана повишена честота на случаи на скелетни изменения (късо тораколумбално допълнително ребро) при експозиция, еквивалентна на AUC 5,3 пъти по-голяма от клиничната. При зайци авакопан проявява токсичност за майката (нежелани клинични прояви и аборти), но не проявява фетална токсичност при AUC 0,6 пъти по-голяма от клиничната.

Пренатално и постнатално развитие

Авакопан не води до нежелани ефекти върху женското потомство, когато се прилага при хамстери при експозиция, която е до 6,3 пъти по-голяма от клинична AUC по време на бременността и периода на кърмене до момента на отбиване. При мъжкото потомство е налице леко изоставане в отделянето на препуциума при AUC, която е 3,7 пъти по-голяма от клиничната. Тази изолирана находка се счита, че има малка токсикологична значимост и не е свързана с нарушения на репродуктивните способности.

Анализът на плазмените нива на авакопан при кърмещи майки и на плазмените нива при кърмените малки показва наличие на авакопан, което предполага, че той вероятно се секретира в млякото на хамстери в период на лактация.

Канцерогенност

Канцерогенният потенциал на авакопан е оценен в 2-годишно проучване както при плъхове, така и при хамстери.

При мъжки плъхове се наблюдава леко повишена честота на случаите на С-клетъчен аденом на щитовидната жлеза при третирани с авакопан плъхове; това увеличение не е статистически значимо и честотата е в рамките на историческия диапазон на контрол. Авакопан не е канцерогенен при хамстери, които са фармакологично значимият вид.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Макроголглицеролов хидроксистеарат
Макрогол (4000)

Състав на капсулата

Желатин
Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)
Титанов диоксид (E171)
Полисорбат 80

Печатно мастило

Черен железен оксид (E172)
Шеллак
Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната бутилка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца капачка, и индукционно запечатване.

Опаковки по 30 или 180 твърди капсули или мултиопаковка с 540 твърди капсули (3 опаковки по 180 капсули).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 11 Януари 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ – ОПАКОВКИ С 30 И 180 КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tavneos 10 mg твърди капсули
авакопан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 10 mg авакопан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа макроголглицеролов хидроксистеарат
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

180 твърди капсули.
30 твърди капсули.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Капсулите трябва да се поглъщат цели и да се приемат с храна.
Не чупете, не дъвчете и не отваряйте.
Преди употреба прочетете листовката.

„Да се включи QR код“ + www.tavneos-patient.eu

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1605/001 — 30 твърди капсули
EU/1/21/1605/002 — 180 твърди капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tavneos

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА МУЛТИОПАКОВКАТА (БЕЗ BLUEBOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tavneos 10 mg твърди капсули
авакопан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 10 mg авакопан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа макроголглицеролов хидроксистеарат
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

180 твърди капсули.
Част от мултиопаковка. Не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Капсулите трябва да се поглъщат цели и да се приемат с храна.
Не чупете, не дъвчете и не отваряйте.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1605/003 – 540 твърди капсули (3 опаковки по 180)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tavneos

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ (МУЛТИОПАКОВКА) - 540 (3 ОПАКОВКИ ПО 180)
ТВЪРДИ КАПСУЛИ (C BLUEBOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tavneos 10 mg твърди капсули
авакопан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 10 mg авакопан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа макроглицеролов хидроксистеарат
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули.
Мултиопакровка: 540 (3 опаковки по 180) твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Капсулите трябва да се поглъщат цели и да се приемат с храна.
Не чупете, не дъвчете и не отваряйте.
Преди употреба прочетете листовката.

„Да се включи QR код“ + www.tavneos-patient.eu

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1605/003 – 540 твърди капсули (3 опаковки по 180)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tavneos

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тавneos 10 mg твърди капсули
авакопан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 10 mg авакопан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа макроголглицеролов хидроксистеарат.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

180 твърди капсули
30 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Капсулите трябва да се поглъщат цели и да се приемат с храна.
Не чупете, не дъвчете и не отваряйте.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1605/001 — 30 твърди капсули
EU/1/21/1605/002 — 180 твърди капсули
EU/1/21/1605/003 – 540 твърди капсули (3 опаковки по 180)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за пациента

Tavneos 10 mg твърди капсули авакопан (avacopan)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tavneos и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tavneos
3. Как да приемате Tavneos
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tavneos
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tavneos и за какво се използва

Какво представлява Tavneos

Tavneos съдържа активното вещество авакопан, което се свързва към специфичен протеин в организма, наречен комплемент 5a рецептор.

За какво се използва Tavneos

Tavneos се използва за лечение на възрастни пациенти с постепенно влошаващо се заболяване, причинено от възпаление на малките кръвоносни съдове, наречено грануломатоза с полиангиит (GPA) и микроскопски полиангиит (MPA):

- **Грануломатоза с полиангиит** основно засяга малките кръвоносни съдове и тъканите в бъбреците, белите дробове, гърлото, носа и синусите, но също и други органи. При пациентите се образуват малки бучки (грануломи) във и около кръвоносните съдове, които са резултат от увреждане на тъканите от възпаление.
- **Микроскопски полиангиит** засяга малките кръвоносни съдове. Често засяга бъбреците, но може да засегне също и други органи.

Комплемент 5a рецептор има водеща роля при стимулирането на възпаление. Това лекарство се прикрепва към него и предотвратява действието му, като по този начин намалява възпалението на кръвоносните съдове, което се наблюдава при тези заболявания.

Tavneos може да се използва заедно с други лекарства, предписани от Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tavneos

Не приемайте Tavneos

- ако сте алергични към авакопан или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Tavneos и по време на лечение, ако сте имали или имате:

- симптоми за чернодробно увреждане, което се проявява с усещане за повдигане (гадене или повръщане), усещане за умора, загуба на апетит, пожълтяване на кожата или очите, тъмна урина, сърбеж, болка в горната част на корема, повишени нива на общ билирубин, продукт от разпад на пигмент в кръвта, с жълт цвят, или повишени чернодробни ензими, например трансаминази
- каквато и да е инфекция, неочаквано посиняване или кървене (това са чести признаци на костномозъчна супресия)
- инфекция с хепатит В, хепатит С, ХИВ или туберкулоза
- сърдечно заболяване, като инфаркт, сърдечна недостатъчност, възпаление на кръвоносните съдове на сърцето,
- какъвто и да е вид раково заболяване.

Tavneos не се препоръчва при пациенти с

- активно чернодробно заболяване или
- активна сериозна инфекция.

Вашият лекар ще извършва кръвни изследвания преди и, ако е необходимо, по време на лечението, за да проверява:

- за наличие на какъвто и да е проблем с Вашия черен дроб (чрез измерване на чернодробните ензими и общия билирубин в кръвта)
- за наличие на риск да получите инфекция (чрез измерване на броя на белите кръвни клетки).

Вашият лекар ще прецени дали временно да спре или да преустанови за постоянно лечението.

Вашият лекар ще Ви наблюдава също за признаци и симптоми на инфекция, причинена от *Neisseria meningitidis*. Това се препоръчва при възрастни пациенти с GPA или MPA.

Препоръчително е по време на лечението с Tavneos да Ви се провежда лечение за предотвратяване на инфекция на белия дроб с *Pneumocystis jirovecii*.

Препоръчително е ваксинациите да се прилагат преди лечение с Tavneos или когато заболяването не е активно (грануломатоза с полиангиит или микроскопски полиангиит).

По време на лечението с Tavneos е съобщавано за тежко и често болезнено подуване под кожата, главно на лицето. Ако се засегне гърлото, това може да затрудни дишането. Прекратете лечението и потърсете спешна медицинска помощ, ако се появи подуване на лицето, устните, езика или гърлото, или ако изпитвате затруднение да дишате.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца на възраст под 18 години, тъй като няма достатъчно данни за това дали това лекарство е безопасно и ефективно при тази възрастова група.

Други лекарства и Tavneos

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Важно е да кажете на Вашия лекар, особено ако приемате някое от следните лекарства:

- карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин: лекарства за лечение на епилепсия и други заболявания
- ензалутамид, митотан: лекарства за лечение на рак
- рифампицин: лекарство за лечение на туберкулоза или някои други инфекции
- жълт кантарион: билково лекарство, използвано при лека депресия

Ако краткосрочната употреба на някое от тези лекарства не може да бъде избегната по време на лечението с Tavneos, Вашият лекар редовно ще проверява Вашето състояние, за да провери колко добре действа Tavneos.

Tavneos може да повлияе или ефектът му да бъде повлиян от следните лекарства:

- алфентанил: болкоуспокояващо средство, използвано по време на операция с анестетици
- боцпревир, телапревир: лекарства за лечение на хепатит С
- бозентан: лекарство за лечение на високо кръвно налягане в белите дробове и рани по пръстите на ръцете и краката, наречени склеродермия
- кларитромицин, телитромицин: антибиотични лекарства за лечение на бактериални инфекции
- кониваптан: лекарство за лечение на ниски нива на натрий в кръвта
- циклоспорин: лекарство за потискане на имунната система и предотвратяване на отхвърляне на трансплант, лечение на тежки кожни заболявания и тежко възпаление на очите или ставите
- дабигатран: лекарство за разреждане на кръвта
- дихидроерготамин, ерготамин: лекарства за лечение на мигрена
- фентанил: силно болкоуспокояващо средство
- индинавир, ефавиренц, етравирин, лопинавир/ритонавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир: лекарства за лечение на ХИВ инфекции
- итраконазол, позаконазол, вориконазол: лекарства за лечение на гъбични инфекции
- кетоконазол: лекарство за лечение на симптоми, причинени от прекомерното производство на кортизол в организма, наречено синдром на Кушинг
- мибефрадил: лекарство за лечение на неравномерен сърдечен ритъм и високо кръвно налягане
- модафинил: лекарство за лечение на екстремна склонност към заспиване
- нефазодон: лекарства за лечение на депресия
- симвастатин: лекарство, което се използва за понижаване на нивата на общия холестерол, „лошия“ холестерол (LDL холестерол) и мастни вещества, наречени триглицериди, в кръвта
- сиrolimus, такролимус: лекарства за потискане на имунната система и предотвратяване на отхвърляне на трансплант.

Tavneos с храна и напитки

Избягвайте грейпфрут и сок от грейпфрут по време на лечението с Tavneos, тъй като те могат да повлияят на ефекта на лекарството.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Бременност

Това лекарство не се препоръчва по време на бременност или при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

- **Кърмене**

Не е известно дали авакопан преминава в кърмата. Не може да бъде изключен риск за бебето. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали да спрете лечението с Tavneos или да спрете кърменето.

Шофиране и работа с машини

Счита се, че е малко вероятно Tavneos да повлияе на Вашата способност за шофиране и работа с машини.

Tavneos съдържа макроголглицеролов хидроксистеарат

Той може да причини стомашно разстройство и диария.

3. Как да приемате Tavneos

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е **3 капсули сутрин и 3 капсули вечер**.

Начин на приложение

Поглъщайте капсулите цели с една чаша вода. **Не** чупете, не дъвчете и не отваряйте капсулите. Приемайте капсулите по време на хранене, 3 капсули сутрин и 3 капсули вечер.

Ако сте приели повече от необходимата доза Tavneos

Кажете на лекаря си незабавно.

Ако сте пропуснали да приемете Tavneos

Ако до Вашата следваща планирана доза остават **повече от 3 часа**, приемете пропуснатата доза колкото се може по-скоро и след това приемете следващата доза в точния час.

Ако до Вашата следваща доза остават **по-малко от 3 часа**, не приемайте пропуснатата доза. Просто приемете следващата доза в обичайния час.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Tavneos

Прекратете лечението и потърсете спешна медицинска помощ, ако възникне подуване на лицето, устните, езика или гърлото, или имате затруднения с дишането. При всички други ситуации не прекратявайте приема на това лекарство без да се консултирате с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако настъпят следните сериозни нежелани реакции:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- кръвно изследване, показващо повишени нива на
 - чернодробните ензими (признак за чернодробни проблеми)
 - билирубин: продукт от разпад на кръвен пигмент с жълт цвят.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- белодробно възпаление (симптомите може да бъдат хрипове, затруднено дишане или болка в гърдите).

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- тежка алергична реакция, която причинява оток под кожата, основно на лицето, и може да причини затруднения в дишането (ангиоедем).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- сериозно чернодробно увреждане и увреждане на жлъчния канал, (симптомите могат да се проявяват като усещане за повдигане (гадене или повръщане), усещане за умора, загуба на апетит, пожълтяване на кожата или очите, тъмна урина, сърбеж, болка в горната част на корема). (Вижте точка 2.)

Други нежелани реакции могат да възникнат със следните честоти:

Много чести

- инфекция на горните дихателни пътища
- болезнено и възпалено гърло и нос
- главоболие
- гадене
- диария
- повръщане
- понижен брой на белите кръвни клетки при кръвните изследвания.

Чести

- възпаление на вътрешната обвивка на носа, което причинява кихане, сърбеж, хрема и запушен нос
- инфекции на пикочните пътища
- възпаление синусите или бронхите
- възпаление на обвивката на стомаха и червата
- инфекция на долните дихателни пътища
- целулит
- херпес зостер
- грип
- гъбична инфекция с кандида или херпес на устата
- възпаление на средното ухо
- намален брой на белите кръвни клетки, наречени неутрофили (симптомите може да включват инфекции, висока температура или болезнено преглъщане)
- болка в горната част на коремната област
- повишено ниво в кръвта на ензима креатин фосфокиназа (симптомите може да включват болка в гърдите, объркване, мускулна болка, внезапна слабост или изтръпване на тялото).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Tavneos

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната бутилка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tavneos

- Активното вещество е авакопан.
Всяка твърда капсула съдържа 10 mg авакопан.
- Другите съставки са:
 - макроголглицеролов хидроксистеарат
 - макрогол (4000)
 - желатин
 - полисорбат 80
 - червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), черен железен оксид (E172)
 - титанов диоксид (E171)
 - шеллак
 - калиев хидроксид.

Как изглежда Tavneos и какво съдържа опаковката

Твърдите капсули Tavneos имат жълто тяло и светлооранжево капаче с надпис „CCX168“, отпечатан с черно мастило.

Капсулите са с дължина 22 mm и диаметър 8 mm.

Капсулите са опаковани в пластмасови бутилки със защитена от деца капачка.

Tavneos се предлага в

- опаковки, съдържащи 30 твърди капсули или
- опаковки, съдържащи 180 твърди капсули или
- мултиопаковки, съдържащи 540 твърди капсули (3 отделни опаковки по 180 твърди капсули).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с притежателя на разрешението за употреба.

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Подробна информация за това лекарство може да се намери също и на следния URL адрес: <https://www.tavneos-patient.eu>.

Приложение IV

Научни заключения и основания за промяна в условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъния доклад на PRAC относно ПАДБ за авакопан, научните заключения на PRAC са, както следва:

С оглед на наличните данни относно времето на откриване на отклонения в чернодробните функционални показатели, сериозните случаи на предизвикано от лекарство чернодробно увреждане, включително случаи с летален изход, докладвани в постмаркетингови условия, и липсата на препоръки относно честотата или интервала на проследяване на чернодробните функционални показатели в най-новите препоръки на Европейския алианс на асоциациите по ревматология (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) за лечение на васкулит, асоцииран с антинеутрофилни цитоплазмени антитела, PRAC счита, че честотата на проследяване на чернодробната функция (т.е. чернодробни трансаминази и общ билирубин) трябва да бъде допълнително уточнена в продуктовата информация. PRAC заключава, че продуктовата информация за продуктите, съдържащи авакопан, трябва да бъде съответно изменена.

След като разгледа препоръката на PRAC, CHMP с общите заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за авакопан CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи авакопан е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението за употреба.