

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tavneos 10 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 10 mg avakopaani.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks kõvakapsel sisaldab 245 mg makrogoolglütseroolhüdrosüstearaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Kapsel on kollase kapslikorpuse ja heleoranži kapslikaanega, millele on mustas kirjas trükitud „CCX168”.

Üks kapsel on pikkusega 22 mm ja läbimõõduga 8 mm (suurus 0).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tavneos, koos rituksimabi või tsüklofosfamiidi raviskeemiga, on näidustatud raske, aktiivse granulomatoosse polüangiidi või mikroskoopilise polüangiidi täiskasvanud patsientide raviks (vt lõik 4.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peavad alustama ja jälgima tervishoiutöötajad, kes on kogenud granulomatoosse polüangiidi (GPA) või mikroskoopilise polüangiidi (MPA) raviks (vt lõik 4.4).

Annustamine

Soovitav annus on 30 mg Tavneos'i (3 10 mg suurust kõvakapslit) manustatuna suukaudselt kaks korda ööpäevas, hommikuti ja õhtuti koos toiduga.

Tavneos'i tuleb manustada koos rituksimabi või tsüklofosfamiidiga järgmiselt:

- rituksimabi 4 iganädalase intravenoosse annusena või,
- intravenoosse või suukaudse tsüklofosfamiidiga 13 või 14 nädalat, millele järgneb suukaudne asatiopriin või mükofenolaatmofetiil ja
- glükokortikoididega vastavalt kliinilisele näidustusele.

Annustamise üksikasju kombinatsioonravi kohta glükokortikoididega ja andmeid kombinatsiooni efektiivsuse ning ohutuse kohta vt lõikudest 4.8 ja 5.1.

Kliiniliste uuringute andmed on piiratud 52-nädalase ekspositsiooniga, millele järgneb 8-nädalane jälgimisperiood.

Vahelejäänud annused

Kui patsiendil jääb annus vahele, tuleb vahelejäänud annus võtta niipea kui võimalik, välja arvatud kui järgmise ettenähtud annuseni on jäänud kolm tundi või vähem. Kui annuseni on jäänud kolm tundi või vähem, ei tohi vahelejäänud annust võtta.

Annuse kohandamine

Ravi tuleb kliiniliselt ümber hinnata ja ajutiselt peatada, kui:

- alaniinaminotransferaasi (ALAT) või aspartaaminotransferaasi (ASAT) sisaldus on rohkem kui 3 korda üle normi ülemise piiri (*upper limit of normal*, ULN).

Ravi tuleb ajutiselt peatada, kui:

- ALAT või ASAT $> 5 \times \text{ULN}$,
- patsiendil tekib leukopeenia (leukotsüütide arv $< 2 \times 10^9/\text{l}$) või neutropeenias (neutrofiilid $< 1 \times 10^9/\text{l}$) või lümfopeenias (lümfotsüüdid $< 0,2 \times 10^9/\text{l}$),
- patsiendil on aktiivne, raske infektsioon (s.t vajab haiglaravi või pikaajalist haiglaravi).

Ravi võib jätkata:

- väärtuste normaliseerumisel ja individuaalsel kasu/riski suhte hindamisel.

Kui ravi jätkatakse, tuleb maksa transaminaase ja üldbilirubiini sisaldust hoolikalt jälgida.

Kaaluda tuleb ravi püsivat katkestamist, kui:

- ALAT või ASAT $> 8 \times \text{ULN}$,
- ALAT või ASAT $> 5 \times \text{ULN}$ rohkem kui 2 nädala jooksul,
- ALAT või ASAT $> 3 \times \text{ULN}$ ja bilirubiini kogusisaldus on $> 2 \times \text{ULN}$ või rahvusvaheline normaliseeritud suhe (INR) $> 1,5$,
- ALAT või ASAT $> 3 \times \text{ULN}$ koos väsimuse, iivelduse, oksendamise, valu või tundlikkusega paremal ülakõhus, palavikuga, lööbega ja/või eosinofiiliaga ($> 5\%$),
- on leitud seos avakopaani ja maksatalitluse häirete vahel.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Avakopaani toimet ei ole raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsientidel uuritud ja seega ei soovitata seda kasutada käesolevas patsientide erirühmas.

Neerukahjustus

Neerukahjustuse alusel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Avakopaani toimet ei ole uuritud neutrofiilide vastaste tsütoplasma antikehadega (ANCA) seotud vaskuliidiga patsientidel, kellel on hinnanguuline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) alla $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, kes saavad dialüüsi, vajavad dialüüsi või plasma vahetust.

Raske haigus, mis avaldub alveolaarse verejooksuna

Avakopaani ei ole uuritud patsientidel, kellel on avaldunud raske haigus alveolaarse verejooksuna.

Lapsed

Avakopaani ohutust ja efektiivsust noorukitel (vanuses 12...17 aastat) ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda. Avakopaani ohutust ja efektiivsust alla 12-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ravim on suukaudseks manustamiseks.

Kõvakapslid tuleb võtta söögi ajal ja koos veega tervelt alla neelata ning neid ei tohi purustada, närida ega avada.

Avakopaaniga ravitud patsientidel tuleb vältida greibi ja greibimahla tarbimist (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hepatotoksilisus

Raske kõrvaltoimena on täheldatud maksa transaminaaside sisalduse tõusu koos üldbilirubiini sisalduse tõusuga patsientidel, kes saavad avakopaani kombinatsioonis tsüklofosfamiidiga (millele järgneb asatiopriin või mükofenolaat) või rituksimabi, ja trimetoprimi ja sulfametoksasooliga. Turuletulekujärgselt on teatatud ravimitekksest maksakahjustusest ja kaduva sapijuha sündroomist, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest (vt lõik 4.8).

Enne ravi alustamist tuleb teha maksa transaminaaside ja üldbilirubiini sisalduse analüüsid.

Avakopaani kasutamist tuleb vältida maksahaiguse sümptomitega patsientidel, näiteks ASAT, ALAT, alkaliinfosfataasi sisalduse või üldbilirubiini sisalduse tõus > 3 korra ULN.

Patsiente tuleb jälgida maksa transaminaaside ja üldbilirubiini sisalduse tõusu suhtes vähemalt iga 4 nädala järel esimese 6 ravikuu jooksul ja seejärel kliiniliste näidustuste kohaselt (vt lõik 4.2).

Veri ja immuunsüsteem

Leukotsüütide arv tuleb määrata enne ravi alustamist ja patsiente tuleb jälgida kliiniliste näidustuste kohaselt ning patsientide seisundi tavapärase jälgimise osana (vt lõik 4.2).

Ravi avakopaaniga ei tohi alustada kui leukotsüütide arv on $< 3,5 \times 10^9/l$, neutrofiilide arv on $< 1,5 \times 10^9/l$ või lümfotsüütide arv on $< 0,5 \times 10^9/l$.

Avakopaani saavaid patsiente tuleb juhendada viivitamata teatama mistahes infektsiooninähust, ootamatutest verevalumitest, verejooksudest või mis tahes muust luuüdi puudulikkuse ilmnemisest.

Tõsised infektsioonid

Teatatud on tõsistest infektsioonidest patsientidel, kes saavad kombineeritud ravi GPA või MPA tõttu, sealhulgas avakopaani kombinatsioonis rituksimabi või tsüklofosfamiidiga (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb hinnata mis tahes raskete infektsioonide tekkimise suhtes.

Avakopaani toimet ei ole uuritud B-hepatiidi, C-hepatiidi või inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooniga patsientidel. Enne ravi ja selle ajal peavad patsiendid teatama arstile, kui neil on diagnoositud tuberkuloos, B-hepatiit, C-hepatiit või HIV-infektsioon.

Tuleb olla ettevaatlik patsientide ravimisel, kellel on anamneesis tuberkuloos, B-hepatiit, C-hepatiit või HIV-infektsioon.

Avakopaan ei vähenda membraani ründekompleksi (C5b-9) või terminaalse kompleksi (*terminal complement complex*, TCC) moodustumist. Ei ole tuvastatud *Neisseria meningitidis*'e juhtumeid avakopaani kliinilise programmi jooksul. Jälgida ANCA-ga seotud vaskuliidi tõttu ravitud patsiente *Neisseria* infektsioonide standardses praktikas ettenähtud kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes.

Pneumocystis jirovecii kopsupõletiku profülaktika

Pneumocystis jirovecii kopsupõletiku profülaktika on soovitatav avakopaaniga ravi ajal GPA või MPA-ga täiskasvanud patsientidele vastavalt kohalikele kliinilise praktika juhenditele.

Immuniseerimine

Elusvaktsiiniga immuniseerimise ohutust avakopaani ravi järgselt ei ole uuritud.

Manustada vaktsiini eelistatult enne avakopaaniga ravi alustamist või haiguse puhkefaasis.

Angioödeem

Patsientidel, kes saavad avakopaani, on teatatud angioödeemist (vt lõik 4.8).

Patsiendid peavad teatama oma arstile, kui tekivad mis tahes sümptomid, nagu näo, huulte, keele turse, pitsitustunne kurgus või hingamisraskused.

Angioödeemi tekkimisel tuleb ravi avakopaaniga lõpetada.

Koostoime tugevate CYP3A4 indutseerijatega

Tugevate CYP3A4 ensüümi indutseerijate (nt karbamasepiin, ensalutamiid, mitotaan, fenobarbitaal, fenütoiin, rifampitsiin ja naistepuna) kasutamist koos avakopaaniga tuleb vältida (vt lõik 4.5).

Patsiente, kellel võib olla vajalik taolisi ravimeid pikaajaliselt manustada, ei tohi ravida avakopaaniga. Kui juba avakopaani kasutatavatel patsientidel ei saa vältida lühiajalist samaaegset manustamist, tuleb patsienti hoolikalt jälgida haiguse uuesti aktiveerumise suhtes.

Südamehäired

GPA või MPA-ga patsientidel on risk südamehäirete, nagu müokardiinfarkt, südamepuudulikkus ja südame vaskuliit, tekkeks.

Avakopaaniga ravitud patsientidel on teatatud tõsistest südamehäiretega seotud kõrvaltoimetest.

Tsüklofosfamiidiga kombineeritud raviskeem, millele järgneb asatiopriin, võib suurendada südamehäirete tekkeriski võrreldes rituksamabiga kombineeritud skeemiga.

Pahaloomulised kasvaja

Immunomoduleerivad ravimid võivad suurendada pahaloomuliste kasvajate tekkeriski. Kliiniliste andmete hulk on praegu piiratud (vt lõik 5.1).

Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaadi sisaldus

Käesolev ravim sisaldab makrogoolglütseroolhüdrosüstearaati, mis võib põhjustada seedehäireid ja kõhulahtisust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Avakopaan on CYP3A4 substraat. Selle ensüümi indutseerijate või inhibiitorite samaaegne manustamine võib mõjutada avakopaani farmakokineetikat.

Tugevate CYP3A4 indutseerijate toime avakopaanile

Avakopaani manustamine samaaegselt rifampitsiiniga, tugeva CYP3A4 ensüümi indutseerijaga, vähendas avakopaani kontsentratsiooni-aja kõvera alust pindala (AUC) ja maksimaalset plasmakontsentratsiooni (C_{max}) vastavalt ligikaudu 93% ja 79%. Kuivõrd taoline koostoime võib vähendada avakopaani efektiivsust, tuleb tugevate CYP3A4 ensüümi indutseerijate (nt karbamasepiin, ensalutamiid, mitotaan, fenobarbitaal, fenütoiin, rifampitsiin ja naistepuna) kasutamist koos avakopaaniga vältida (vt lõik 4.4). Patsiente, kellel võib olla vajalik taolisi ravimeid pikaajaliselt manustada, ei tohi ravida avakopaaniga. Kui juba avakopaani kasutatavatel patsientidel ei saa vältida lühiajalist samaaegset manustamist, tuleb patsienti hoolikalt jälgida haiguse uuesti aktiveerumise suhtes.

Mõõdukate CYP3A4 indutseerijate toime avakopaanile

Ettevaatlik tuleb olla mõõdukate CYP3A4 indutseerijate (nt bosentaan, efavirens, etraviriin ja modafiniil) kasutamisel kombinatsioonis avakopaaniga ning hoolikalt tuleb kaaluda avakopaani kasu ja riski suhet.

Tugevate CYP3A4 inhibiitorite toime avakopaanile

Avakopaani manustamine samaaegselt itrakonooliga, tugeva CYP3A4 ensüümi inhibiitoriga, suurendas avakopaani AUC-d ja C_{max} -i vastavalt ligikaudu 2,2 korda ja 1,9 korda. Seetõttu tuleb tugevaid CYP3A4 ensüümi inhibiitoreid (nt botsepreviir, klaritromütsiin, konivaptaan, indinaviir, itrakonool, ketokonool, lopinaviir/ritonaviir, mibefradiil, nefasodoon, nelfinaviir, posakonool, ritonaviir, sakvinaviir, telapreviir, telitromütsiin ja vorikonool) kasutada ettevaatlikult patsientidel, keda ravitakse avakopaaniga. Patsiente tuleb jälgida võimalike kõrvalnähtude tekkimise osas suurenenud kokkupuute tõttu avakopaaniga.

Greip ja greibimahl võivad suurendada avakopaani kontsentratsiooni; seetõttu tuleb greibi ja greibimahla tarbimist vältida patsientidel, keda ravitakse avakopaaniga.

Avakopaani toime teistele ravimitele

Avakopaan on mõõdukas CYP3A4 inhibiitor *in vivo* ja võib suurendada samaaegselt manustatud ravimite plasmasisaldust, mis on CYP3A4 substraadid (nt alfentaniil, tsüklosporiin, dihüdroergotamiin, ergotamiin, fentanüül, siroliimus ja takroliimus). Patsiente tuleb ravida kaasneva preparaadi ravimi omaduste kokkuvõtte järgi. Vajalikuks võib osutada annuse vähendamise või kõrvaltoimete jälgimise.

Kliinilises uuringus suurendas avakopaani manustamine koos simvastatiiniga, tundliku CYP3A4 substraadiga, simvastatiini kogu süsteemset ekspositsiooni (AUC) 3,5 korda ja C_{max} -i 3,2 korda. Palun lugege simvastatiini ravimi omaduste kokkuvõtet sobiva annuse kohandamiseks.

Makrogoolglütserool hüdrosüstearaadi toime tundlikele P-glükoproteiini (P-gp) substraatidele

Abiaine makrogoolglütserool hüdrosüstearaadi kliiniliselt olulist toimet suhteliselt väikese biosaadavusega tundlikele P-gp substraatidele (nt dabigatraaneteksilaat) ei saa välistada. Ettevaatlik

tuleb olla kasutades väikese biosaadavusega P-gp substraate patsientidel, kes alustavad ravi avakopaaniga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasedus

Avakopaani kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Loomkatsete põhjal on täheldatud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

Avakopaani ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Avakopaani sisaldust ei ole mõõdetud lakteerivatel loomadel; siiski on avakopaani tuvastatud imetavate loomade järglaste plasmas ilma nähtava mõjuta järglastele (vt lõik 5.3).

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi avakopaaniga katkestamine/vältimine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Avakopaani toime kohta inimese viljakusele andmed puuduvad. Loomkatsete andmed ei näidanud meeste või naiste viljakuse häireid (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tavneos ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on iiveldus (23,5%), peavalu (20,5%), leukotsüütide arvu vähenemine (18,7%), ülemiste hingamisteede infektsioon (14,5%), kõhulahtisus (15,1%), oksendamine (15,1%) ja nina-neelupõletik (15,1%).

Kõige sagedasemad rasked kõrvaltoimed on maksafunktsiooni kõrvalekalded (5,4%) ja kopsupõletik (4,8%).

Kõrvaltoimete koondtabel

ANCA-ga seotud vaskuliidi keskses III faasi uuringus avakopaaniga ravitud patsientidel tekkinud ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed on esitatud tabelis 1 organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon Nina-neelupõletik	Kopsupõletik Riniit Kuseteede infektsioon Sinusiit Bronhiit Gastroenteriit Alumiste hingamisteede infektsioon Tselluliit Vöötohatis Gripp Suu kandidiaas Suu herpes Keskkõrvapõletik		
Vere ja lümfisüsteemi häired		Neutropeenia ¹		
Närvisüsteemi häired	Peavalu			
Seedetrakti häired ¹	Iiveldus Kõhulahtisus Oksendamine	Valu ülakõhus		
Maksa ja sapiteede häired	Maksafunktsiooni peegeldavate testi tulemuste suurenemine ^{1, 2}			Ravimitekkene maksakahjustus ¹ , kaduva sapijuha sündroom ¹
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Angioödeem ¹	
Uuringud	Leukotsüütide arvu vähenemine ³	Vere kreatiini fosfokinaasi sisalduse tõus ¹		

1 Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

2 Alaniinaminotransferaasi sisalduse tõus, vere üldbilirubiini sisalduse tõus, normist erinev maksafunktsioon, gammaglutamüültransferaasi sisalduse tõus, maksaensüümide sisalduse tõus, transaminaaside sisalduse tõus.

3 Sealhulgas leukopeenia.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hepatotoksilisus

Kesktes III faasi uuringus manustati 330 patsiendile ravimit ja 13,3% avakopaani rühma patsientidest ning 11,6% prednisooni rühma patsientidest tekkis kõrvaltoimena maksafunktsiooni peegeldavate testitulemuste suurenemine.

Avakopaani rühmas III faasi uuringus teatatud suurenenud maksafunktsiooni peegeldavad testitulemused hõlmasid hepatiiti (1,2%), hepatiiti kolestaasiga (0,6%), sealjuures üks patsient teatas nii hepatiidi kui ka kolestaasi diagnoosist; hepatotsellulaarset vigastust (0,6%) ühel patsiendil, kellel oli diagnoositud asümptomaatiline hepatiit, tsütolüüs ja anikteeriline kolestaas ilma hepatotsellulaarse puudulikkuseta.

Keskstes III faasi uuringus esines kõrvaltoimetena maksa ja sapiteede häireid sagedamini patsientidel, kelle raviskeem põhines kombinatsioonil tsüklofosfamiidiga, millele järgnes asatiopriin (10,2%), võrreldes nendega, kelle raviskeem põhines kombinatsioonil rituksimabiga (3,7%).

Uuringuravimi võtmine katkestati ajutiselt või lõplikult maksafunktsiooni peegeldavate testitulemuste suurenemise tõttu 5,4% avakopaani rühma patsientidest ja 3,0% prednisooni rühma patsientidest. Tõsistest kõrvaltoimetest maksafunktsiooni peegeldavate testitulemuste suurenemise tõttu teatati 5,4% avakopaani rühma patsientidest ja 3,7% prednisooni rühma patsientidest. Kõik rasked maksaga seotud kõrvaltoimed lahenesid kas avakopaani ja/või muude võimalike maksatoksiliste ravimite, sh trimetoprim ja sulfametoksasool, võtmise lõpetamisega.

Turuletulekujärgselt on teatatud ravimitekkeseest maksakahjustusest ja kaduva sapijuha sündroomist (vt lõik 4.4).

Neutropeenia

Keskstes III faasi uuringus teatati neutropeeniast 4 patsiendil (2,4%) igas ravirühmas. Prednisooni ja avakopaani kummaski rühmas teatati üksikust agranulotsütoosi juhtumist.

Avakopaani rühma patsiendil täheldati tsentraalset neutropeeniat luuüdi biopsias, mis lahenes iseenesest ilma lisaravita.

Kreatiini fosfokinaasi sisalduse tõus

Keskstes III faasi uuringus tekkisid 6 patsiendil (3,6%) avakopaani rühmas ja 1 patsiendil (0,6%) prednisooni rühmas kõrvaltoimed suurenenud kreatiini fosfokinaasi (CPK) sisalduse tõttu.

Ülitundlikkus, sealhulgas angioödeem

Keskstes III faasi uuringus tekkis 2 patsiendil (1,2%) avakopaani rühmas kõrvaltoimena angioödeem. Üks patsient hospitaliseeriti juhtumi tõttu. Avakopaani ravi katkestati ajutiselt ja mõlemad juhtumid lahenesid ilma tüsistusteta. Avakopaani ravi taas alustati ühel patsiendil ja angioödeem ei tekkinud uuesti.

Seedetrakti häired

Keskstes III faasi uuringus täheldati kõrvaltoimeid seedetrakti häirete tõttu 74,6% patsientidest, keda raviti avakopaani ja tsüklofosfamiidi kombinatsiooniga, millele järgnes asatiopriin võrreldes nendega, keda raviti avakopaani ja rituksimabi kombinatsiooniga (53,3%).

Patsientide erirühmad

Lapsed

III faasi uuringus osales kokku 3 noorukit, üks prednisooni rühmas ja kaks avakopaani rühmas. Andmed puuduvad alla 12 aasta vanustel lastel (vt lõik 5.1).

Eakad

Kliinilistes uuringutes olid ohutusandmed ≥ 65 -aastaste patsientide ja < 65 -aastaste täiskasvanute vahel sarnased.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Avakopaani uuriti tervetel isikutel maksimaalse ööpäevase annusena 200 mg (manustatuna 100 mg kaks korda ööpäevas) 7 päeva jooksul ilma tõendeid leidmata annust piirava toksilisuse kohta. Üleannustamisel on soovitatav patsienti jälgida mis tahes kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ning osutada asjakohast sümptomaatilist ja toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: komplemendi inhibiitorid, ATC-kood: L04AJ05

Toimemehhanism

Avakopaan on selektiivne inimese komplemendi 5a retseptori (C5aR1 või CD88) antagonist ja inhibeerib konkureerivalt C5aR1 ning anafülatoksiini C5a vahelist interaktsiooni. Avakopaani spetsiifiline ja selektiivne C5aR1 blokeerimine vähendab C5a põletikueelseid toimeid, mis hõlmab neutrofiilide aktivatsiooni, migratsiooni ja kinnitumist väikeste veresoonte põletikukohtadele, vaskulaarsete endoteelirakkude taandumist ja läbilaskvust.

Farmakodünaamilised toimed

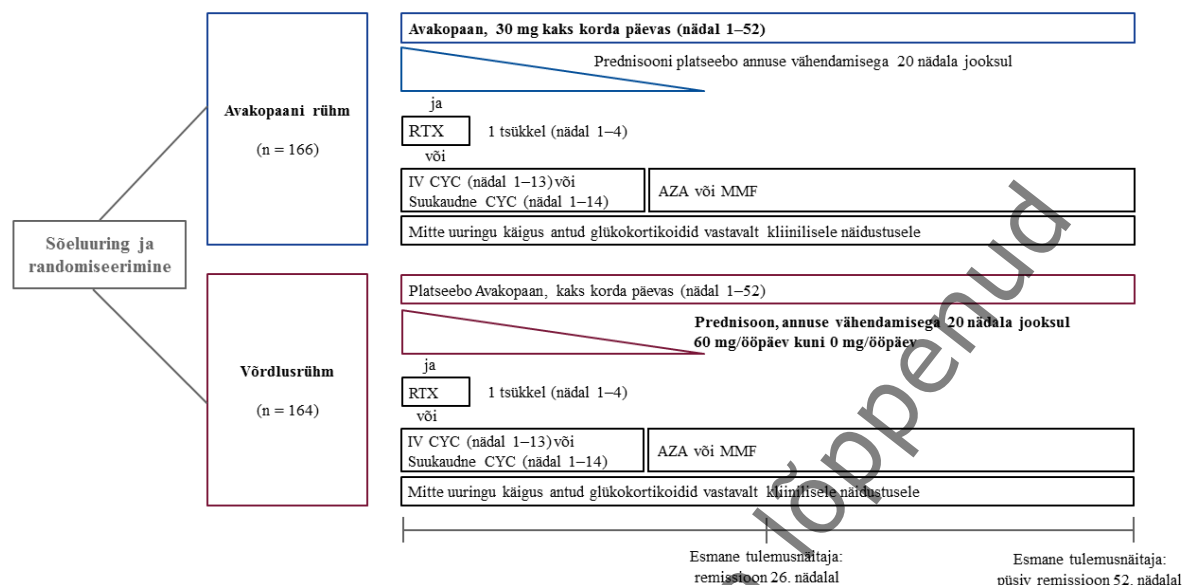
Avakopaan blokeerib C5a indutseeritud CD11b (integriin alfa M) suurenenud ekspressiooni neutrofiilidel, mis on pärit avakopaani võtnud inimestelt. CD11b vahendab neutrofiilide kinnitumist vaskulaarsete endoteelirakkude pinnale, mis on üks vaskuliidi väljakujunemise etappe.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kokku raviti 330 patsienti vanuses 13 aastat ja vanemad, kellel oli granulomatoosne polüangiit (GPA) (54,8%) või mikroskoopiline polüangiit (MPA) (45,2%), aktiivset toimeainet sisaldava võrdlusravimiga, randomiseeritud, topeltpimedas, topeltimitatsiooniga mitmekeskuselises keskses III faasi uuringus ADVOCATE 52 nädala jooksul.

Uuringu ADVOCATE ülesehitus on toodud joonisel 1.

Joonis 1 Uuringu ADVOCATE ülesehitus



AZA = asatiopriin; CYC = tsüklofosfamiid; IV = intravenoosne; MMF = mükofenolaatmofetiil; RTX = rituksimab

Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 kahte rühma:

- Avakopaani rühm (N = 166): patsiendid said 30 mg avakopaani kaks korda ööpäevas 52 nädala jooksul pluss prednisoonile sarnast platseebot väheneva raviskeemi alusel 20 nädala jooksul.
- Võrdlusravimi rühm (N = 164): patsiendid said avakopaanile sarnast platseebot kaks korda ööpäevas 52 nädala jooksul pluss prednisooni (vähendatud annusena alates 60 mg ööpäevas kuni 0-ni 20 nädala jooksul).

Mõlema rühma kõik patsiendid said immunosupressiivset ravi, kas:

- rituksimabi annuses 375 mg/m² 4 iganädalase intravenoosse annusena või
- intravenoosselt tsüklofosfamiidi 13 nädalat (15 mg/kg kohta kuni 1,2 g iga 2...3 nädala tagant) ja seejärel alustades 15. nädalal suukaudse asatiopriiniga 1 mg/kg kohta ööpäevas annuse tiitrimisega kuni 2 mg/kg kohta ööpäevas (asatiopriini asemel lubati mükofenolaatmofetiili 2 g ööpäevas. Kui mükofenolaatmofetiili ei talutud või see ei olnud kättesaadav, võidi manustada enterokattega mükofenolaatnaatriumi sihtannusena 1440 mg/ööpäevas) või
- suukaudset tsüklofosfamiidi 14 nädala jooksul (2 mg/kg kohta ööpäevas), millele järgnes suukaudne asatiopriin või mükofenolaatmofetiil/-naatrium alates 15. nädalast (sama annustamisskeem mis intravenoosse tsüklofosfamiidiga).

Esimeseks rituksimabi infusiooniks manustati 100 mg metüülprednisooni või samaväärset enne rituksimabi infusiooni alustamist. Teise, kolmanda ja neljanda rituksimabi infusiooni jaoks lubati glükokortikoidiga eelravi.

Tsüklofosfamiidi, asatiopriini ja mükofenolaadi annuse vähendamine või kohandamine oli lubatud, et tagada taoliste ravimite standardsete raviskeemidega suurim võimalik ohutus.

Kasutati järgmist uuringus manustatavat glükokortikoide vähendavat raviskeemi (tabel 2).

Tabel 2. Glükokortikoide vähendav raviskeem – prednisooni annus (mg ööpäevas)

Uuringu päev	Avakopaan	Võrdlusravim	
		≥ 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

Uuringuväliselt manustatud glükokortikoide, välja arvatud kui nende kasutamise vajaduse tingis kindel seisund (nagu neerupealiste puudulikkus), tuli vältida uuringu jooksul nii palju kui võimalik. Patsiente, kelle seisund halvenes või kellel tekkis ANCA-ga seotud vaskuliidi retsidiiv uuringu jooksul, võidi ravida glükokortikoidide piiratud kuuriga.

Tasakaalu saavutamiseks ravirühmade vahel stratifitseeriti patsiendid randomiseerimise ajal 3 teguri alusel:

- hiljuti diagnoositud või retsidiiveerunud ANCA-ga seotud vaskuliit,
- proteinaas 3 (PR3) positiivne või müeloperoksüdaas-positiivne (MPO) ANCA-ga seotud vaskuliit,
- patsiendid said kas intravenoosselt rituksimabi, intravenoosselt tsüklofosfamiidi või suukaudset tsüklofosfamiidi.

Kaks ravirühma olid heas tasakaalus patsientide demograafiliste näitajate ja haigustunnuste osas (tabel 3).

Tabel 3. Valitud näitajate algväärtused keskses III faasi ADVOCATE uuringus (ravikavatsusega populatsioonis)

Demograafilised näitajad	Avakopaan (N = 166)	Võrdlusravim (N = 164)
Vanus sõelumisprotseduuril		
Keskmine (SD), aastat	61 (14,6)	61 (14,5)
Vahemik, aastat	13...83	15...88
ANCA-ga seotud vaskuliidi seisund, n (%)		
Hiljuti diagnoositud	115 (69,3)	114 (69,5)
Retsidiveerunud	51 (30,7)	50 (30,5)
ANCA positiivsus, n (%)		
PR3	72 (43,4)	70 (42,7)
MPO	94 (56,6)	94 (57,3)
ANCA-ga seotud vaskuliidi tüüp, n (%)		
Granulomatoosne polüangiit (GPA)	91 (54,8)	90 (54,9)
Mikroskoopiline polüangiit (MPA)	75 (45,2)	74 (45,1)
BVAS-skoor		
Keskmine (SD)	16,3 (5,87)	16,2 (5,69)
eGFR		
Keskmine (SD), ml/min/1,73 m ²	50,7 (30,96)	52,9 (32,67)
Eelnev glükokortikoidide kasutus (sõelumisprotseduuri ajal)		
n (%)	125 (75,3)	135 (82,3)
Keskmine (SD), prednisooniga samaväärne annus (mg)	907 (1145,9)	978 (1157,5)

ANCA = neutrofiili vastane tsütoplasma antikeha; BVAS = Birminghami vaskuliidi aktiivsuse skoor; MPO = müeloperoksüdaas; PR3 = proteinaas-3, SD = standardhälve

Uuringu eesmärk oli kindlaks teha, kas avakopaan võib ravida efektiivselt ANCA-ga seotud vaskuliidiga patsiente, samas võimaldades glükokortikoidide kasutamise vähendamist ilma ohutust ega efektiivsust kahjustamata.

Esmane eesmärk oli hinnata ülalkirjeldatud raviskeemide efektiivsust ANCA-ga seotud vaskuliidi remissiooni indutseerimisel ja säilitamisel kahe järgneva tulemusnäitaja alusel:

- haiguse remissiooni saavutanud patsientide osakaal, mida määratleti kui Birminghami vaskuliidi aktiivsuse skoor (BVAS) 0 ja glükokortikoididest loobumine ANCA-ga seotud vaskuliidi raviks vähemalt 4 nädala jooksul enne 26. nädalat,
- haiguse remissiooni säilitanud patsientide osakaal, mida määratleti kui retsidiveerumiseta haiguse remissioon 26. nädalal kuni 52. nädalani ja BVAS 0 ning glükokortikoididest loobumine ANCA-ga seotud vaskuliidi raviks vähemalt 4 nädala jooksul enne 52. nädalat.

Kahte esmast tulemusnäitajat testiti järjest samaväärsuse ja paremuse suhtes nn väravahoidja (*gatekeeping*) protseduuriga, et hoida I tüüpi vea määra 0,05 juures.

Antud uuringu tulemused on näidatud tabelis 4.

Tabel 4. Remissioon 26. nädalal ja säilitatud remissioon 52. nädalal keskses III faasi ADVOCATE uuringus (ravikavatsusega populatsioon)

	Avakopaaan N = 166 n (%)	Võrdlusravim N = 164 n (%)	Hinnanguline ravi erinevus %^a
Remissioon 26. nädalal	120 (72,3)	115 (70,1)	3,4
95% CI	64,8; 78,9	62,5; 77,0	-6,0; 12,8
Säilitatud remissioon 52. nädalal	109 (65,7)	90 (54,9)	12,5 ^b
95% CI	57,9; 72,8	46,9; 62,6	2,6; 22,3

CI = usaldusvahemik

^a Kahepoolsed 95% CI-d arvutatakse randomiseerimise stratifitseerimisteguri suhtes korrigeerimisel.

^b Paremuuse p-väärtus = 0,013 (kahepoolne)

Täheldatud efektiivsus oli järjepidev asjakohaste alarühmade lõikes, s.t hiljuti diagnoositud ja retsidiveerunud haigusega, PR3 ja MPO ANCA-ga positiivne, GPA ja MPA ning meestel ja naistel. Efektiivsuse tulemused foonravi järgi on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Remissioon 26. nädalal ja säilitatud remissioon 52. nädalal keskses III faasi ADVOCATE uuringus foonravi järgi (ravikavatsusega populatsioon)

	Avakopaaan n/N (%)	Võrdlusravim n/N (%)	Erinevus %, 95% CI^a
Remissioon 26. nädalal			
Patsiendid, kes said intravenooset rituksimabi	83/107 (77,6)	81/107 (75,7)	1,9 (-9,5; 13,2)
Patsiendid, kes said intravenooset või suukaudset tsüklofosfamiidi	37/59 (62,7)	34/57 (59,6)	3,1 (-14,7; 20,8)
Säilitatud remissioon 52. nädalal			
Patsiendid, kes said intravenooset rituksimabi	76/107 (71,0)	60/107 (56,1)	15,0 (2,2; 27,7)
Patsiendid, kes said intravenooset või suukaudset tsüklofosfamiidi	33/59 (55,9)	30/57 (52,6)	3,3 (-14,8; 21,4)

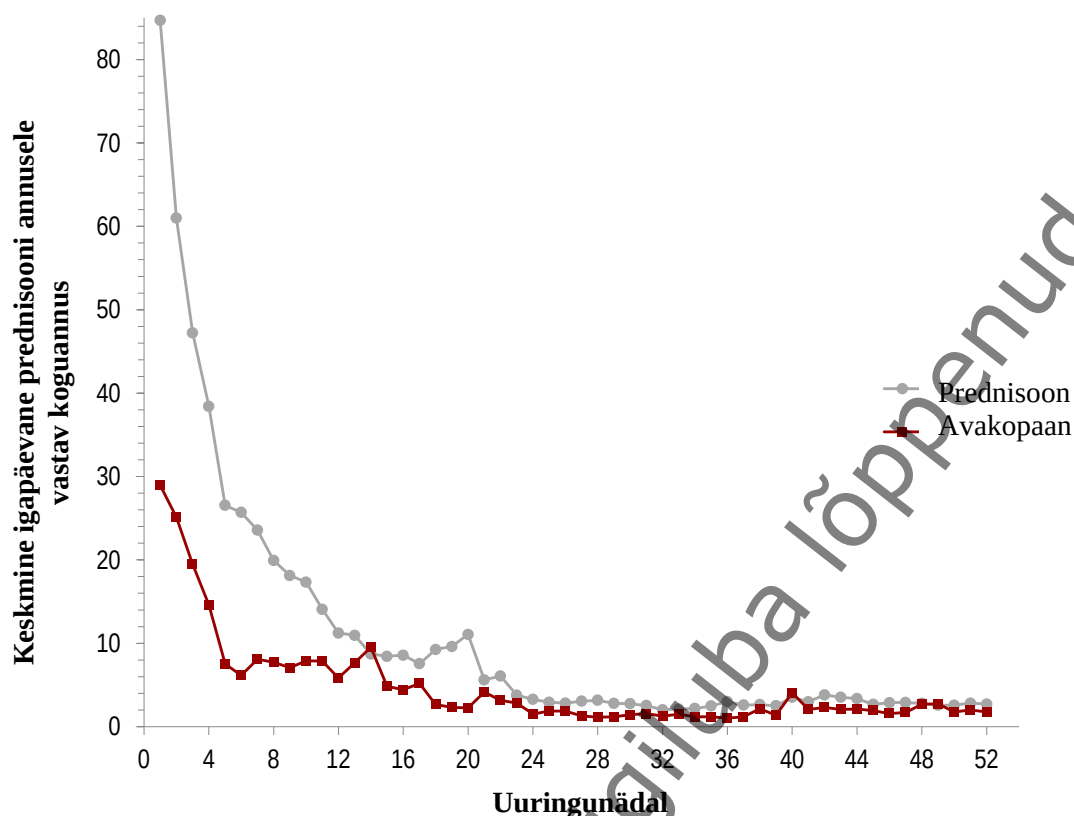
^a Kahepoolsed 95% usaldusvahemikud (CI) arvutatakse osakaalude erinevustele (avakopaaan miinus võrdlusravim) Waldi meetodi abil.

Glükokortikoidide toksilisus

Keskses III faasi ADVOCATE uuringus oli kogu kumulatiivne prednisooniga samaväärne annus alates 1. päevast kuni ravi lõpuni ligikaudu 2,3 korda suurem võrdlusravimi rühmas võrreldes avakopaaani rühmaga (3846,9 mg vs. 1675,5 mg, vastavalt).

Uuringu algtasemest kuni 26. nädalani said avakopaaani kasutanud patsientidest 86,1% uuringuväliseid glükokortikoidide. Võrdlusrühmas tulenes suurem osa glükokortikoidide kasutamisest uuringuplaanis määratletud prednisoonikuurist.

Joonis 2. Keskmine igapäevane prednisooni annusele vastav glükokortikoidide koguanus (mg) patsiendi kohta uuringunädalal uuringurühma kaupa uuringus ADVOCATE (ravikavatsuslik populatsioon)



Glükokortikoidide toksilisuse indeksiga (GTI) hinnatakse glükokortikoididega seotud haigestumust, sh kehamassiindeksi, glükoosi taluvuse, lipiidide, steroidmüopaatia, nahatoksilisuse, neuropsühhiaatilise toksilisuse ja infektsiooni mõõtmist. Suurem GTI viitab glükokortikoidide toksilisusele. GTI sisaldab kumulatiivset halvenemise skoori (*Cumulative Worsening Score, CWS*), mis näitab aja möödudes välja kujunenud kumulatiivset toksilisust, ja üdise paranemise skoori (*Aggregate Improvement Score, AIS*), mis näitab toksilisuse paranemist ja halvenemist aja möödudes.

Avakopaani rühma kaks GTI skoori (CWS ja AIS) võrreldes võrdlusravimi rühmaga on kokku võetud tabelis 6. GTI hindamised olid uuringu teised tulemusnäitajad ja neid ei kontrollitud mitmesuse suhtes.

Tabel 6. Glükokortikoidide toksilisuse indeksi tulemused keskses III faasi ADVOCATE uuringus (ravikavatsusega populatsioon)

	Avakopaan N = 166	Võrdlusravim N = 164	Rühmade vaheline erinevus, 95% CI
Kumulatiivne halvenemise skoor (CWS)			
13. nädal (vähimruutude keskmine)	25,7	36,6	-11,0 (-19,7; -2,2)
26. nädal (vähimruutude keskmine)	39,7	56,6	-16,8 (-25,6; -8,0)
Üldine paranemise skoor (AIS)			
13. nädal (vähimruutude keskmine)	9,9	23,2	-13,3 (-22,2; -4,4)
26. nädal (vähimruutude keskmine)	11,2	23,4	-12,1 (-21,1; -3,2)

Lapsed

Kesktes III faasi uuringus ADVOCATE uuriti kokku 3 noorukit, kaks avakopaani rühmas ja üks võrdlusravimi rühmas. Üks avakopaani rühma kaasatud nooruk katkestas ravi süveneva neeru vaskuliidi tõttu. Teine, avakopaani saanud nooruk, lõpetas ravi ja saavutas remissiooni 26. nädalal ning säilitas remissiooni 52. nädalal.

Võrdlusravimi rühma kaasatud nooruk katkestas ravi rasestumisvastaste vahendite tarvitamise eiramise tõttu.

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada avakopaaniga korraldatud uuringute tulemusi laste ühe või mitme alarühma kohta ANCA-ga seotud vaskuliidi ravi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Ilma toiduta manustamisel saavutatakse avakopaani maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) mediaanajaga (t_{max}) ligikaudu 2 tundi. Avakopaaniga on täheldatud ligikaudu annusega võrdelist süsteemse sisalduse suurenemist annuse vahemikus 10...30 mg.

Ravimi 30 mg annuse kapslina manustamine samaaegselt rasvarõhke, suure kalorsusega toidukorraga suurendab avakopaani plasmakontsentratsiooni (AUC) ligikaudu 72% ja viivitab t_{max} -i saavutamist ligikaudu 3 tundi; kuid C_{max} -i ei mõjutata.

Jaotumine

Avakopaani pöörduv seondumisvõime plasmavalkudega (nt albumiin ja α 1-happe glükoproteiin) ja metaboliidiga M1 on suurem kui 99,9%. Näiv jaotusruumala on suur (V_z/F 3000...11 000 l), mis viitab toimeaine laialdasele jaotumisvõimele kudedes.

Biotransformatsioon

Avakopaan eritub peamiselt ainevahetuse I faasiga. Radioaktiivselt märgistatud avakopaani manustamise järgselt eritusid enamus toimeainega seotud materjalidest väljaheidetes ainevahetuse I faasi metaboliitidena. Ühte peamist metaboliiti (M1), avakopaani monohüdroksüülitud produkti, leiti ~12% juhtudest kõigist toimeainega seotud plasma materjalidest. Käesolev metaboliit moodustab 30...50% lähtepreparaadi sisaldusest ja on ligikaudu avakopaaniga sarnase aktiivsusega C5aR1 suhtes. Avakopaani kliirens ja metaboliidi M1 moodustumine ja kliirens toimuvad peamiselt tsütokroom P450 (CYP) 3A4 ensüümi kaudu.

Avakopaani kliinilist koostoimet tundliku CYP3A4 substraadi simvastatiiniga on kirjeldatud lõigus 4.5. Avakopaan on CYP2C9 ensüümi nõrk inhibiitor, millele viitab proovi toimeaine tselekoksiibi (1,15 kordne) mõõdukas AUC suurenemine.

Avakopaan ei ole teiste CYP ensüümide inhibiitor või indutseerija *in vitro*.

Avakopaan on ebaoluline kuni nõrk tavapäraste transporterite inhibiitor *in vitro*. Seetõttu on vähe tõenäoline koostoimete tekkimine avakopaani samaaegsel manustamisel ainetega, mis on taoliste transporterite substraadid või inhibiitorid.

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel on avakopaani näiv kogukliirens 16,3 l/h (95% CI: 13,1...21,1 l/h). Mediaanne terminaalne poolväärtusaeg on 510 tundi (21 päeva) populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel. Avakopaaniga ravi katkestamisel pärast tasakaalukontsentratsiooni saavutamist on avakopaani jääkplasmakontsentratsioon ootuspäraselt ~20%, < 10% ja < 5%

tasakaalukontsentratsiooni maksimaalsest kontsentratsioonist vastavalt ligikaudu 4., 7. ja 10. nädalal, viimase annuse manustamise järgselt.

Radioaktiivselt märgistatud avakopaani manustamise järgselt leiti vastavalt ligikaudu 77% ja 10% radioaktiivsusest väljaheidetes ja uriinis, ning vastavalt 7% ja < 0,1% radioaktiivselt märgistatud avakopaani annusest muutumatul kujul väljaheidetest ja uriinist. Tulemuste põhjal võib järeldada, et avakopaani peamine kliirens toimub ainevahetuse kaudu, millele järgneb metaboliitide eritumine väljaheidetes sapiteede kaudu ja otsene avakopaani eritumine sapiga uriini või väljaheidetes on ebaoluline.

Patsientide erirühmad

Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsiga ei leitud olulist avakopaani plasmakontsentratsiooni mõju vanusele (täiskasvanutel); kuid üle 75-aastaste patsientide kohta oli kliinilistes uuringutes farmakokineetika andmeid piiratud koguses. Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Avakopaani farmakokineetilisi omadusi hinnati 16 patsiendil, kellel oli kerge (Child-Pugh' klass A) kuni mõõdukas (Child-Pugh' klass B) maksakahjustus. Võrreldes tavapäraste kontrollidega ei täheldatud ekspositsiooni farmakoloogiliselt olulisi erinevusi (keskmine C_{max} -i ja AUC määr $\leq 1,3$) avakopaani ega peamise metaboliidi M1 korral; seega ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.2).

Avakopaani toimet ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel on avakopaani ekspositsioon sarnane neerukahjustusega patsientide ja tervete isikute vahel. Seetõttu ei ole neerukahjustuse alusel annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.2).

Avakopaani toimet ei ole uuritud ANCA-ga seotud vaskuliidiga patsientidel, kellel on eGFR alla 15 ml/min/1,73 m² ja kes saavad dialüüsi, vajavad dialüüsi või plasma vahetust.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Fertiilsus ja varajane embrüonaalne areng

Avakopaan ei mõjutanud meeste või naiste paljunemisvõimet (fertiilsust) ega hamstrite varajast arengut kuni 6,8-kordse kliinilise AUC-ga võrdelise suukaudse annuse korral.

Embrüonaalne/fetaalne areng

Avakopaan ei olnud teratogeenne suukaudsel manustamisel hamstritele ega jänestele. Hamstritel täheldati skeleti muutusi (lühike üleliigne rinna-nimmeosa roie) 5,3-kordse kliinilise AUC-ga võrdelise ekspositsiooni juures. Jänestel põhjustas avakopaan toksilisust emasloomale (kliinilised kõrvalnähud ja abort), kuid mitte fetaalset toksilisust 0,6-kordse kliinilise AUC juures.

Pre- ja postnataalne areng

Avakopaan ei põhjustanud hamstritel kõrvaltoimeid emastes järglastes 6,3-kordse kliinilise AUC juures manustamisel tiinuse ajal ja laktatsiooni perioodil kuni võõrutamiseni. Isasloomadel täheldati kerget viivitust eesnaha eraldumisel 3,7-kordse kliinilise AUC juures. Taolist erandlikku leidu loeti madala toksikoloogilise olulisusega ja seda ei seostatud mis tahes reproduktiivse toimivuse häirega. Avakopaani plasmasisalduse analüüsimisel imetavatel emasloomadel ja imetatavate järglaste plasmas ei tuvastatud avakopaani sisaldust, mis viitab, et avakopaan eritub tõenäoliselt lakteerivate hamstrite rinnapiima.

Kartsinogeensus

Avakopaani kartsinogeensusust rottidel ja hamstritel hinnati 2-aastases uuringus. Isastel avakopaaniga ravitavatel rottidel täheldati vähest C-rakulise kilpnäärme adenoomi esinemissageduse tõusu; esinemissageduse tõus ei olnud statistiliselt oluline ja jäi ajaloolise kontrollvahemiku piiresse. Avakopaan ei olnud hamstritele, farmakoloogiliselt olulisele liigile, kartsinogeenne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat
Makrogool (4000)

Kapsli kest

Želatiin
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)
Polüsorbaat 80

Trükivärv

Must raudoksiid (E172)
Šellak
Naatriumhüdrosiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpudelis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on lapsekindel kork ja isoleerkiht. Pakendid suurustega 30 või 180 kõvakapslit või 540 kõvakapsliga hulgpakend (kolm 180 kapsliga pakendit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1605/001

EU/1/21/1605/002

EU/1/21/1605/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11. jaanuar 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP – 30 JA 180 KAPSLIGA PAKENDIT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tavneos 10 mg kõvakapslid
avakopaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 10 mg avakopaani.

3. ABIAINED

Sisaldab makrogoolglütseroolhüdrosüstearaati.
Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

180 kõvakapslit.
30 kõvakapslit.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Kapslid tuleb tervelt alla neelata ja võtta koos toiduga.
Mitte purustada, närida ega avada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Lisada QR-kood + www.tavneos-patient.eu

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1605/001 – 30 kõvakapslit
EU/1/21/1605/002 – 180 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Tavneos

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**HULGIPAKENDISSE KUULUVA PAKENDI SISEKARP (ILMA SINISE KASTITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tavneos 10 mg kõvakapslid
avakopaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 10 mg avakopaani.

3. ABIAINED

Sisaldab makrogoolglütseroolhüdrosüstearaati.
Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

180 kõvakapslit.
Hulgipakendi osa. Mitte eraldi müügiks.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Kapslid tuleb tervelt alla neelata ja võtta koos toiduga.
Mitte purustada, närida ega avada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1605/003 – 540 kõvakapslit (kolm 180 kapsliga pakendit)

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Tavneos

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**VÄLISKARP (HULGIPAKEND) – 540 (KOLM 180 KAPSLIGA PAKENDIT)
KÕVAKAPSLIT (SINISE KASTIGA)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tavneos 10 mg kõvakapslid
avakopaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 10 mg avakopaani.

3. ABIAINED

Sisaldab makrogoolglütseroolhüdrosüstearaati.
Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapslid.

Hulgipakend: 540 (kolm 180 kapsliga pakendit) kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Kapslid tuleb tervelt alla neelata ja võtta koos toiduga.
Mitte purustada, närida ega avada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Lisada QR-kood + www.tavneos-patient.eu

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1605/003 – 540 kõvakapslit (kolm 180 kapsliga pakendit)

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Tavneos

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
PUDELI ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tavneos 10 mg kõvakapslid
avakopaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 10 mg avakopaani.

3. ABIAINED

Sisaldab makrogoolglütseroolhüdrosüstearaati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

180 kõvakapslit.
30 kõvakapslit.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Kapslid tuleb tervelt alla neelata ja võtta koos toiduga.
Mitte purustada, närida ega avada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1605/001 – 30 kõvakapslit
EU/1/21/1605/002 – 180 kõvakapslit
EU/1/21/1605/003 – 540 kõvakapslit (kolm 180 kapsliga pakendit)

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Tavneos 10 mg kõvakapslid avakopaan

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tavneos ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tavneos'i võtmist
3. Kuidas Tavneos'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tavneos'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tavneos ja milleks seda kasutatakse

Mis on Tavneos?

Tavneos sisaldab toimeainet avakopaan, mis kinnitub kehas kindlale valgule, mida nimetatakse komplemendi 5a retseptoriks.

Milleks Tavneos'i kasutatakse?

Tavneos'i kasutatakse täiskasvanutel väikeste veresoonte põletikust põhjustatud järk-järgult süveneva haiguse raviks, mida nimetatakse granulomatoosne polüangiit (GPA) ja mikroskoopiline polüangiit (MPA):

- **Granulomatoosne polüangiit** mõjutab peamiselt väikeseid veresooni ja kudesid neerudes, kopsudes, kõris, ninas ja ninakõrvalurgetes, kuid ka teisi elundeid. Patsientidel moodustuvad väikesed mitmekihilised sõlmed (granuloomid), mis tekivad veresoontes ja nende ümber, ning mida põhjustab koekahjustusest tekkinud põletik.
- **Mikroskoopiline polüangiit** mõjutab väiksemaid veresooni. Sageli mõjutab see neerusid, kuid võib mõjutada ka teisi elundeid.

Komplemendi 5a retseptoril on keskne osa põletiku stimuleerimises. Ravim kinnitub sellele retseptorile ja takistab viimase toimimist, vähendades sellega veresoonte põletikku, mida täheldatakse taoliste haiguste puhul.

Tavneos'i võib kasutada koos teiste teie arsti määratud ravimitega.

2. Mida on vaja teada enne Tavneos'i võtmist

Tavneos'i ei tohi võtta

- kui olete avakopaani või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tavneos'i võtmist ja ravi ajal pidage nõu oma arstiga, kui teil on olnud või on:

- maksakahjustuse sümptomid, nagu halb enesetunne (iiveldus või oksendamine), väsimustunne, isutus, naha või silmavalgete kollasus, tume uriin, sügelus, valu ülakõhus, suurenenud üldbilirubiini (verepigmenti kollane laguprodukt) sisaldus või suurenenud maksaensüümide (nt transaminaasid) sisaldus;
- mis tahes nakkushaigus, ootamatud verevalumid ja verejooks (need kaks on sagedased luuüdi puudulikkuse nähud);
- B-hepatiit, C-hepatiit, HIV-nakkus või tuberkuloos;
- südamehaigus, nagu südameinfarkt, südamepuudulikkus, südameveresoonte põletik;
- mingit tüüpi vähkkasvaja.

Tavneos'i ei soovitata kasutada patsientidel, kellel on:

- aktiivne maksahaigus või
- aktiivne, raske nakkushaigus.

Teie arst võtab vereproovid enne ravi või vajadusel ravi ajal, et kontrollida:

- kas teil on maksaprobleeme (mõõtes maksaensüümide ja vere üldbilirubiini sisaldust);
- kas teil on nakkuste tekkimise oht (mõõtes teie vere valgeliblede arvu).

Teie arst otsustab, kas peatada ravi ajutiselt või lõplikult.

Arst jälgib teid ka *Neisseria meningitidis*'e infektsiooni nähtude ja sümptomite tekkimise suhtes. Seda soovitatakse GPA või MPA-ga täiskasvanud patsientidele.

Tavneos'iga ravi ajal on soovitatav teha teile ennetavat ravi kopsunakkuse *Pneumocystis jirovecii* põhjustatud kopsupõletiku vastu.

Vaktsiini tuleb eelistatult manustada enne Tavneos'iga ravi alustamist või aktiivse haiguse (granulomatoosne polüangiit või mikroskoopiline polüangiit) puudumisel.

Tavneos'iga ravi ajal on teatatud raskest ja valulikust nahaalusest tursest, mis tekib tavaliselt näos. Kui turse mõjutab kõri, võivad tekkida hingamisraskused. Katkestage ravi ja pöörduge kohe arsti poole, kui teil tekib näo-, huulte, keele- või kõriturse või hingamisraskused.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke Tavneos'i alla 18-aastastele lastele, kuna ei ole piisavalt tõendeid ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta selles vanuserühmas.

Muud ravimid ja Tavneos

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või võite võtta mis tahes muid ravimeid.

Eriti oluline on teatada arstile, kui kasutate järgmisi ravimeid:

- karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin: epilepsia ja muude haiguste ravimid,
- ensalutamiid, mitotaan: vähiravimid,
- rifampitsiin: ravim, mida kasutatakse tuberkuloosi või muude kindlate nakkuste raviks,
- naistepuna: ravimtaim, mida kasutatakse kerge depressiooni raviks.

Kui nendest ravimitest ühe lühiajalist kasutamist ei saa Tavneos'iga ravi ajal vältida, võib arst regulaarselt kontrollida teie seisundit, et hinnata, kuidas Tavneos teile toimib.

Tavneos võib mõjutada teisi ravimeid või seda ravimit võivad mõjutada järgmised ravimid:

- alfentaniil: valuvaigisti, mida kasutatakse narkoosiga operatsioonidel,
- botsepreviir, telapreviir: C-hepatiidi ravimid,
- bosentaan: ravim, mida kasutatakse kõrge vererõhu raviks kopsudes ja haavandite raviks sõrmedel ning varvastel, mida nimetatakse sklerodermaks,
- klaritromütsiin, telitromütsiin: antibiootikumid bakteriaalsete nakkuste raviks,
- konivaptaan: vere madala naatriumisalduse raviks kasutatav ravim,
- tsüklosporiin: immuunsüsteemi toimet piirav ja siiriku äratõukereaktsiooni ennetav ravim, mida kasutatakse raskete nahahaiguste ja raskete silma või liigeste põletike raviks,
- dabigatraan: verd vedeldav ravim,
- dihüdroergotamiin, ergotamiin: migreeni ravimid,
- fentanüül: tugev valuvaigisti,
- indinaviir, efavirens, etraviriin, lopinaviir/ritonaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir: HIV-nakkuse ravimid,
- itrakonasool, posakonasool, vorikonasool: seennakkuste ravimid,
- ketokonasool: keha üleliigsest kortisooli tootmisest, mida tuntakse kui Cushingi sündroom, tingitud sümptomite ravim,
- mibefradiil: südame ebakorrapärase rütmi ja kõrge vererõhu ravim,
- modafiniil: ravim, mida kasutatakse äärmusliku uinumise kalduvuse raviks,
- nefasodoon: depressiooniravim,
- simvastatiin: ravim, mida kasutatakse üldkolesterooli, „halva“ kolesterooli (LDL-kolesterooli) ja rasvainete, mida nimetatakse triglütseriidideks, taseme langetamiseks veres,
- siroliimus, takroliimus: ravimid immuunsüsteemi toime alla surumiseks ja siiriku äratõukereaktsiooni ennetamiseks.

Tavneos koos toidu ja joogiga

Vältige greibi ja greibimahla tarvitamist Tavneos'iga ravi ajal, sest need võivad mõjutada ravimi toimet.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- **Rasedus**
Ravimit ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal või rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.
- **Imetamine**
Pole teada, kas avakopaan eritub rinnapiima. Ohtu imikule ei saa välistada, arst aitab teil otsustada, kas katkestada ravi Tavneos'iga või lõpetada rinnaga toitmine.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

On vähetõenäoline, et Tavneos mõjutab teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Tavneos sisaldab makrogoolglütseroolhüdroksüstearaati

See võib põhjustada seedehäireid või kõhulahtisust.

3. Kuidas Tavneos'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on **3 kapslit hommikuti ja 3 kapslit õhtuti**.

Manustamisviis

Neelake kapslid tervelt alla koos klaasi veega. **Ärge** purustage, närige ega avage kapsleid. Võtke kapsleid koos toiduga, 3 kapslit hommikuti ja 3 kapslit õhtuti.

Kui te võtate Tavneos'i rohkem, kui ette nähtud

Rääkige kohe oma arstiga.

Kui te unustate Tavneos'i võtta

Kui teie järgmise ettenähtud annuseni on **rohkem kui 3 tundi**, võtke vahelejäanud annus niipea kui võimalik ja võtke järgmine annus õigel ajal.

Kui järgmise annuseni on jäänud vähem kui **3 tundi**, ärge võtke vahelejäanud annust. Lihtsalt võtke järgmine annus tavapärasel ajal.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Tavneos'i võtmise

Katkestage ravi ja pöörduge kohe arsti poole, kui teil tekib näo-, huulte-, keele- või kõriturse või hingamisraskused. Mis tahes muus olukorras ärge lõpetage selle ravimi kasutamist enne, kui olete arstiga seda arutanud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pöörduge viivitamatult arsti poole, kui teil tekivad järgmised rasked kõrvaltoimed:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- vereproovis suurenenud
 - maksaensüümide sisaldus (maksaprobleemide näht),
 - bilirubiini sisaldus: verepigmenti kollane laguprodukt.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- kopsupõletik (sümptomid võivad olla vilistav hingamine, hingamisraskused või valu rinnus).

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- raske allergiline reaktsioon, mis võib põhjustada turset naha all, peamiselt näos, ning võib põhjustada hingamisraskusi (angioödeem).

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- raske maksakahjustus ja sapijuha kahjustus (sümptomiteks võivad olla halb enesetunne (iiveldus või oksendamine), väsimustunne, isutus, naha või silmavalgete kollasus, tume uriin, sügelus või valu ülakõhus). (Vt lõik 2.)

Muud kõrvaltoimed võivad tekkida järgmise esinemissagedusega:

Väga sage

- ülemiste hingamisteede nakkus,
- valus ja põletikuline neel ja nina,
- peavalu,
- halb enesetunne (iiveldus),
- kõhulahtisus,
- oksendamine,
- vereproovis täheldatud valgete vereliblede arvu vähenemine.

Sage

- nina sisekesta põletik, mis põhjustab aevastamist, sügelust, vesist ja kinnist nina,
- kuseteede nakkused,
- põletik ninakõrvalurgetes või bronhides,
- põletik kõhus ja soolte sisekestal,
- alumiste hingamisteede nakkus,
- tselluliit,
- vöötohatis,
- gripp,
- suu *Candida* seennakkus (kandidiaas) või herpes (ohatis),
- keskkõrvapõletik,
- neutrofiilide ehk vere valgeliblede arvu vähenemine (sümptomid võivad olla nakkused, palavik või valulik turse),
- valu ülakõhus,
- vere kreatiinfosfokinaasi ensüümi sisalduse suurenemine (sümptomid võivad olla valu rinnus, segasus, lihasvalu, ootamatu nõrkus või keha tuimus).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tavneos'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpudelis valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tavneos sisaldab

- Toimeaine on avakopaan.
Üks kõvakapsel sisaldab 10 mg avakopaani.
- Teised koostisosad on:
 - makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat
 - makrogool (4000)

- želatiin
- polüsorbaat 80
- punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172)
- titaandioksiid (E171)
- šellak
- naatriumhüdroksiid.

Kuidas Tavneos välja näeb ja pakendi sisu

Tavneos'i kõvakapslid koosnevad kollasest kapslikorpusest ja heleoranžist kapslikaanest, millele on mustas kirjas trükitud „CCX168”.

Kapslid on 22 mm pikad ja läbimõõduga 8 mm.

Kapslid on pakendatud plastpudelisse, millel on lapsekindel kork.

Tavneos on saadaval

- pakendites, mis sisaldavad 30 kõvakapslit või
- pakendites, mis sisaldavad 180 kõvakapslit või
- hulgipakendites, mis sisaldavad 540 kõvakapslit (3 eraldi pakendit, mis sisaldavad 180 kõvakapslit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja poole.

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Lisaks on täpne teave selle ravimi kohta saadaval järgmisel veebilehel: <https://www.tavneos-patient.eu>.

IV lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet avakopaani perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Võttes arvesse saadaolevaid andmeid, mis puudutavad tuvastatud kõrvalekaldeid maksafunktsiooni analüüside ajastuse kohta, tõsiseid ravimist põhjustatud maksakahjustuse juhtumeid, sh surmaga lõppenud juhtumeid, millest teatati turuletulekujärgselt, ning soovitude puudumist funktsioonitestides maksa jälgimise sageduse või intervalli kohta Euroopa Reumatoloogia Assotsiatsioonide Liidu (EULAR) viimaste soovitude kohase neutrofiilide tsütoplasmaatilise antikehaga seotud vaskuliidi raviks, on ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohal, et maksafunktsiooni (st maksa transaminaaside ja üldbilirubiini) jälgimise sagedust tuleks täpsustada ravimiteabes. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et avakopaani sisaldavate ravimite ravimiteabesse tuleb teha vastavad muudatused.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Avakopaani kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamisel, et avakopaani sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa tingimusi.