

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tavneos 10 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 10 mg avakopaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 245 mg makrogoliglyserolihydroksistearaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Kapseli, jossa on keltainen runko-osa ja vaaleanoranssi yläosa ja johon on painettu mustalla musteella ”CCX168”.

Kapselin pituus on 22 mm ja halkaisija 8 mm (koko 0).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tavneos on tarkoitettu yhdessä rituksimabia tai syklofosfamidia sisältävän hoito-ohjelman kanssa aikuispotilaille vaikean aktiivisen granulomatoottisen polyangiitin (GPA) tai mikroskooppisen polyangiitin (MPA) hoitoon (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa vain GPA:n tai MPA:n diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri, ja hoito on toteutettava tällaisen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Suosittelun annos on 30 mg Tavneos-valmistetta (kolme 10 mg:n kovaa kapselia) suun kautta kahdesti vuorokaudessa, aamuisin ja iltaisin, ruoan kanssa.

Tavneos-valmisteen kanssa on annettava samanaikaisesti rituksimabia tai syklofosfamidia seuraavasti:

- rituksimabia laskimoon kerran viikossa 4 viikon ajan tai
- syklofosfamidia laskimoon tai suun kautta 13 tai 14 viikon ajan, minkä jälkeen atsatiopriinia tai mykofenolaattimofetiilia suun kautta ja
- glukokortikoideja kliinisen tarpeen mukaan.

Tarkemmat tiedot annoksista ja samanaikaisesta glukokortikoidihoidosta sekä tiedot lääkeyhdistelmien tehosta ja turvallisuudesta, ks. kohdat 4.8 ja 5.1.

Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot rajoittuvat 52 viikon altistukseen ja sitä seuranneeseen 8 viikon tarkkailujaksoon.

Annoksen unohtuminen

Jos potilas unohtaa ottaa annoksen, se on otettava mahdollisimman pian, paitsi jos seuraavan aikataulun mukaisen annoksen ottamiseen on alle kolme tuntia. Jos seuraavan annoksen ottamiseen on alle kolme tuntia, unohtunut annos jätetään väliin.

Hoidon muuttaminen

Hoito on arvioitava kliinisesti uudelleen ja keskeytettävä tilapäisesti, jos:

- alaniiniaminotransferaasiarvo (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT) on yli 3-kertainen viitealueen ylärajaan (ULN) nähden.

Hoito on keskeytettävä tilapäisesti, jos:

- ALAT tai ASAT on $> 5 \times \text{ULN}$
- potilaalle kehittyy leukopenia (valkosoluarvo $< 2 \times 10^9/l$), neutropenia (neutrofiiliarvo $< 1 \times 10^9/l$) tai lymfopenia (lymfosyyttiarvo $< 0,2 \times 10^9/l$)
- potilaalla on jokin aktiivinen, vakava infektio (joka vaatii sairaalahoitoa tai pitkään jatkuvaa sairaalahoitoa).

Hoitoa voidaan jatkaa:

- kun arvot ovat normalisoituneet sekä yksilöllisen hyöty-riskiarvion perusteella.

Jos hoitoa jatketaan, on maksan transaminaasiarvoja ja kokonaisbilirubiiniarvoa seurattava tiiviisti.

Hoidon lopettamista pysyvästi on harkittava, jos:

- ALAT tai ASAT on $> 8 \times \text{ULN}$
- ALAT tai ASAT on $> 5 \times \text{ULN}$ yli 2 viikon ajan
- ALAT tai ASAT on $> 3 \times \text{ULN}$ ja kokonaisbilirubiini on $> 2 \times \text{ULN}$ tai INR-arvo (international normalised ratio) on $> 1,5$
- ALAT tai ASAT on $> 3 \times \text{ULN}$ ja potilaalla esiintyy väsymystä, pahoinvointia, oksentelua, vatsan oikean yläneljänneksen kipua tai arkuutta, kuumetta, ihottumaa ja/tai eosinofiliaa ($> 5 \%$)
- avakopaanin ja maksan toimintahäiriön on vahvistettu liittyvän toisiinsa.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Avakopaania ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) sairastavilla potilailla, eikä sen käyttämistä tässä potilasryhmässä siksi suositella.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaistoiminnan perusteella (ks. kohta 5.2).

Avakopaania ei ole tutkittu neutrofiilien sytoplasmavasta-aineisiin (ANCA) liittyvää vaskuliittia sairastavilla potilailla, joiden glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) on alle 15 ml/min/1,73 m² ja jotka joko saavat dialyysihoidoa tai tarvitsevat dialyysihoidoa tai plasmanvaihtoa.

Alveolaarisena verenvuotona ilmenevä vaikea sairaus

Avakopaania ei ole tutkittu potilailla, joilla on alveolaarisena verenvuotona ilmenevä vaikea sairaus.

Pediatriset potilaat

Avakopaanin turvallisuutta ja tehoa nuorten (12–17 vuoden ikäisten) hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta. Avakopaanin turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

Kovat kapselit on otettava ruoan kanssa ja nielaistava kokonaisina veden kera, eikä niitä saa murskata, pureskella tai avata.

Avakopaanihoitoa saavien potilaiden on vältettävä greipin ja greippimehun nauttimista (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksan toimintakoearvojen suureneminen

Vakavaa maksan transaminaasi- ja kokonaisbilirubiiniarvojen suurenemista on todettu haittavaikutuksina potilailla, jotka ovat saaneet avakopaania yhdessä syklofosfamidin (ja sen jälkeen atsatiopriinin tai mykofenolaatin) tai rituksimabin sekä trimetopriimin ja sulfametoksatsolin kanssa. Maksan toimintakoearvojen suureneminen katsotaan haittavaikutukseksi (ks. kohta 4.8).

Avakopaanin määräämistä on vältettävä, jos potilaalla on merkkejä maksasairaudesta, kuten kohonnut ALAT- tai ASAT-arvo tai alkalinen fosfataasiarvo [AFOS] tai kokonaisbilirubiiniarvo $> 3 \times \text{ULN}$.

Maksan transaminaasiarvot ja kokonaisbilirubiiniarvo on tarkistettava ennen hoidon aloittamista.

Potilaiden maksan transaminaasiarvoja ja kokonaisbilirubiiniarvoa on seurattava kliinisen tarpeen mukaan ja osana potilaan perussairauden rutiiniseurantaa (ks. kohta 4.2).

Veri ja immuunijärjestelmä

Valkosoluarvo on tarkistettava ennen hoidon aloittamista ja potilaita on seurattava kliinisen tarpeen mukaan ja osana potilaan perussairauden rutiiniseurantaa (ks. kohta 4.2).

Avakopaanihoitoa ei saa aloittaa, jos valkosoluarvo on alle $3,5 \text{ E9/l}$, neutrofiiliarvo alle $1,5 \text{ E9/l}$ tai lymfosyyttiarvo alle $0,5 \text{ E9/l}$.

Avakopaanihoitoa saavia potilaita on kehoitettava ilmoittamaan välittömästi kaikista infektiioon viittaavista oireista, odottamattomista mustelmista, verenvuodoista ja kaikista muista luuytimen vajaatoiminnan merkeistä.

Vakavat infektiot

Vakavia infektioita on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet GPA:n tai MPA:n hoitoon yhdistelmä lääkitystä, kuten avakopaania yhdessä rituksimabin tai syklofosfamidin kanssa (ks. kohta 4.8).

Potilaat on arvioitava vakavien infektioiden varalta.

Avakopaania ei ole tutkittu potilailla, joilla on hepatiitti B-, hepatiitti C- tai ihmisen immuunikatovirusinfektio (HIV). Potilaiden on kerrottava lääkärille ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana diagnosoidusta tuberkuloosista tai hepatiitti B-, hepatiitti C- tai HIV-infektiosta. Noudata varovaisuutta hoitaessasi potilaita, joilla on aiemmin todettu tuberkuloosi, hepatiitti B, hepatiitti C tai HIV-infektio.

Avakopaani ei vähennä solukalvoa tuhoavan kompleksin (C5b-9) tai terminaalisen komplementtikompleksin (TCC) muodostumista. Avakopaanin kliinisen tutkimusohjelman aikana ei ole todettu yhtään *Neisseria meningitidis* -tapausta. Seuraa potilaita, jotka saavat hoitoa ANCA-vaskuliittiin, *Neisseria*-infektioiden oireiden ja löydösten varalta tavanomaisten käytäntöjen mukaisesti.

Pneumocystis jirovecii -keuhkokuumeen estohoito

Pneumocystis jirovecii -keuhkokuumeen estohoitoa suositellaan aikuisille GPA- tai MPA-potilaille avakopaanihoidon aikana tarpeen mukaan paikallisten kliinisten hoitokäytäntöjen mukaisesti.

Rokotukset

Eläviä viruksia sisältävien rokotteiden käytön turvallisuutta avakopaanihoidon jälkeen ei ole tutkittu. Anna rokotukset mieluiten ennen avakopaanihoidon aloittamista tai sairauden inaktiivisessa vaiheessa.

Angioedeema

Avakopaanihoitoa saavilla potilailla on raportoitu angioedeemaa (ks. kohta 4.8).

Potilaiden on kerrottava lääkärille kaikista angioedeemaan viittaavista oireista, joita voivat olla esimerkiksi kasvojen, huulten tai kielen turvotus, puristava tunne nielussa tai hengitysvaikeudet.

Avakopaanihoito on lopetettava, jos angioedeemaa esiintyy.

Yhteisvaikutukset voimakkaiden CYP3A4:n indusorien kanssa

Voimakkaiden CYP3A4-entsyymien indusorien (esim. karbamatsepiini, entsalutamidi, mitotaani, fenobarbitaali, fenytoiini, rifampisiini ja mäkikuisma) käyttämistä samanaikaisesti avakopaanin kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Avakopaanihoitoa ei saa antaa potilaille, joiden odotetaan tarvitsevan pitkäkestoista hoitoa näillä lääkevalmisteilla.

Jos lyhytkestoinen yhteiskäyttö on välttämätöntä potilaalla, joka käyttää jo avakopaania, potilasta on seurattava huolellisesti sairauden uudelleenaktivoitumisen varalta.

Sydänhäiriöt

GPA- ja MPA-potilailla on sydänhäiriöiden, kuten sydäninfarktin, sydämen vajaatoiminnan ja sydämen vaskuliitin riski.

Sydänhäiriöitä on raportoitu vakavina haittatapahtumina (SAE) avakopaanihoitoa saaneilla potilailla. Hoito-ohjelmaan, joka perustuu yhteiskäyttöön syklofosfamidin ja sen jälkeen atsatiopriinin kanssa,

voi liittyä suurempi sydänhäiriöiden riski kuin hoito-ohjelmaan, joka perustuu yhteiskäyttöön rituksimabin kanssa.

Maligniteetit

Immuunijärjestelmään vaikuttavat lääkevalmisteet saattavat suurentaa maligniteettien riskiä. Kliinisiä tietoja on toistaiseksi saatavana vain vähän (ks. kohta 5.1).

Makrogoliglyserolihydroksistearaatti

Tämä lääkevalmiste sisältää makrogoliglyserolihydroksistearaattia, joka saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Avakopaani on CYP3A4:n substraatti. Tämän entsyymin indusorien tai estäjien samanaikainen käyttö voi vaikuttaa avakopaanin farmakokinetiikkaan.

Voimakkaiden CYP3A4:n indusorien vaikutus avakopaaniin

Avakopaanin ja rifampisiinin (voimakas CYP3A4-entsyymin indusori) yhteiskäyttö pienensi avakopaanin pitoisuus-aikakäyrän alle jäävää aluetta (AUC) noin 93 % ja huippupitoisuutta plasmassa (C_{max}) noin 79 %. Tämä yhteisvaikutus voi heikentää avakopaanin tehoa, joten voimakkaiden CYP3A4-entsyymin indusorien (esim. karbamatsepiini, entsalutamidi, mitotaani, fenobarbitaali, fenytoiini, rifampisiin ja mäkikuisma) käyttämistä samanaikaisesti avakopaanin kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.4). Avakopaanihoitoa ei saa antaa potilaille, joiden odotetaan tarvitsevan pitkäkestoista hoitoa näillä lääkevalmisteilla. Jos lyhytkestoinen yhteiskäyttö on välttämätöntä potilaalla, joka käyttää jo avakopaania, potilasta on seurattava huolellisesti sairauden uudelleenaktivoitumisen varalta.

Kohtalaisen voimakkaiden CYP3A4:n indusorien vaikutus avakopaaniin

Noudata varovaisuutta, jos määrää kohtalaisen voimakkaita CYP3A4:n indusoreja (esim. bosentaani, efavirentsi, etraviriini ja modafiniili) käytettäväksi samanaikaisesti avakopaanin kanssa, ja arvioi avakopaanihoidon hyöty-riskisuhde huolellisesti.

Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien vaikutus avakopaaniin

Avakopaanin ja itrakonatsolin (voimakas CYP3A4-entsyymin estäjä) yhteiskäyttö suurensi avakopaanin AUC-arvon noin 2,2-kertaiseksi ja C_{max} -arvon noin 1,9-kertaiseksi. Siksi voimakkaita CYP3A4-entsyymin estäjiä (esim. bosepreviiri, klaritromysiini, konivaptaani, indinaviiri, itrakonatsoli, ketokonatsoli, lopinaviiri/ritonaviiri, mibefradiili, nefatsodoni, nelfinaviiri, posakonatsoli, ritonaviiri, sakinaviiri, telapreviiri, telitromysiini ja vorikonatsoli) on käytettävä varoen potilailla, jotka saavat avakopaanihoitoa. Avakopaanialtistuksen suurenemisen takia potilaita on seurattava haittavaikutusten lisääntymisen varalta.

Greippi ja greippimehu voivat suurentaa avakopaanin pitoisuutta, joten avakopaanihoitoa saavien potilaiden on vältettävä greipin ja greippimehun nauttimista.

Avakopaanin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Avakopaani on heikko CYP3A4:n estäjä *in vivo* ja saattaa suurentaa altistusta plasmassa samanaikaisesti käytettäville lääkevalmisteille, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja ja joiden terapeutinen leveys on kapea (esim. alfentaniili, siklosporiini, dihydroergotamiini, ergotamiini, fentanyl, sirolimuusi ja takrolimuusi). Noudata varovaisuutta, jos näitä lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti avakopaanin kanssa. Potilaita on hoidettava kyseisen terapeuttilta leveydeltään kapean lääkevalmisteen valmisteyhteenvedon mukaisesti.

Makrogoliglyserolihydroksistearaatin vaikutus herkkiin P-glykoproteiinin (P-gp) substraatteihin

Mahdollisuutta, että apuaineena käytetyllä makrogoliglyserolihydroksistearaattilla on kliinisesti merkittävä vaikutus herkkiin P-gp:n substraatteihin, joiden biologinen hyötyosuus on suhteellisen pieni (esim. dabigatranieteksilatti), ei voida poissulkea. Noudata varovaisuutta, jos käytät avakopaanihoitoa saaville potilaille P-gp:n substraatteja, joiden biologinen hyötyosuus on pieni.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Raskaus

Ei ole olemassa tietoja avakopaanin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Avakopaanin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Avakopaania ei ole mitattu imettävien eläinten maidosta, mutta sitä on havaittu imettävien eläinten jälkeläisten plasmassa ilman havaittavia vaikutuksia jälkeläisiin (ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko avakopaanihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Avakopaanin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläinkokeissa ei havaittu urosten eikä naaraiden hedelmällisyyden heikentymistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tavneos-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat pahoinvointi (23,5 %), päänsärky (20,5 %), valkosoluarvon pieneneminen (18,7 %), ylähengitystieinfektio (14,5 %), ripuli (15,1 %), oksentelu (15,1 %) ja nenänielutulehdus (15,1 %).

Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia ovat maksan toiminnan poikkeavuudet (5,4 %) ja keuhkokuume (4,8 %).

Haittavaikutustaulukko

ANCA-vaskuliittia koskeneessa vaiheen 3 avaintutkimuksessa avakopaanihoitoa saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 1 elinjärjestelmäluokan (SOC) ja yleisyyden perusteella.

Yleisyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000,$ $< 1/100$)
Infektiot	Ylähengitystieinfektio Nenänielutulehdus	Keuhkokuume Nuha Virtsatieinfektio Sinuiitti Bronkiitti Gastroenteriitti Alahengitystieinfektio Selluliitti Herpes zoster Influenssa Suun kandidiaasi Suun herpes Välikorvatulehdus	
Veri ja imukudos		Neutropenia	
Hermosto	Päänsärky		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Ripuli Oksentelu	Ylävatsakipu	
Maksa ja sappi	Maksan toimintakoearvojen suureneminen*		
Iho ja ihonalainen kudos			Angioedeema
Tutkimukset	Valkosoluarvon pieneneminen**	Veren kreatiini-fosfokinaasiarvon suureneminen	

* Alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen, veren kokonaisbilirubiiniarvon suureneminen, poikkeava maksan toiminta, gammaglutamyyli-transferaasiarvon suureneminen, maksaentsyymiarvojen suureneminen, transaminaasiarvojen suureneminen.

** Mukaan lukien leukopenia.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Maksan toimintakoearvojen suureneminen

Vaiheen 3 avaintutkimuksessa, jossa hoitoa annettiin 330 potilaalle, 13,3 %:lla avakopaaniryhmän potilaista ja 11,6 %:lla prednisoniryhmän potilaista todettiin haittavaikutuksena maksan toimintakoearvojen suurenemista.

Vaiheen 3 tutkimuksen avakopaaniryhmässä ilmoitettiin maksan toimintakoearvojen suurenemista, ja siihen sisältyivät hepatiitti (1,2 %); kolestaattinen hepatiitti (0,6 %), jonka kohdalla yksi potilas ilmoitti diagnoosiksi sekä hepatiitin että kolestaattisen hepatiitin, maksasoluvaurio (0,6 %) yhdellä potilaalla, jolla todettiin oireeton hepatiitti; sytolyysi ja anikterinen kolestaasi, johon ei liittynyt maksasolujen vajaatoimintaa.

Vaiheen 3 avaintutkimuksessa maksan ja sapsen häiriöiksi luokiteltavat haittatapahtumat olivat yleisempiä potilailla, joiden hoito-ohjelma perustui yhteiskäyttöön syklofosfamidin ja sen jälkeen atsatiopriinin kanssa (10,2 %), kuin tutkittavilla, joiden hoito-ohjelma perustui yhteiskäyttöön rituksimabin kanssa (3,7 %).

Tutkimuslääkevalmisteen käyttö keskeytettiin tai lopetettiin pysyvästi maksan toimintakoearvojen suurenemisen takia 5,4 %:lla avakopaaniryhmän potilaista ja 3,0 %:lla prednisoniryhmän potilaista. Maksan toimintakoearvojen suurenemista raportoitiin vakavana haittavaikutuksena 5,4 %:lla avakopaaniryhmän potilaista ja 3,7 %:lla prednisoniryhmän potilaista. Kaikki vakavat maksatapahtumat korjaantuivat sen jälkeen, kun avakopaanihoito ja/tai muiden mahdollisesti maksatoksisten lääkevalmisteiden (kuten trimetopriimin ja sulfametoksatsolin) käyttö lopetettiin.

Neutropenia

Vaiheen 3 avaintutkimuksessa neutropeniaa raportoitiin 4 potilaalla (2,4 %:lla) kussakin hoitoryhmässä.

Sekä prednisoniryhmässä että avakopaaniryhmässä raportoitiin yksi agranulosytoositapaus.

Avakopaaniryhmän potilaalla todettiin luuydinbiopsiassa sentraalinen neutropenia, joka korjaantui itsestään ilman lisähoitoa.

Kreatiinifosfokinaasiarvon suureneminen

Vaiheen 3 avaintutkimuksessa kuudella (3,6 %) avakopaaniryhmän potilaista ja yhdellä (0,6 %) prednisoniryhmän potilaista todettiin haittavaikutuksena kreatiinifosfokinaasiarvon (CK) suurenemista.

Yliherkkyys, mukaan lukien angioedeema

Vaiheen 3 avaintutkimuksessa kahdella (1,2 %) avakopaaniryhmän potilaista todettiin haittavaikutuksena angioedeemaa. Yksi potilas tarvitsi tapahtuman vuoksi sairaalahoitoa.

Avakopaanihoito tauotettiin, ja molemmat tapaukset korjaantuivat ilman jälkitiloja. Avakopaanihoito aloitettiin uudelleen yhdellä potilaalla, eikä angioedeema uusiutunut.

Ruoansulatuskanavan häiriöt

Vaiheen 3 avaintutkimuksessa ruoansulatuskanavan häiriöiksi luokiteltavia haittavaikutuksia todettiin 74,6 %:lla potilaista, joiden hoito-ohjelma perustui avakopaanin yhteiskäyttöön syklofosfamidin ja sen jälkeen atsatiopriinin kanssa, ja 53,3 %:lla tutkittavista, joiden hoito-ohjelma perustui yhteiskäyttöön rituksimabin kanssa.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Vaiheen 3 tutkimuksessa tutkittiin yhteensä kolmea nuorta, joista yksi oli mukana prednisoniryhmässä ja kaksi avakopaaniryhmässä. Tietoja alle 12 vuoden ikäisistä lapsista ei ole (ks. kohta 5.1).

Iäkkäät potilaat

Turvallisuusprofiili oli kliinisissä tutkimuksissa samankaltainen ≥ 65 -vuotiailla potilailla ja < 65 -vuotiailla aikuispotilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Avakopaanitutkimuksissa terveille tutkittaville annettiin enintään 200 mg:n kokonaisvuorokausiannoksia (100 mg kahdesti vuorokaudessa) 7 vuorokauden ajan ilman näyttöä annosta rajoittavasta toksisuudesta. Yliannostustapauksessa suositellaan potilaan seurantaan haittavaikutusten oireiden tai löydösten varalta ja asiamukaisen oireenmukaisen hoidon ja tukihoidon antamista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ei vielä määritetty, ATC-koodi: ei vielä määritetty

Vaikutusmekanismi

Avakopaani on ihmisen komplementti 5a -reseptorin (C5aR1 tai CD88) selektiivinen salpaaja, joka estää kilpailevasti C5aR1:n ja anafylatoksiini C5a:n välistä yhteisvaikutusta. Avakopaanin aikaansaama spesifinen ja selektiivinen C5aR1:n salpaus vähentää C5a:n tulehdusta edistäviä vaikutuksia, kuten neutrofiilien aktivaatiota, migraatiota ja kiinnittymistä pienten verisuonten tulehduskohtiin, verisuonten endoteelisolujen vetäytymistä ja läpäisevyyttä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

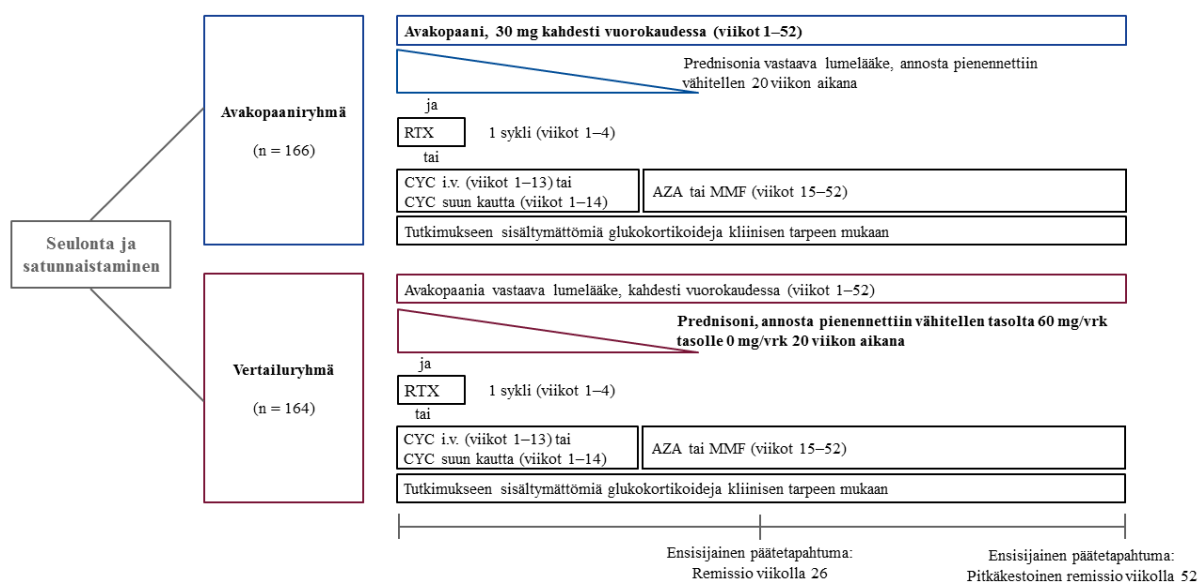
Avakopaani salpaa C5a:n indusoimaa CD11b:n (integrini alfa-M) tehostussäätelyä avakopaania saaneiden ihmisten neutrofiileissa. CD11b helpottaa neutrofiilien kiinnittymistä verisuonten endoteelin pintaan, joka on yksi vaskuliitin tautiprosessin vaiheista.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aktiivista vertailuvalmistetta hyödyntäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kahdella lumelääkkeellä toteutetussa vaiheen 3 avain- ja monikeskustutkimuksessa (ADVOCATE) hoitoa annettiin 52 viikon ajan yhteensä 330 potilaalle, jotka olivat vähintään 13-vuotiaita ja sairastivat granulomatoottista polyangiittia (GPA) (54,8 %) tai mikroskooppista polyangiittia (MPA) (45,2 %).

ADVOCATE-tutkimuksen tutkimusasetelma on esitetty kuvassa 1.

Kuva 1 ADVOCATE-tutkimuksen tutkimusasetelma



AZA = atsatiopriini; CYC = syklofosfamidi; i.v. = laskimoon; MMF = mykofenolaattimofetiili; RTX = rituksimabi

Potilaat satunnaistettiin hoitoryhmiin suhteessa 1:1:

- Avakopaaniryhmä (N = 166): potilaat saivat 30 mg avakopaania kahdesti vuorokaudessa 52 viikon ajan sekä prednisonia vastaavaa lumelääkettä, jonka annosta pienennettiin vähitellen 20 viikon aikana.
- Vertailuryhmä (N = 164): Potilaat saivat avakopaania vastaavaa lumelääkettä kahdesti vuorokaudessa 52 viikon ajan sekä prednisonia (annosta pienennettiin vähitellen tasolta 60 mg/vrk tasolle 0 mg/vrk 20 viikon aikana).

Molempien ryhmien kaikki potilaat saivat tavanomaista immunosuppressiivista hoitoa eli joko:

- rituksimabia laskimoon annoksena 375 mg/m² kerran viikossa 4 viikon ajan tai
- syklofosfamidia laskimoon 13 viikon ajan (15 mg/kg mutta enintään 1,2 g 2–3 viikon välein), ja sen jälkeen viikosta 15 alkaen atsatiopriinia suun kautta annoksena 1 mg/kg vuorokaudessa, joka titrattiin tasolle 2 mg/kg vuorokaudessa (Atsatiopriinin sijasta voitiin käyttää mykofenolaattimofetiilia annoksena 2 g vuorokaudessa. Jos potilas ei sietänyt mykofenolaattimofetiilia tai sitä ei ollut saatavilla, voitiin käyttää enteropäällysteistä mykofenolaattinatriumia tavoiteannoksena 1 440 mg/vrk.) tai
- syklofosfamidia suun kautta 14 viikon ajan (2 mg/kg vuorokaudessa), ja sen jälkeen atsatiopriinia tai mykofenolaattimofetiilia/-natriumia suun kautta viikosta 15 alkaen (sama hoito-ohjelma kuin laskimoon annettavalla syklofosfamidilla).

Ensimmäisen rituksimabi-infuusion yhteydessä annettiin 100 mg metyyliprednisolonia tai vastaavaa ennen rituksimabi-infuusion aloittamista. Glukokortikoidien antaminen esilääkityksenä oli sallittua toisen, kolmannen ja neljännen rituksimabi-infuusion yhteydessä.

Syklofosfamidin, atsatiopriinin ja mykofenolaatin annosten pienentäminen tai säätäminen sallittiin sen varmistamiseksi, että näiden lääkevalmisteiden käytön turvallisuus voitiin maksimoida tavanomaisin keinoin.

Tutkimuksessa käytettiin seuraavaa glukokortikoidiannoksen pienentämisaikataulua (taulukko 2).

Taulukko 2: Glukokortikoidiannoksen pienentämisaikataulu – prednisoniannos (mg/vrk)

Tutkimuksen päivä	Avakopaani	Vertailuvalmiste	
		≥ 55 kg	< 55 kg
1–7	0	60	45
8–14	0	45	45
15–21	0	30	30
22–42	0	25	25
43–56	0	20	20
57–70	0	15	15
71–98	0	10	10
99–140	0	5	5
≥ 141	0	0	0

Tutkimukseen sisällyttämättömien glukokortikoidien käyttöä tuli välttää mahdollisimman paljon tutkimuksen aikana, paitsi jos glukokortikoidit olivat ehdottoman välttämättömiä jonkin niitä vaativan sairauden (kuten lisämunuaisen vajaatoiminnan) hoitoon. Potilaille, joiden ANCA-vaskuliitti paheni tai uusiutui tutkimuksen aikana, voitiin kuitenkin antaa kestoaltaan rajattu glukokortikoidikuuri.

Jotta hoitoryhmät olisivat tasapainossa, potilaat ositettiin satunnaistamisvaiheessa 3 tekijän perusteella:

- äskettäin diagnosoitu tai uusiutunut ANCA-vaskuliitti
- proteinaasi 3 (PR3) -positiivinen tai myeloperoksidaasi (MPO) -positiivinen ANCA-vaskuliitti
- saa joko rituksimabia laskimoon, syklofosfamidia laskimoon tai syklofosfamidia suun kautta.

Hoitoryhmät olivat keskenään hyvin tasapainossa lähtötilanteen demografisten tietojen ja sairauden ominaispiirteiden osalta (taulukko 3).

Taulukko 3: Valikoidut lähtötilanteen ominaisuudet vaiheen 3 ADVOCATE-avaintutkimuksessa (hoitoaikien mukainen populaatio)

Demografiset tiedot	Avakopaani (N = 166)	Vertailuvalmiste (N = 164)
Ikä seulontavaiheessa		
Keskiarvo (SD), vuotta	61 (14,6)	61 (14,5)
Vaihteluväli, vuotta	13–83	15–88
ANCA-vaskuliitin tila, n (%)		
Äskettäin diagnosoitu	115 (69,3)	114 (69,5)
Uusiutunut	51 (30,7)	50 (30,5)
ANCA-positiivisuus, n (%)		
PR3	72 (43,4)	70 (42,7)
MPO	94 (56,6)	94 (57,3)
ANCA-vaskuliitin tyyppi, n (%)		
Granulomatoottinen polyangiitti (GPA)	91 (54,8)	90 (54,9)
Mikroskooppinen polyangiitti (MPA)	75 (45,2)	74 (45,1)
BVAS-pisteet		
Keskiarvo (SD)	16,3 (5,87)	16,2 (5,69)
eGFR		
Keskiarvo (SD), ml/min/1,73 m ²	50,7 (30,96)	52,9 (32,67)
Aiempi glukokortikoidien käyttö (seulonnan aikana)		
n (%)	125 (75,3)	135 (82,3)
Keskiarvo (SD), prednisoniekvivalentti annos (mg)	654 (744,4)	728 (787,8)

ANCA = neutrofiilien sytosolima-autovasta-aine; BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score; MPO = myeloperoksidaasi; PR3 = proteinaasi 3, SD = keskihajonta

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, onko avakopaani tehokas hoito ANCA-vaskuliittia sairastaville potilaille siten, että glukokortikoidien käyttöä voidaan samalla vähentää turvallisuuden tai tehon vaarantumatta.

Ensisijaisena tavoitteena oli arvioida edellä kuvattujen hoito-ohjelmien tehoa remission saavuttamisessa ja ylläpidossa ANCA-vaskuliittia sairastavilla potilailla seuraavien kahden ensisijaisen päätetapahtuman perusteella:

- niiden potilaiden osuus, joiden sairaus on remissiossa eli jotka ovat saavuttaneet Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) -pistearvon 0 ja jotka eivät käytä glukokortikoideja ANCA-vaskuliitin hoitoon viikkoa 26 edeltävien 4 viikon aikana
- niiden potilaiden osuus, jotka ovat saavuttaneet pitkäkestoisin remission eli joiden sairaus on pysynyt remissiossa viikosta 26 viikkoon 52 ilman relapsia ja joiden BVAS-pistearvo on 0 ja jotka eivät käytä glukokortikoideja ANCA-vaskuliitin hoitoon viikkoa 52 edeltävien 4 viikon aikana.

Nämä kaksi ensisijaista päätetapahtumaa testattiin sekventiaalisesti yhdenvertaisuuden ja paremmuuden suhteen gatekeeping-meneteltyllä, jotta tyypin I virhe pysyi tasolla 0,05.

Tutkimuksen tulokset on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4: Remissio viikolla 26 ja pitkäkestoinen remissio viikolla 52 vaiheen 3 ADVOCATE-avaintutkimuksessa (hoitoaikeen mukainen populaatio)

	Avakopaani N = 166 n (%)	Vertailuvalmiste N = 164 n (%)	Arvioitu hoitoero, %^a
Remissio viikolla 26	120 (72,3)	115 (70,1)	3,4
95 %:n lv	64,8; 78,9	62,5; 77,0	-6,0; 12,8
Pitkäkestoinen remissio viikolla 52	109 (65,7)	90 (54,9)	12,5 ^b
95 %:n lv	57,9; 72,8	46,9; 62,6	2,6; 22,3

lv = luottamusväli

^a Kaksitahoiset 95 %:n luottamusvälit lasketaan korjaamalla tiedot satunnaistamisen ositustekijöiden suhteen.

^b Paremmuuden p-arvo = 0,013 (kaksitahoinen)

Todettu teho oli johdonmukainen olennaisissa alaryhmissä, joita olivat äskettäin diagnosoitua tautia ja uusiutunutta tautia sairastavat potilaat, PR3-positiivinen ja MPO-positiivinen ANCA, GPA ja MPA, sekä miehet ja naiset. Tehotulokset taustahoidon mukaan on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5: Remissio viikolla 26 ja pitkäkestoinen remissio viikolla 52 vaiheen 3 ADVOCATE-avaintutkimuksessa taustahoidon mukaan (hoitoaikeen mukainen populaatio)

	Avakopaani n/N (%)	Vertailuvalmiste n/N (%)	Prosentuaalinen ero, 95 %:n lv^a
Remissio viikolla 26			
Potilaat, jotka saivat rituksimabia laskimoon	83/107 (77,6)	81/107 (75,7)	1,9 (-9,5; 13,2)
Potilaat, jotka saivat syklofosfamidia laskimoon tai suun kautta	37/59 (62,7)	34/57 (59,6)	3,1 (-14,7; 20,8)
Pitkäkestoinen remissio viikolla 52			
Potilaat, jotka saivat rituksimabia laskimoon	76/107 (71,0)	60/107 (56,1)	15,0 (2,2; 27,7)
Potilaat, jotka saivat syklofosfamidia laskimoon tai suun kautta	33/59 (55,9)	30/57 (52,6)	3,3 (-14,8; 21,4)

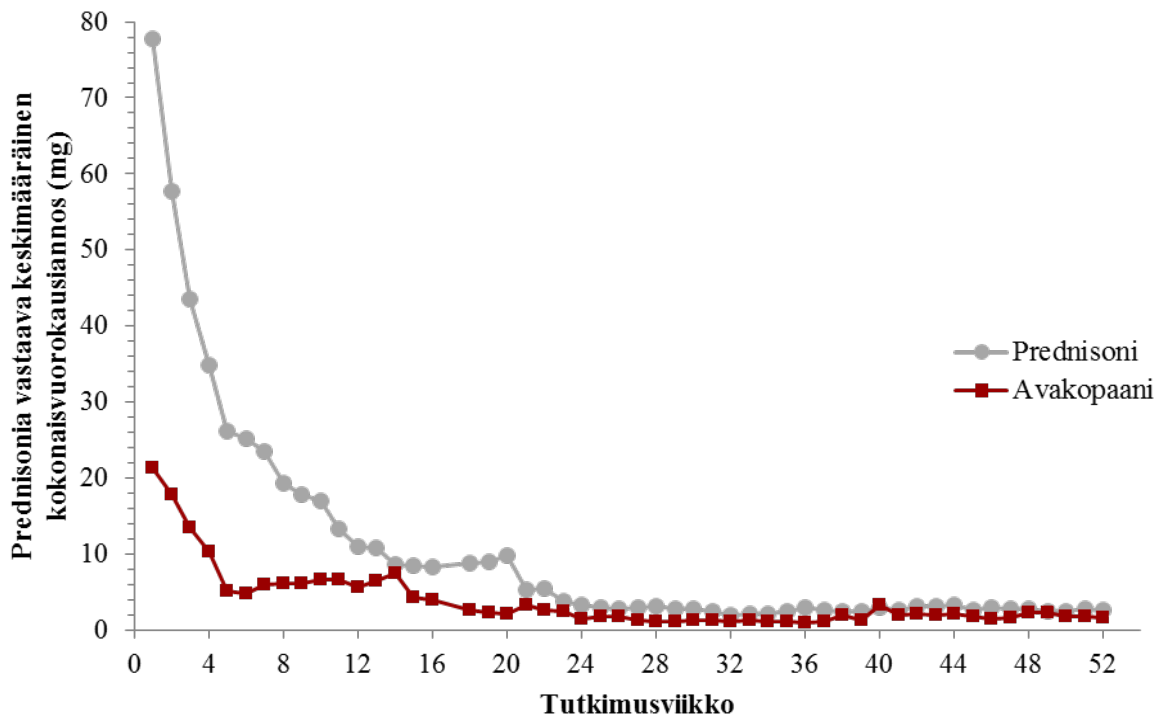
^a Kaksitahoiset 95 %:n luottamusvälit (lv) lasketaan suhteiden erolle (avakopaani miinus vertailuvalmiste) Waldin menetelmällä.

Glukokortikoiditoksisuus

Vaiheen 3 ADVOCATE-avaintutkimuksessa prednisoniekvivalentin keskimääräinen kumulatiivinen kokonaisannos päivän 1 ja hoidon päättymisen välisenä aikana oli vertailuryhmässä noin 2,7-kertaisesti suurempi kuin avakopaaniryhmässä (3 654,5 mg vs. 1 348,9 mg).

Avakopaania käyttäneistä potilaista 86,1 % sai tutkimukseen kuulumattomia glukokortikoideja lähtötilanteesta viikolle 26. Vertailuryhmässä glukokortikoidien käyttö johtui pääasiassa tutkimussuunnitelman mukaisesta prednisonikuurista.

Kuva 2: Prednisonia vastaava glukokortikoidien keskimääräinen kokonaisvuorokausiannos potilasta kohti tutkimusviikon mukaan ADVOCATE-tutkimuksessa (hoitoaikeen mukainen populaatio)



Glukokortikoiditoksisuusindeksillä (GTI) arvioidaan glukokortikoideihin liittyvää sairastavuutta, ja siihen sisältyvät seuraavat mittaukset: painoindeksi, glukoosinsieto, lipidit, steroidimyopatia, ihotoksisuus, neuropsykiatrinen toksisuus ja infektiot. Suurempi GTI-arvo tarkoittaa suurempaa glukokortikoiditoksisuutta. GTI-arvoon sisältyy kumulatiivisen pahenemisen pistearvo (CWS), joka mittaa kumulatiivista toksisuutta ajan kuluessa, sekä kohentumisen kokonaispistearvo (AIS), joka mittaa sekä toksisuuden lievittymistä että pahenemista ajan kuluessa.

Yhteenveto GTI-arvoista (CWS ja AIS) avakopaaniryhmässä verrattuna vertailuryhmään on esitetty taulukossa 6. GTI-mittaukset olivat tutkimuksen toissijaisia päätetapahtumia, eikä niitä kontrolloitu multiplisiteetin suhteen.

Taulukko 6: Glukokortikoiditoksisuusindeksin tulokset vaiheen 3 ADVOCATE-avaintutkimuksessa (hoitoaikeen mukainen populaatio)

	Avakopaani N = 166	Vertailuvalmiste N = 164	Ryhmien välinen ero, 95 %:n lv	
Kumulatiivisen pahanemisen pisteet (CWS)				
Viikko 13 (pienimmän neliösumman keskiarvo)	25,7	36,6	-11,0 (-19,7; -2,2)	
Viikko 26 (pienimmän neliösumman keskiarvo)	39,7	56,6	-16,8 (-25,6; -8,0)	
Kohentumisen kokonaispisteet (AIS)				
Viikko 13 (pienimmän neliösumman keskiarvo)	9,9	23,2	-13,3 (-22,2; -4,4)	
Viikko 26 (pienimmän neliösumman keskiarvo)	11,2	23,4	-12,1 (-21,1; -3,2)	

Pediatriset potilaat

Vaiheen 3 ADVOCATE-avaintutkimuksessa tutkittiin yhteensä kolmea nuorta: kaksi oli mukana avakopaaniryhmässä ja yksi vertailuryhmässä. Toinen avakopaaniryhmän nuorista keskeytti hoidon munuaisvaskuliitin pahanemisen takia. Toinen avakopaania saanut nuori potilas suoritti hoidon loppuun ja saavutti viikolla 26 remission, joka säilyi viikolle 52.

Vertailuryhmässä mukana olleen nuoren hoito keskeytyi ehkäisyvaatimusten noudattamatta jättämisen takia.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset avakopaanin käytöstä ANCA-vaskuliitin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun avakopaani otetaan ilman ruokaa, sen huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan noin 2 tunnin mediaanijassa (t_{max}). Avakopaanin systeemisen altistuksen on todettu suurentuvan suurin piirtein annosriippuvaisesti annosalueella 10–30 mg.

Kun 30 mg kapselimuotoista avakopaania annetaan yhdessä runsaasti rasvaa ja energiaa sisältävän aterian kanssa, plasman avakopaanialtistus (AUC) suurenee noin 72 % ja t_{max} viivästyy noin 3 tunnilla, mutta C_{max} ei muutu.

Jakautuminen

Avakopaani ja M1-metaboliitti sitoutuvat plasman proteiineihin (esim. albumiiniin ja happamaan α -1-glykoproteiiniin) palautuvasti ja yli 99,9-prosenttisesti. Näennäinen jakautumistilavuus on suuri (V_z/F 3 000–11 000 l), mikä osoittaa vaikuttavan aineen jakautuvan kudoksiin laajalti.

Biotransformaatio

Avakopaani eliminoituu pääasiassa ensivaiheen metabolian kautta. Kun radioaktiivisesti merkittyä avakopaania annettiin suun kautta, pääosa vaikuttavaan aineeseen liittyvistä aineista erittyi ulosteeseen ensivaiheen metaboliitteina. Kaikista plasmassa todetuista vaikuttavaan aineeseen liittyvistä aineista noin 12 % oli verenkierrossa olevaa päämetaboliittia (M1), joka on avakopaanin monohydroksyloitunut aineenvaihduntatuote. Tämä metaboliitti muodostaa altistuksesta kanta-aineelle 30–50-prosenttia, ja sen vaikutus C5aR1:een on suurin piirtein samaa luokkaa kuin avakopaanin. Sytokromi P450 (CYP) 3A4 on tärkein avakopaanin puhdistumasta ja M1-metaboliitin muodostumisesta ja puhdistumasta vastaava entsyymi.

Avakopaani on heikko CYP3A4:n ja CYP2C9:n estäjä, sillä se suurentaa hieman koelääkkeinä käytettyjen vaikuttavien aineiden AUC-arvoja (midatsolaamin 1,81-kertaiseksi ja selekoksibin 1,15-kertaiseksi).

Avakopaani ei estä eikä indusoi muita CYP-entsyymejä *in vitro*.

Avakopaani esti yleisiä kuljettajaproteiineja vain vähän tai ei lainkaan *in vitro*. Siksi kliinisesti merkitykselliset yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä, kun avakopaania annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka ovat näiden kuljettajaproteiinien substraatteja tai estäjiä.

Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella avakopaanin näennäinen kokonaispuhdistuma (CL/F) on 16,3 l/h (95 %:n lv: 13,1–21,1 l/h). Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella terminaalisen eliminaation puoliintumisajan mediaani on 510 tuntia (21 vuorokautta). Kun avakopaanin käyttö lopetetaan vakaan tilan saavuttamisen jälkeen, avakopaanin jäännöspitoisuuden plasmassa odotetaan pienenevän noin 20 %: iin, < 10 %: iin ja < 5 %: iin vakaan tilan enimmäispitoisuudesta, kun viimeisestä annoksesta on kulunut noin 4 viikkoa, 7 viikkoa ja 10 viikkoa.

Kun radioaktiivisesti merkittyä avakopaania annettiin suun kautta, 77 % radioaktiivisuudesta erittyi ulosteeseen ja 10 % virtsaan, ja 7 % radioaktiivisesta annoksesta erittyi muuttumattomana avakopaanina ulosteeseen ja < 0,1 % virtsaan. Nämä tulokset viittaavat siihen, että avakopaanin pääasiallinen puhdistumareitti on metaboloituminen, jonka jälkeen metaboliitit erittyvät sapen kautta ulosteeseen, ja että avakopaanin erittyminen suoraan virtsaan tai ulosteeseen sapen kautta on hyvin vähäistä.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä iän (aikuisilla) ei todettu vaikuttavan merkittävästi plasman avakopaanialtistukseen. Kliinisistä tutkimuksista on kuitenkin saatu vain vähän farmakokineettistä tietoa yli 75-vuotiaista potilaista. Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Avakopaanin farmakokineettisiä ominaisuuksia on tutkittu 16 tutkittavalla, joilla oli lievä (Child–Pugh-luokka A) tai keskivaikea (Child–Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta. Normaalieihin verrokkeihin nähden avakopaanin tai sen M1-päämetaboliitin altistuksessa (C_{max} -arvon ja AUC-arvon keskimääräinen suhde $\leq 1,3$) ei todettu mitään farmakologisesti merkityksellisiä eroja, joten annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 4.2).

Avakopaania ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) sairastavilla tutkittavilla (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella plasman avakopaanialtistus on samaa luokkaa munuaisten vajaatoimintapotilailla ja terveillä henkilöillä. Siksi annosta ei tarvitse muuttaa munuaistoiminnan perusteella (ks. kohta 4.2).

Avakopaania ei ole tutkittu ANCA-vasculiittia sairastavilla potilailla, joiden eGFR on alle 15 ml/min/1,73 m² ja jotka joko saavat dialyysihoitoa tai tarvitsevat dialyysihoitoa tai plasmanvaihtoa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Hedelmällisyys ja varhaisvaiheen alkionkehitys

Avakopaani ei vaikuttanut uros- eikä naarashamsterien lisääntymistoimintoihin (hedelmällisyyteen) eikä varhaisvaiheen kehitykseen, kun suun kautta annetut annokset olivat enintään 6,8-kertaisia kliiniseen AUC-arvoon nähden.

Alkion- ja sikiönkehitys

Avakopaani ei ollut teratogeeninen, kun sitä annettiin suun kautta hamstereille ja kaniineille. Hamstereilla todettiin luustomuutosten (lyhyt ylimääräinen torakolumbaalinen kylkiluu) ilmaantuvuuden suurenemista altistuksella, joka oli 5,3-kertainen kliiniseen AUC-arvoon nähden. Kaniineilla avakopaani oli toksinen emoille (haitallisia klinisiä löydöksiä ja keskenmenoja) mutta ei sikiöille, kun altistus oli 0,6-kertainen kliiniseen AUC-arvoon nähden.

Pre- ja postnataalin kehitys

Avakopaani ei aiheuttanut hamsterien naaraspuolisille jälkeläisille haittavaikutuksia altistuksilla, jotka olivat enintään 6,3-kertaisia kliiniseen AUC-arvoon nähden, kun sitä annettiin hamstereille tiineyden aikana ja imetysaikana vieroitukseen saakka. Uroksilla todettiin esinahan eriytymisen lievää viivästyistä altistuksilla, jotka olivat 3,7-kertaisia kliiniseen AUC-arvoon nähden. Tämän yksittäisen löydöksen toksikologisen merkityksen katsottiin olevan vähäinen, eikä siihen liittynyt lisääntymistoimintojen heikentymistä. Plasman avakopaanipitoisuuksien analyyseissa avakopaania havaittiin imettävien emojen ja imettävien poikasten plasmassa, mikä viittaa siihen, että avakopaani todennäköisesti erittyy imettävien hamsterien maitoon.

Karsinogeenisuus

Avakopaanin karsinogeenisuutta arvioitiin 2 vuoden pituisessa tutkimuksessa sekä rotilla että hamstereilla. Avakopaania saaneilla urosrotilla todettiin kilpirauhasen C-soluadenoomien ilmaantuvuuden lievää suurenemista, mutta se ei ollut tilastollisesti merkitsevää ja ilmaantuvuus pysyi historiallisella viitealueella. Avakopaani ei ollut karsinogeeninen hamsterilla, joka on farmakologisesti merkityksellinen laji.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Makrogoliglyserolihydroksistearaatti
Makrogoli (4000)

Kapselin kuori

Liivate
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)

Titaanidioksidi (E171)
Polysorbaatti 80

Painomuste

Musta rautaoksidi (E172)
Shellakka
Kaliumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispurkissa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-purkki, jossa on turvasuljin ja induktiosinetti.
Pakkauskoot: 30 tai 180 kovaa kapselia tai monipakkaus, jossa 540 kovaa kapselia (3 pakkausta, joissa 180).
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11. tammikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

OM Pharma S.A.
R. da Indústria, 2
Quinta Grande
Amadora, 2610-088
Portugali

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkausselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS – 30 JA 180 KAPSELIN PAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tavneos 10 mg kovat kapselit
avakopaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 10 mg avakopaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää makrogoliglyserolihydroksistearaattia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

180 kovaa kapselia.
30 kovaa kapselia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kapselit on nieltävä kokonaisena aterian yhteydessä.
Ei saa murskata, pureskella eikä avata.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

QR-koodi lisätään + www.tavneos-patient.eu

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispurkissa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1605/001 – 30 kovaa kapselia
EU/1/21/1605/002 – 180 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Tavneos

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
MONIPAKKAUKSEN SISÄPAKKAUS (EI BLUE BOX -TEKSTEJÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tavneos 10 mg kovat kapselit
avakopaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 10 mg avakopaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää makrogoliglyserolihydroksistearaattia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

180 kovaa kapselia.
Monipakkauksen osa. Ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kapselit on nieltävä kokonaisena aterian yhteydessä.
Ei saa murskata, pureskella eikä avata.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispurkissa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1605/003 – 540 kovaa kapselia (3 pakkausta, joissa 180)

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Tavneos

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (MONIPAKKAUS) – 540 (3 PAKKAUSTA, JOISSA 180) KOVAA KAPSELIA (BLUE BOX -TEKSTIT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tavneos 10 mg kovat kapselit
avakopaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 10 mg avakopaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää makrogoliglyserolihydroksistearaattia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kovat kapselit.

Monipakkaus: 540 (3 pakkausta, joissa 180) kovaa kapselia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kapselit on nieltävä kokonaisena aterian yhteydessä.
Ei saa murskata, pureskella eikä avata.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

QR-koodi lisätään + www.tavneos-patient.eu

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispurkissa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1605/003 – 540 kovaa kapselia (3 pakkausta, joissa 180)

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Tavneos

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tavneos 10 mg kovat kapselit
avakopaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 10 mg avakopaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää makrogoliglyserolihydroksistearaattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

180 kovaa kapselia.
30 kovaa kapselia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kapselit on nieltävä kokonaisena aterian yhteydessä.
Ei saa murskata, pureskella eikä avata.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispurkissa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1605/001 – 30 kovaa kapselia
EU/1/21/1605/002 – 180 kovaa kapselia
EU/1/21/1605/003 – 540 kovaa kapselia (3 pakkausta, joissa 180)

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Tavneos 10 mg kovat kapselit avakopaani

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tavneos on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tavneos-valmistetta
3. Miten Tavneos-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tavneos-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tavneos on ja mihin sitä käytetään

Mitä Tavneos on?

Tavneos-valmisteen vaikuttava aine on avakopaani, joka sitoutuu elimistössä tiettyyn proteiiniin, jota kutsutaan komplementti 5a -reseptoriksi.

Mihin Tavneos-valmistetta käytetään?

Tavneos-valmistetta käytetään aikuisille pienten verisuonten tulehduksesta johtuvien, vähitellen pahenevien sairauksien hoitoon. Näitä sairauksia ovat granulomatoottinen polyangiitti (GPA) ja mikroskooppinen polyangiitti (MPA):

- **Granulomatoottinen polyangiitti** vaikuttaa pääasiassa munuaisten, keuhkojen, nielun, nenän ja poskionteloiden mutta myös muiden elinten pieniin verisuoniin ja kudoksiin. Potilaiden verisuoniin ja niiden ympärille kehittyy pieniä kyhmyjä (granuloomia), jotka muodostuvat tulehduksen aiheuttamista kudonvaurioista.
- **Mikroskooppinen polyangiitti** vaikuttaa pieniin verisuoniin. Se vaikuttaa usein munuaisiin, mutta voi vaikuttaa myös muihin elimiin.

Komplementti 5a -reseptorilla on tärkeä rooli tulehduksen stimuloinnissa. Tämä lääke sitoutuu siihen ja estää sen toimintaa, mikä auttaa vähentämään näiden sairauksien yhteydessä esiintyvää verisuonten tulehdusta.

Tavneos-valmistetta voidaan käyttää yhdessä muiden lääkärin määräämien hoitojen kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tavneos-valmistetta

Älä ota Tavneos-valmistetta

- jos olet allerginen avakopaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Tavneos-valmistetta ja hoidon aikana, jos sinulla on tai on aiemmin ollut:

- maksasairaus, kuten kohonnut bilirubiiniin (veren pigmentin keltaisen hajoamistuotteen) kokonaispitoisuus tai maksaentsyymien (kuten transaminaasien) pitoisuus
- jokin infektio, odottamattomia mustelmia tai verenvuotoja (nämä kaksi ovat luuytimen vajaatoiminnan yleisiä merkkejä)
- hepatiitti B, hepatiitti C, HIV-infektio tai tuberkuloosi
- sydänsairaus, kuten sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta tai sydämen verisuonten tulehdus
- mikä tahansa syöpä.

Tavneos-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on

- aktiivinen maksasairaus tai
- aktiivinen vakava infektio.

Lääkäri määrää sinulle verikokeita ennen hoitoa ja tarpeen mukaan hoidon aikana tarkistaakseen seuraavat asiat:

- mahdolliset maksaongelmat (veren maksaentsyymiarvojen ja kokonaisbilirubiinin mittauksella)
- infektoriski (veren valkosoluarvojen mittauksella).

Lääkäri voi päättää keskeyttää hoidon tilapäisesti tai lopettaa sen pysyvästi.

Lääkäri seuraa sinua myös *Neisseria meningitidis* -infektion oireiden ja löydösten varalta. Tätä suositellaan aikuisille GPA- ja MPA-potilaille.

Pneumocystis jirovecii -keuhkokuumeen (keuhkoinfektio) estohoitoa suositellaan Tavneos-hoidon aikana.

Rokotukset suositellaan annettavaksi ennen Tavneos-hoitoa tai sitten kun sairaus (granulomatoottinen polyangiitti tai mikroskooppinen polyangiitti) ei ole aktiivinen.

Tavneos-hoidon aikana on ilmoitettu vaikea-asteista ja usein kivuliasta ihonalaiskudosten turvotusta, jota esiintyy pääasiassa kasvoissa. Nielun alueella esiintyvä turvotus voi aiheuttaa hengitysvaikeuksia. Lopeta hoito ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee kasvojen, huulten, kielen tai nielun turvotusta tai hengitysvaikeuksia.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä alle 18 vuoden ikäisille lapsille, sillä saatavilla ei ole riittävästi näyttöä tämän lääkkeen turvallisuudesta ja tehosta tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Tavneos

Kerro lääkärille tai apteekkikihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

On tärkeää kertoa lääkärille etenkin, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini: lääkkeitä epilepsian ja muiden sairauksien hoitoon
- entsalutamidi, mitotaani: syöpälääkkeitä
- rifampisiini: lääke tuberkuloosin ja tiettyjen muiden infektioiden hoitoon

- mäkikuisma: rohdosvalmiste, jota käytetään lievän masennuksen hoitoon.

Jos jonkin tällaisen lääkkeen lyhytkestoinen käyttö Tavneos-hoidon aikana on välttämätöntä, lääkäri saattaa seurata vointiasi säännöllisesti tarkistaakseen Tavneos-hoidon tehon.

Tavneos voi vaikuttaa seuraaviin lääkkeisiin tai päinvastoin:

- alfentaniili: kipulääke, jota käytetään leikkausten aikana yhdessä anestesia-aineiden kanssa
- bosepreviiri, telapreviiri: lääkkeitä hepatiitti C:n hoitoon
- bosentaani: lääke, jota käytetään korkean keuhkoverenpaineen hoitoon sekä sormien ja varpaiden haavaumien (skleroderman) hoitoon
- klaritromysiini, telitromysiini: antibiootteja bakteeri-infektioiden hoitoon
- konivaptaani: lääke veren pienen natriumpitoisuuden hoitoon
- siklosporiini: immuunijärjestelmän toimintaa hillitsevä lääke, jota käytetään elinsiirteen hylkimisen ehkäisyyn sekä vaikeiden ihotautien ja vaikeiden silmä- tai niveltulehdusten hoitoon
- dabigatraani: verenohennuslääke
- dihydroergotamiini, ergotamiini: migreenilääkkeitä
- fentanyl: voimakas kipulääke
- indinaviiri, efavirentsi, etraviriini, lopinaviiri/ritonaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri: lääkkeitä HIV-infektion hoitoon
- itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli: lääkkeitä sieni-infektioiden hoitoon
- ketokonatsoli: lääke, jolla hoidetaan elimistön liiallisen kortisolituotannon eli Cushingin oireyhtymän oireita
- mibefradiili: lääke sydämen epäsäännöllisen rytmin ja korkean verenpaineen hoitoon
- modafiniili: lääke erittäin voimakkaan nukahtelutaipumuksen hoitoon
- nefatsodoni: lääke masennuksen hoitoon
- sirolimuusi, takrolimuusi: immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä, joita käytetään elinsiirteen hylkimisen ehkäisyyn.

Tavneos ruuan ja juoman kanssa

Tavneos-hoidon aikana on vältettävä greipin ja greippimehun nauttimista, sillä ne voivat vaikuttaa lääkkeen tehoon.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- **Raskaus**
Tämän lääkkeen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.
- **Imetys**
Ei tiedetä, erittykö avakopaani rintamaitoon. Vauvaan kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea. Lääkäri auttaa sinua päättämään, pitääkö sinun lopettaa Tavneos-hoito vai imetys.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Pidetään epätodennäköisenä, että Tavneos vaikuttaisi ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

Tavneos sisältää makrogoliglyserolihydroksistearaattia

Saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

3. Miten Tavneos-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on **3 kapselia aamulla ja 3 kapselia illalla.**

Antotapa

Niele kapselit kokonaisena vesilasillisen kanssa. **Älä** murskaa, pureskele tai avaa kapseleita. Ota kapselit aterian yhteydessä, 3 kapselia aamulla ja 3 kapselia illalla.

Jos otat enemmän Tavneos-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Tavneos-valmistetta

Jos seuraavan aikataulun mukaisen annoksen ottamiseen on **yli 3 tuntia**, ota unohtunut annos mahdollisimman pian ja seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Jos seuraavan annoksen ottamiseen on **alle 3 tuntia**, älä ota unohtunutta annosta. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Tavneos-valmisteen oton

Lopeta hoito ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee kasvojen, huulten, kielen tai nielun turvotusta tai hengitysvaikeuksia. Muussa tapauksessa älä lopeta tämän lääkkeen ottamista keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos seuraavia vakavia haittavaikutuksia ilmenee:

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä)

- seuraavien arvojen suureneminen verikokeissa:
 - maksaentsyymit (maksaongelmien merkki)
 - bilirubiini: veren pigmentin keltainen hajoamistuote.

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- keuhkotulehdus (oireita voivat olla hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet tai rintakipu).

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa ihonalaiskudoksen turvotusta pääasiassa kasvoissa ja voi aiheuttaa hengitysvaikeuksia (angioedeema).

Muita haittavaikutuksia voi ilmetä seuraavin esiintymistiheyksin:

Hyvin yleinen

- ylähengitystieinfektio
- kurkkukipu sekä nielun ja nenän tulehdus

- päänsärky
- pahoinvointi
- ripuli
- oksentelu
- valkosoluarvon pieneneminen verikokeissa.

Yleinen

- nenän limakalvotulehdus, joka aiheuttaa aivastelua, kutinaa, nuhaa ja tukkoisuutta
- virtsatieinfektiot
- sivuontelo- tai keuhkoputkitulehdus
- mahalaukun ja suoliston limakalvotulehdus
- alahengitystieinfektio
- selluliitti
- vyöruusu
- influenssa
- suun hiivasieni-infektio tai herpes
- välikorvatulehdus
- neutrofiileiksi kutsuttujen valkosolujen määrän pieneneminen (oireita voivat olla infektiot, kuume tai nielemiskipu)
- ylävatsakipu
- veren kreatiinifosfokinaasientsyymien määrän suureneminen (oireita voivat olla rintakipu, sekavuus, lihassärky ja -kipu, kehon äkillinen heikkous tai puutuminen).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tavneos-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispurkissa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tavneos sisältää

- Vaikuttava aine on avakopaani.
Yksi kova kapseli sisältää 10 mg avakopaania.
- Muut aineet ovat:
 - makrogoliglyserolihydroksistearaatti
 - makrogoli (4000)
 - liivate
 - polysorbaatti 80

- punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172)
- titaanidioksidi (E171)
- shellakka
- kaliumhydroksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Kovissa Tavneos-kapseleissa on keltainen runko-osa ja vaaleanoranssi yläosa, ja niihin on painettu mustalla musteella ”CCX168”.

Kapselin pituus on 22 mm ja halkaisija 8 mm.

Kapselit on pakattu muovipurkkeihin, joissa on turvasuljin.

Tavneos on saatavilla

- pakkauksissa, joissa on 30 kovaa kapselia, tai
- pakkauksissa, joissa on 180 kovaa kapselia, tai
- monipakkauksissa, joissa on 540 kovaa kapselia (3 yksittäistä pakkausta, joissa on 180 kovaa kapselia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

OM Pharma S.A.
R. da Indústria, 2
Quinta Grande
Amadora, 2610-088
Portugali

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Lisätietoa tästä lääkkeestä on saatavilla myös seuraavalla verkkosivulla: <http://www.tavneos-patient.eu>.