

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Tavneos 10 mg tvrde kapsule

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 10 mg avakopana.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 245 mg makroglicerolhidroksistearata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Kapsule sa žutim tijelom i svjetlonarančastom kapicom s oznakom „CCX168” crne boje. Kapsula je duga 22 mm i ima promjer 8 mm (veličina 0).

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Tavneos je, u kombinaciji s terapijom rituksimabom ili ciklofosfamidom, indiciran za liječenje odraslih bolesnika s teškom, aktivnom granulomatozom s poliangitisom (GPA) ili mikroskopskim poliangitisom (MPA) (vidjeti dio 4.2).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje trebaju započeti i pratiti zdravstveni radnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju GPA-e ili MPA-e.

#### Doziranje

Preporučeno doziranje je 30 mg Tavneosa (3 tvrde kapsule od 10 mg svaka) dvaput dnevno, ujutro i navečer, peroralno s hranom.

Tavneos treba primjenjivati u kombinaciji s rituksimabom ili ciklofosfamidom prema sljedećem režimu:

- rituksimab jednom tjedno intravenski, tijekom 4 tjedna ili
- intravenski ili peroralni ciklofosfamid tijekom 13 ili 14 tjedana, a zatim peroralni azatioprin ili mofetilmikofenolat i
- glukokortikoidi prema kliničkoj indikaciji.

Pojedinosti o dozama i istodobnoj primjeni glukokortikoida te podaci o djelotvornosti i sigurnosti kombinacija navedeni su u dijelovima 4.8 i 5.1.

Podaci iz kliničkog ispitivanja ograničeni su na 52 tjedna izloženosti i 8 tjedana promatranja nakon toga.

### *Propuštene doze*

Ako bolesnik propusti uzeti dozu, propuštenu dozu mora uzeti što prije, osim ako je do sljedeće predviđene doze ostalo manje od tri sata. Propuštena doza ne smije se uzeti ako je ostalo manje od tri sata do sljedeće predviđene doze.

### *Prilagodbe doziranja*

Liječenje se mora ponovno klinički procijeniti i privremeno prekinuti u sljedećim slučajevima:

- alanin-aminotransferaza (ALT) ili aspartat-aminotransferaza (AST) > 3 puta viša od gornje granice normalne vrijednosti (GGN).

Liječenje se mora privremeno prekinuti u sljedećim slučajevima:

- ALT ili AST > 5 × GGN,
- bolesnik razvije leukopeniju (broj bijelih krvnih stanica < 2 × 10<sup>9</sup>/l) ili neutropeniju (broj neutrofila < 1 × 10<sup>9</sup>/l) ili limfopeniju (broj limfocita < 0,2 × 10<sup>9</sup>/l),
- bolesnik ima aktivnu, ozbiljnu infekciju (tj. potrebna mu je hospitalizacija ili produljena hospitalizacija).

Liječenje se može nastaviti:

- kad se ponovno uspostave normalne vrijednosti i na temelju pojedinačne procjene omjera koristi i rizika.

Ako se liječenje nastavi, potrebno je pomno nadzirati jetrene transaminaze i ukupni bilirubin.

Obavezno razmotriti trajni prestanak liječenja u sljedećim slučajevima:

- ALT ili AST > 8 × GGN,
- ALT ili AST > 5 × GGN dulje od 2 tjedna,
- ALT ili AST > 3 × GGN i ukupni bilirubin > 2 × GGN ili međunarodni normalizirani omjer (engl. *international normalized ratio*, INR) > 1,5
- ALT ili AST > 3 × GGN uz pojavu umora, mučnine, povraćanja, boli ili osjetljivosti u desnom gornjem kvadrantu, vrućice, osipa i/ili eozinofilije (> 5 %),
- utvrđena je povezanost između avakopana i disfunkcije jetre.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje jetrene funkcije*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Avakopan nije ispitivan u ispitanika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh C) i stoga se ne preporučuje za primjenu u tim populacijama bolesnika.

#### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Nije potrebna prilagodba doze s obzirom na bubrežnu funkciju (vidjeti dio 5.2).

Avakopan nije ispitivan u bolesnika s vaskulitisom povezanim s antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima (ANCA) s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije (eGFR) ispod 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, koji su na dijalizi, potrebna im je dijaliza ili izmjena plazme.

*Teška bolest koja se manifestira kao alveolarno krvarenje*

Avakopan nije ispitivan u bolesnika s teškom bolešću koja se manifestira kao alveolarno krvarenje.

*Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost avakopana u adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina) nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju. Još nije utvrđena sigurnost i djelotvornost avakopana za djecu mlađu od 12 godina. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Ovaj lijek namijenjen je za peroralnu primjenu.

Tvrde kapsule moraju se uzeti s hranom i progutati cijele s vodom te se ne smiju gnječiti, žvakati ni otvarati.

Grejp i sok od grejpa moraju se izbjegavati u bolesnika liječenih avakopanom (vidjeti dio 4.5).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Povišene vrijednosti testa jetrene funkcije

Ozbiljne nuspojave povišenih jetrenih transaminaza s povišenim ukupnim bilirubinom opažene su u bolesnika koji su primali avakopan u kombinaciji s ciklofosfamidom (nakon kojeg su slijedili azatioprin ili mikofenolat) ili rituksimabom te trimetoprimom i sulfametoksazolom.

Povišene vrijednosti testa jetrene funkcije (engl. *liver function test* - LFT) smatraju se nuspojavom (vidjeti dio 4.8).

Avakopan se treba izbjegavati u bolesnika sa znakovima bolesti jetre, kao što su povišen AST, ALT, alkalna fosfataza (ALP) ili ukupni bilirubin > 3 puta GGN.

Prije početka terapije moraju se utvrditi jetrene transaminaze i ukupni bilirubin.

Jetrene transaminaze i ukupni bilirubin bolesnika moraju se pratiti u skladu s kliničkim indikacijama te kao dio rutinske kontrole osnovnog stanja bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Krv i imunološki sustav

Prije početka terapije mora se utvrditi broj bijelih krvnih stanica i potom pratiti bolesnike u skladu s kliničkim indikacijama te kao dio rutinske kontrole osnovnog stanja bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Liječenje avakopanom ne smije se započinjati ako je broj bijelih krvnih stanica <  $3,5 \times 10^9/l$ , broj neutrofila <  $1,5 \times 10^9/l$  ili broj limfocita <  $0,5 \times 10^9/l$ .

Bolesnici koji primaju avakopan moraju dobiti upute da odmah prijave svaki znak infekcije, neočekivano stvaranje modrica, krvarenje te bilo koje druge manifestacije zatajenja koštane srži.

## Ozbiljne infekcije

Ozbiljne infekcije prijavljene su u bolesnika koji su primali kombinaciju lijekova za liječenje GPA ili MPA, uključujući avakopan u kombinaciji s rituksimabom ili ciklofosfamidom (vidjeti dio 4.8).

Mora se utvrditi ima li bolesnik kakvu ozbiljnu infekciju.

Avakopan nije ispitivan u bolesnika s infekcijama virusom hepatitisa B, hepatitisa C ili virusom humane imunodeficijencije (HIV). Prije i tijekom liječenja bolesnici moraju obavijestiti liječnika ako im se dijagnosticira tuberkuloza ili infekcija virusom hepatitisa B, hepatitisa C ili HIV-om. Potreban je oprez pri liječenju bolesnika s tuberkulozom ili infekcijama virusom hepatitisa B, hepatitisa C ili HIV-om u anamnezi.

Avakopan ne smanjuje stvaranje kompleksa koji napada membranu (C5b-9) ili terminalnog kompleksa komplementa (engl. *terminal complement complex*, TCC). U kliničkom programu primjene avakopana nisu utvrđeni slučajevi infekcije bakterijom *Neisseria meningitidis*. Bolesnike liječene zbog ANCA vaskulitisa potrebno je radi moguće pojave kliničkih znakova i simptoma infekcije bakterijom *Neisseria* pratiti sukladno standardnoj praksi.

## Profilaksa za *Pneumocystis jirovecii* pneumoniju

Za odrasle bolesnike s GPA-om ili MPA-om se tijekom liječenja avakopanom preporučuje profilaksa za *Pneumocystis jirovecii* pneumoniju, kako je prikladno u skladu s lokalnim smjernicama za kliničku praksu.

## Imunizacija

Sigurnost imunizacije živim cjepivima nakon terapije avakopanom nije ispitana. Cjepiva je poželjno primijeniti prije početka liječenja avakopanom ili tijekom faze mirovanja bolesti.

## Angioedem

U bolesnika koji primaju avakopan prijavljen je angioedem (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici moraju obavijestiti liječnika ako razviju simptome kao što su oticanje lica, usana ili jezika, stezanje u grlu ili otežano disanje.

Avakopan se mora prestati davati u slučaju angioedema.

## Interakcija s jakim induktorima CYP3A4

Mora se izbjegavati primjena jakih induktora enzima CYP3A4 (npr. karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenobarbital, fenitoin, rifampicin i gospina trava) s avakopanom (vidjeti dio 4.5). Bolesnici za koje se predviđa dugoročna primjena tih lijekova ne smiju se liječiti avakopanom. Ako se u bolesnika koji već uzimaju avakopan ne može izbjeći kratkoročna istodobna primjena, bolesnika se mora pažljivo pratiti u pogledu ponovne pojave aktivnosti bolesti.

## Srčani poremećaji

Bolesnici s GPA-om ili MPA-om pod rizikom su od srčanih poremećaja kao što su infarkt miokarda, zatajenje srca i srčani vaskulitis.

U bolesnika liječenih avakopanom prijavljeni su ozbiljni štetni događaji u obliku srčanog poremećaja. Režim liječenja temeljen na kombinaciji s ciklofosfamidom nakon kojeg slijedi azatioprin može uzrokovati veći rizik od srčanih poremećaja u usporedbi s režimom temeljenim na kombinaciji s rituksimabom.

## Zloćudne bolesti

Imunomodulatorni lijekovi mogu povećati rizik od zloćudnih bolesti. Trenutačno su dostupni ograničeni klinički podaci (vidjeti dio 5.1).

## Sadržaj makrogolglicerolhidroksistearata

Ovaj lijek sadrži makrogolglicerolhidroksistearat, što može uzrokovati nadraženost želuca i proljev.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Avakopan je supstrat enzima CYP3A4. Istodobna primjena induktora ili inhibitora tog enzima može utjecati na farmakokinetiku avakopana.

### Učinak jakih induktora CYP3A4 na avakopan

Istodobna primjena avakopana s rifampicinom, jakim induktorom enzima CYP3A4, rezultirala je smanjenjem površine ispod krivulje odnosa koncentracije i vremena (AUC) avakopana za približno 93 % i maksimalne koncentracije u plazmi ( $C_{max}$ ) avakopana za približno 79 %. Budući da ta interakcija može rezultirati gubitkom djelotvornosti avakopana, mora se izbjeći primjena jakih induktora enzima CYP3A4 (npr. karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenobarbital, fenitoin, rifampicin i gospina trava) s avakopanom (vidjeti dio 4.4). Bolesnici za koje se predviđa dugoročna primjena tih lijekova ne smiju se liječiti avakopanom. Ako se u bolesnika koji već uzimaju avakopan ne može izbjeći kratkoročna istodobna primjena, bolesnika se mora pažljivo pratiti u pogledu ponovne pojave aktivnosti bolesti.

### Učinak umjerenih induktora CYP3A4 na avakopan

Budite oprezni u slučaju da su umjereni induktori CYP3A4 (npr. bosentan, efavirenz, etravirin i modafinil) propisani u istodobnoj terapiji s avakopanom te pažljivo procijenite omjere koristi i rizika avakopana.

### Učinak jakih inhibitora CYP3A4 na avakopan

Istodobna primjena avakopana s itraconazolom, jakim inhibitorom enzima CYP3A4, rezultirala je povećanjem AUC-a avakopana za približno 2,2 puta i povećanjem  $C_{max}$  avakopana za približno 1,9 puta. Stoga se jaki inhibitori enzima CYP3A4 (npr. boceprevir, klaritromicin, konivaptan, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromicin i vorikonazol) trebaju primjenjivati oprezno u bolesnika liječenih avakopanom. Bolesnike se mora pratiti u pogledu mogućeg porasta nuspojava zbog povećane izloženosti avakopanu.

Grejp i sok od grejpa mogu povećati koncentraciju avakopana, stoga se grejp i sok od grejpa moraju izbjegavati u bolesnika liječenih avakopanom.

### Učinak avakopana na druge lijekove

Avakopan je slab inhibitor CYP3A4 *in vivo* i može povećati izloženost u plazmi istodobno primijenjenih lijekova koji su supstrati enzima CYP3A4 s uskim terapijskim indeksom (npr. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, sirolimus i takrolimus). Budite oprezni pri primjeni tih lijekova s avakopanom. Bolesnici se moraju liječiti u skladu sa pripadajućim sažetkom opisa svojstava lijeka za te lijekove s uskim terapijskim indeksom.

## Učinak makroglicerolhidroksistearata na osjetljive supstrate P-glikoproteina (P-gp)

Ne može se isključiti klinički relevantan učinak pomoćne tvari makroglicerolhidroksistearata na osjetljive P-gp supstrate s relativno niskom bioraspoloživosti (npr. dabigatraneteksilat). Budite oprezni pri primjeni P-gp supstrata niske bioraspoloživosti u bolesnika koji se liječe avakopanom.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene reproduktivne dobi / trudnoća

Nema podataka o primjeni avakopana u trudnica.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti avakopan tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

#### Dojenje

Avakopan nije izmjeren u mlijeku životinja u laktaciji, no otkriven je u plazmi mladunčadi životinja u laktaciji bez očitih učinaka na mladunčad (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja avakopanom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

#### Plodnost

Nema podataka o učincima avakopana na plodnost u ljudi. Podaci o životinjama nisu ukazali ni na kakvo oštećenje muške ili ženske plodnosti (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Tavneos ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće su nuspojave mučnina (23,5 %), glavobolja (20,5 %), smanjen broj bijelih krvnih stanica (18,7 %), infekcija gornjih dišnih putova (14,5 %), proljev (15,1 %), povraćanje (15,1 %) i nazofaringitis (15,1 %).

Najčešće su ozbiljne nuspojave poremećaji funkcije jetre (5,4 %) i upala pluća (4,8 %).

#### Tablica s popisom nuspojava

Nuspojave opažene u pivotalnom ispitivanju faze 3 ANCA vaskulitisa u bolesnika liječenih avakopanom navedene su u tablici 1 prema klasifikaciji organskih sustava (SOC) i učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $<1/10$ ) i manje često ( $\geq 1/1000$  i  $<1/100$ ). U svakoj od grupa nuspojave su prikazane redoslijedom smanjenja ozbiljnosti.

**Tablica 1: Nuspojave**

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih dišnih putova, nazofaringitis	upala pluća, rinitis, infekcija mokraćnih putova, sinusitis, bronhitis, gastroenteritis, infekcija donjih dišnih putova, celulitis, herpes zoster, gripa, oralna kandidijaza, oralni herpes, upala srednjeg uha	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		neutropenija	
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, proljev, povraćanje	bol u gornjem dijelu trbuha	
Poremećaji jetre i žuči	povišene vrijednosti testa jetrene funkcije*		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			angioedem
Pretrage	smanjen broj bijelih krvnih stanica**	povišena kreatin-fosfokinaza u krvi	

\* Povišena alanin-aminotransferaza, povišen ukupni bilirubin u krvi, abnormalna jetrena funkcija, povišena gama-glutamil transferaza, povišeni jetreni enzimi, povišene transaminaze.

\*\* Obuhvaća leukopeniju.

### Opis odabranih nuspojava

#### *Povišene vrijednosti testa jetrene funkcije*

U pivotalnom ispitivanju faze 3, u kojem je 330 bolesnika primilo dozu, 13,3 % bolesnika u skupini koja je primala avakopan i 11,6 % bolesnika u skupini koja je primala prednizon imali su kao nuspojavu povišene vrijednosti testa jetrene funkcije (LFT).

U skupini koja je primala avakopan povišene vrijednosti LFT-a prijavljene su u ispitivanju faze 3 i uključivale su hepatitis (1,2 %), kolestatski hepatitis (0,6 %), pri čemu je jedan bolesnik kao dijagnozu prijavio i hepatitis i kolestatski hepatitis, hepatocelularnu ozljedu (0,6 %) u jednog bolesnika kojem je dijagnosticiran asimptomatski hepatitis, citolizu i anikteričnu kolestazu bez hepatocelularne insuficijencije.

U pivotalnom ispitivanju faze 3 štetni događaji u obliku poremećaja jetre i žuči bili su češći u bolesnika liječenih režimom temeljenim na kombinaciji s ciklofosamidom nakon kojeg je slijedio azatioprin (10,2 %) u usporedbi s onima koji su liječeni režimom temeljenim na kombinaciji s rituksimabom (3,7 %).



Ispitivani lijek privremeno se ili trajno prestao davati zbog povišenih vrijednosti LFT-a u 5,4 % bolesnika u skupini koja je primala avakopan i 3,0 % bolesnika u skupini koja je primala prednizon. Ozbiljne nuspojave povišenih vrijednosti LFT-a prijavljene su u 5,4 % bolesnika u skupini koja je primala avakopan i 3,7 % bolesnika u skupini koja je primala prednizon. Svi ozbiljni hepatički događaji povukli su se s prestanku primjene avakopana i/ili drugih potencijalno hepatotoksičnih lijekova, uključujući trimetoprim i sulfametoksazol.

#### *Neutropenija*

U pivotalnom ispitivanju faze 3 neutropenija je prijavljena u 4 bolesnika (2,4 %) u svakoj liječenoj skupini.

Po jedan slučaj agranulocitoze prijavljen je u skupini koja je primala prednizon i u skupini koja je primala avakopan.

Biopsijom koštane srži utvrđeno je da je bolesnik u skupini koja je primala avakopan imao centralnu neutropeniju koja je spontano prošla bez dodatnog liječenja.

#### *Povišena kreatin-fosfokinaza*

U pivotalnom ispitivanju faze 3, 6 bolesnika (3,6 %) u skupini koja je primala avakopan i 1 bolesnik (0,6 %) u skupini koja je primala prednizon imalo je kao nuspojave povišenu kreatin-fosfokinazu (CPK).

#### *Preosjetljivost uključujući angioedem*

U pivotalnom ispitivanju faze 3, 2 bolesnika (1,2 %) u skupini koja je primala avakopan imala su kao nuspojavu angioedem. Jedan bolesnik hospitaliziran je zbog tog događaja. Avakopan se privremeno prestao davati i oba događaja su se povukla bez posljedica. Avakopan se ponovno počeo davati jednom bolesniku i angioedem se nije vratio.

#### *Poremećaji probavnog sustava*

U pivotalnom ispitivanju faze 3, nuspojave u obliku poremećaja probavnog sustava zabilježene su u 74,6 % bolesnika liječenih avakopanom i režimom temeljenim na kombinaciji s ciklofosfamidom nakon kojeg je slijedio azatioprin u usporedbi s onima liječenima režimom temeljenim na kombinaciji s rituksimabom (53,3 %).

#### Posebne populacije

##### *Pedijatrijska populacija*

Ukupno 3 adolescenta sudjelovala su u ispitivanju faze 3, jedan u skupini koja je primala prednizon i dva u skupini koja je primala avakopan. Nema podataka za djecu mlađu od 12 godina (vidjeti dio 5.1).

##### *Stariji bolesnici*

Sigurnosni profil bio je sličan za bolesnike u dobi  $\geq 65$  godina i odrasle bolesnike u dobi  $< 65$  godina u kliničkim ispitivanjima.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## 4.9 Preoziranje

Avakopan je ispitan u zdravih ispitanika pri najvećoj ukupnoj dnevnoj dozi od 200 mg (koja je dana kao 100 mg dvaput dnevno) tijekom 7 dana bez dokaza o toksičnosti koja ograničava dozu. U slučaju preoziranja preporučuje se pratiti bolesnika zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava i primijeniti odgovarajuće simptomatsko liječenje i potpurnu skrb.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: inhibitori komplementa, ATK oznaka: L04AJ05

#### Mehanizam djelovanja

Avakopan je selektivni antagonist receptora ljudskog komplementa 5a (C5aR1 ili CD88) i kompetitivno inhibira interakciju između C5aR1 i anafilatoksina C5a. Specifična i selektivna blokada C5aR1 avakopanom smanjuje proupalne učinke C5a, koji uključuju aktivaciju neutrofila, migraciju i prianjanje na mjesta upale malih krvnih žila, skupljanje vaskularnih endotelnih stanica i propusnost.

#### Farmakodinamički učinci

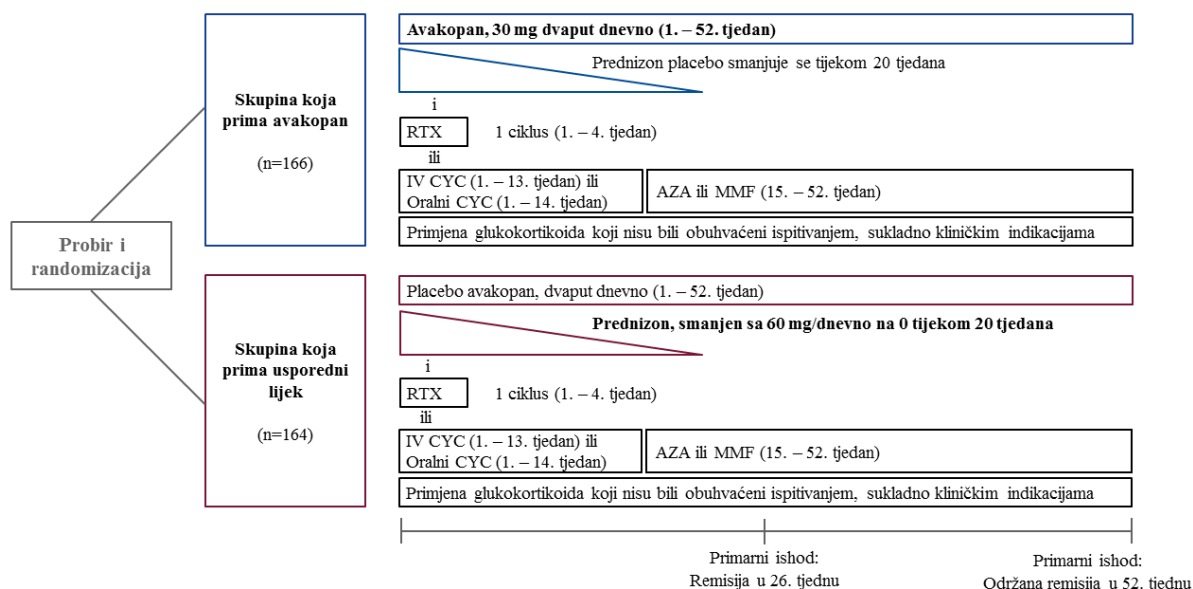
Avakopan blokira C5a-induciranu regulaciju na više (*upregulation*) CD11b (integrina alfa M) na neutrofilima uzetim od ljudi kojima je dan avakopan. CD11b olakšava prianjanje neutrofila na površinu vaskularnih endotelnih stanica, što je jedan od koraka u procesu razvoja vaskulitisa.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Ukupno 330 bolesnika u dobi od 13 godina ili starijih s granulomatozom s poliangitisom (GPA) (54,8 %) ili mikroskopskim poliangitisom (MPA) (45,2 %) liječeni su u randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, pivotalnom ispitivanju faze 3, ADVOCATE, s aktivnim komparatorom i dvostrukim placeboom tijekom 52 tjedna.

Dizajn ispitivanja ADVOCATE prikazan je na slici 1.

## Slika 1. Dizajn ispitivanja ADVOCATE



AZA = azatioprin; CYC = ciklofosfamid; IV = intravenski; MMF = mofetilmikofenolat; RTX = rituksimab

Bolesnici su randomizirani u omjeru 1 : 1 u jednu od dviju skupina:

- skupinu koja je primala avakopan (N=166): bolesnici su primali 30 mg avakopana dvaput dnevno tijekom 52 tjedna i placebo za prednizon, kod kojeg se je postupno smanjivala doza tijekom 20 tjedana,
- usporednu skupinu (N=164): bolesnici su primali placebo za avakopan dvaput dnevno tijekom 52 tjedna i prednizon (doza je tijekom 20 tjedana postupno smanjena sa 60 mg/dan na 0 mg/dan).

Svi bolesnici u obje skupine primali su standardne imunosupresivne režime:

- rituksimaba u dozi od 375 mg/m<sup>2</sup> primijenjenog jednom tjedno intravenski, tijekom 4 tjedna, ili
- intravenskog ciklofosfamida tijekom 13 tjedana (od 15 mg/kg do 1,2 g svaka 2 do 3 tjedna), a zatim od 15. tjedna peroralni azatioprin 1 mg/kg dnevno s titracijom do 2 mg/kg dnevno (umjesto azatioprina dopušten je mofetilmikofenolat 2 g dnevno. Ako se mofetilmikofenolat nije podnosio ili nije bio dostupan, mogao se primati enterički obloženi mikofenolatnatrij u ciljnoj dozi od 1440 mg/dan) ili
- peroralnog ciklofosfamida tijekom 14 tjedana (2 mg/kg dnevno), nakon čega se od 15. tjedna davao peroralni azatioprin ili mofetilmikofenolat/mikofenolatnatrij (isti režim doziranja kao i za intravenski ciklofosfamid).

Za prvu infuziju rituksimaba dano je 100 mg metilprednizolona ili ekvivalent prije početka infuzije rituksimaba. Dopusštena je premedikacija glukokortikoidima za drugu, treću i četvrtu infuziju rituksimaba.

Bila su dopuštena smanjenja ili prilagodbe doza ciklofosfamida, azatioprina i mikofenolata radi usklađivanja sa standardnim pristupima za omogućivanje maksimalne sigurnosti tih lijekova.

Primijenjen je sljedeći raspored postupnog smanjivanja doze glukokortikoida primanog u sklopu ispitivanja (tablica 2).

**Tablica 2: Raspored postupnog smanjivanja doze glukokortikoida – doza prednizona (mg po danu)**

Dan ispitivanja	Avakopan	Usporedni lijek	
		≥ 55 kg	< 55 kg
od 1. do 7.	0	60	45
od 8. do 14.	0	45	45
od 15. do 21.	0	30	30
od 22. do 42.	0	25	25
od 43. do 56.	0	20	20
od 57. do 70.	0	15	15
od 71. do 98.	0	10	10
od 99. do 140.	0	5	5
≥ 141.	0	0	0

Tijekom ispitivanja bilo je potrebno koliko god je moguće izbjegavati primjenu glukokortikoida koji nisu bili obuhvaćeni ispitivanjem, osim ako su bili izričito neophodni zbog stanja koje je zahtijevalo primjenu glukokortikoida (kao što je adrenalna insuficijencija). No bolesnici u kojih je tijekom ispitivanja došlo do pogoršanja ili relapsa ANCA vaskulitisa smjeli su se liječiti ograničenom kurom glukokortikoida.

Bolesnici su stratificirani pri randomizaciji kako bi se dobile uravnotežene skupine liječenja na temelju triju čimbenika:

- novodijagnosticiran ili relapsni ANCA vaskulitis,
- ANCA vaskulitis pozitivan na proteinazu 3 (PR3) ili mijeloperoksidazu (MPO),
- primanje intravenskog rituksimaba, intravenskog ciklofosfamida ili peroralnog ciklofosfamida.

Dvije skupine liječenja dobro su uravnotežene s obzirom na demografske značajke i značajke bolesti bolesnika na početku ispitivanja (tablica 3).

**Tablica 3: Odabrane značajke na početku pivotalnog ispitivanja faze 3, ADVOCATE (populacija predviđena za liječenje)**

Demografske značajke	Avakopan (N = 166)	Usporedni lijek (N = 164)
Dob pri probiru		
srednja vrijednost (SD), godine	61 (14,6)	61 (14,5)
raspon, godine	13 – 83	15 – 88
Status ANCA vaskulitisa, n (%)		
novodijagnosticirani	115 (69,3)	114 (69,5)
relapsni	51 (30,7)	50 (30,5)
ANCA pozitivan na PR3 ili MPO, n (%)		
PR3	72 (43,4)	70 (42,7)
MPO	94 (56,6)	94 (57,3)
Vrsta ANCA vaskulitisa, n (%)		
granulomatoza s poliangitisom (GPA)	91 (54,8)	90 (54,9)
mikroskopski poliangitis (MPA)	75 (45,2)	74 (45,1)
Rezultat BVAS		
srednja vrijednost (SD)	16,3 (5,87)	16,2 (5,69)
eGFR		
srednja vrijednost (SD), ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	50,7 (30,96)	52,9 (32,67)
Prethodna primjena glukokortikoida (tijekom probira)		
n (%)	125 (75,3)	135 (82,3)
srednja vrijednost (SD), ekvivalent doze prednizona (mg)	907 (1145,9)	978 (1157,5)

ANCA = antineutrofilno citoplazmatsko autoantitijelo; BVAS = rezultat prema Birminghamskom sustavu bodovanja aktivnosti vaskulitisa; MPO = mijeloperoksidaza; PR3 = proteinaza-3, SD = standardna devijacija

Cilj ispitivanja bio je utvrditi može li avakopan pružiti učinkovito liječenje za bolesnike s ANCA vaskulitisom, a da se istovremeno smanji primjenu glukokortikoida i pritom ne ugrozi sigurnost ni djelotvornost.

Primarni cilj bio je procijeniti djelotvornost gore opisanih terapija u induciranju i održavanju remisije u bolesnika s ANCA vaskulitisom na temelju sljedećih dvaju primarnih mjera ishoda:

- udjela bolesnika s remisijom bolesti definiranom kao postizanje rezultata 0 prema Birminghamskom sustavu bodovanja aktivnosti vaskulitisa (BVAS) i neuzimanje glukokortikoida za liječenje ANCA vaskulitisa unutar 4 tjedna prije 26. tjedna
- udjela bolesnika s održanom remisijom definiranom kao remisija u 26. tjednu bez relapsa do 52. tjedna te rezultat 0 prema BVAS-u i neuzimanje glukokortikoida za liječenje ANCA vaskulitisa unutar 4 tjedna prije 52. tjedna.

Neinferiornost i superiornost tih dviju primarnih mjera ishoda testirane su sekvencijalno s pomoću postupka uz primjenu „gatekeeping” metode radi očuvanja stope pogrešaka tipa I na 0,05.

Rezultati iz ovog ispitivanja prikazani su u tablici 4.

**Tablica 4: Remisija u 26. tjednu i održana remisija u 52. tjednu u pivotalnom ispitivanju faze 3, ADVOCATE (populacija predviđena za liječenje)**

	<b>Avakopan N = 166 n (%)</b>	<b>Usporedni lijek N = 164 n (%)</b>	<b>Procjena razlike u liječenju u %<sup>a</sup></b>
<b>Remisija u 26. tjednu</b>	120 (72,3)	115 (70,1)	3,4
95 %-tni CI	64,8; 78,9	62,5; 77,0	-6,0; 12,8
<b>Održana remisija u 52. tjednu</b>	109 (65,7)	90 (54,9)	12,5 <sup>b</sup>
95 %-tni CI	57,9; 72,8	46,9; 62,6	2,6; 22,3

CI = interval pouzdanosti

<sup>a</sup> Dvostrani 95-postotni intervali pouzdanosti izračunavaju se prilagodbom za stratifikacijske čimbenike randomizacije.

<sup>b</sup> p vrijednost superiornosti = 0,013 (dvostrana)

Opazena djelotvornost bila je dosljedna u relevantnim podskupinama bolesnika, tj. u onih s novom dijagnozom i relapsom bolesti, pozitivnima na PR3-ANCA i MPO-ANCA, GPA-om i MPA-om te u muškaraca i žena. Rezultati djelotvornosti prema osnovnom liječenju prikazani su u tablici 5.

**Tablica 5: Remisija u 26. tjednu i održana remisija u 52. tjednu u pivotalnom ispitivanju faze 3, ADVOCATE, prema osnovnom liječenju (populacija predviđena za liječenje)**

	<b>Avakopan n/N (%)</b>	<b>Usporedni lijek n/N (%)</b>	<b>Razlika u %, 95-postotni CI<sup>a</sup></b>
<b>Remisija u 26. tjednu</b>			
Bolesnici koji primaju intravenski rituksimab	83/107 (77,6)	81/107 (75,7)	1,9 (-9,5; 13,2)
Bolesnici koji primaju intravenski ili peroralni ciklofosfamid	37/59 (62,7)	34/57 (59,6)	3,1 (-14,7; 20,8)
<b>Održana remisija u 52. tjednu</b>			
Bolesnici koji primaju intravenski rituksimab	76/107 (71,0)	60/107 (56,1)	15,0 (2,2; 27,7)
Bolesnici koji primaju intravenski ili peroralni ciklofosfamid	33/59 (55,9)	30/57 (52,6)	3,3 (-14,8; 21,4)

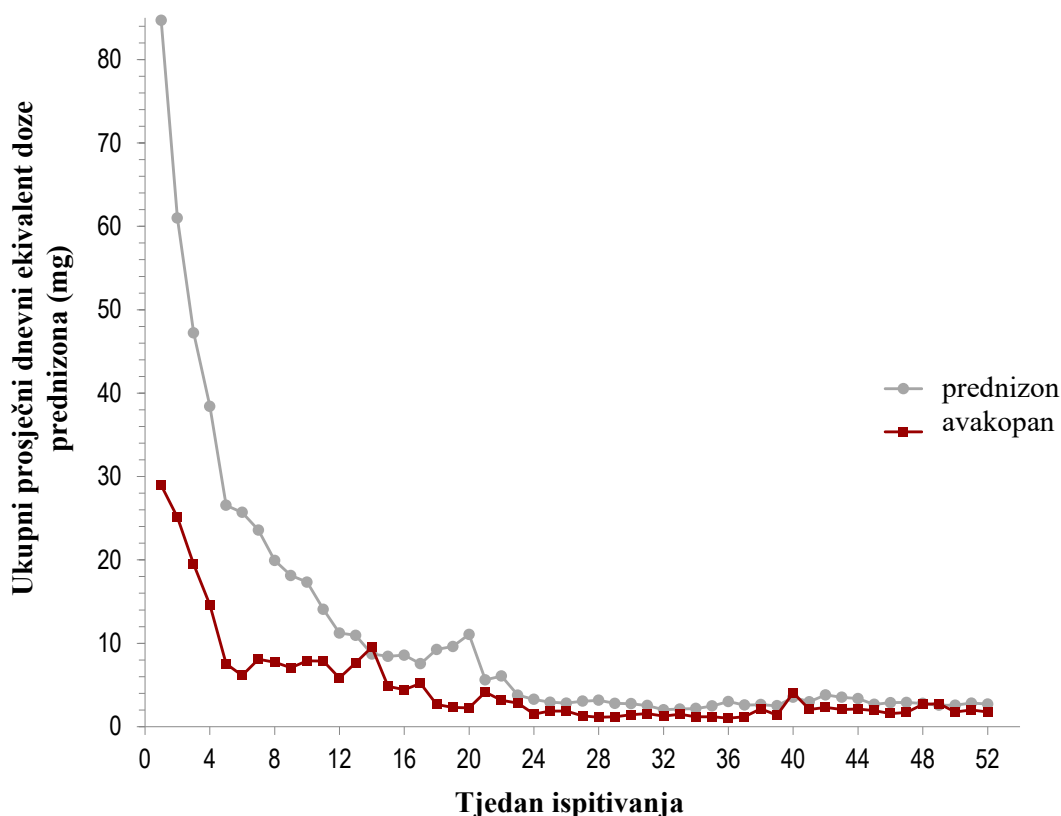
<sup>a</sup> Dvostrani 95-postotni intervali pouzdanosti (CI) izračunavaju se za razliku u udjelima (avakopan minus usporedni lijek) s pomoću Waldove metode.

#### *Toksičnost glukokortikoida*

U pivotalnom ispitivanju faze 3, ADVOCATE, srednja ukupna kumulativna doza ekvivalenta prednizonu od 1. dana do kraja liječenja bila je približno 2,3 puta veća u skupini koja je primala usporedni lijek u usporedbi sa skupinom koja je primala avakopan (3846,9 mg u usporedbi s 1675,5 mg).

Od početne vrijednosti do 26. tjedna, 86,1 % bolesnika koji su uzimali avakopan primilo je glukokortikoide koji nisu bili obuhvaćeni ispitivanjem. U usporednoj skupini glukokortikoidi su u većini slučajeva primjenjivani zbog kure prednizona definirane planom ispitivanja.

**Slika 1: Ukupna prosječna dnevna doza glukokortikoida ekvivalentna dozi prednizona po bolesniku po tjednu ispitivanja u ispitivanju ADVOCATE (populacija predviđena za liječenje)**



Indeks toksičnosti glukokortikoida (GTI) procjenjuje morbiditet povezan s glukokortikoidima i uključuje mjerenja indeksa tjelesne mase, tolerancije glukoze, lipida, steroidne miopatije, toksičnih učinak na kožu, neuropsihijatrijske toksičnosti i infekcije. Viši GTI ukazuje na veću toksičnost glukokortikoida. GTI sadrži kumulativnu ocjenu pogoršanja (engl. *Cumulative Worsening Score - CWS*), koja bilježi kumulativnu toksičnost tijekom vremena, i ukupnu ocjenu poboljšanja (engl. *Aggregate Improvement Score - AIS*), koja bilježi i poboljšanje i pogoršanje toksičnosti tijekom vremena.

Dvije ocjene GTI (CWS i AIS) u skupini koja je primala avakopan u usporedbi sa skupinom koja je primala usporedni lijek sažete su u tablici 6. Vrijednosti GTI bile su sekundarne mjere ishoda u ispitivanju i nisu kontrolirane radi multipliciteta.

**Tablica 6: Rezultati indeksa toksičnosti glukokortikoida u pivotalnom ispitivanju faze 3, ADVOCATE (populacija predviđena za liječenje)**

	Avakopan N = 166	Usporedni lijek N = 164	Razlika između skupina, 95-postotni CI
<b>Kumulativna ocjena pogoršanja (CWS)</b>			
13. tjedan (LS srednja vrijednost)	25,7	36,6	-11,0 (-19,7; -2,2)
26. tjedan (LS srednja vrijednost)	39,7	56,6	-16,8 (-25,6; -8,0)
<b>Ukupna ocjena poboljšanja (AIS)</b>			
13. tjedan (LS srednja vrijednost)	9,9	23,2	-13,3 (-22,2; -4,4)
26. tjedan (LS srednja vrijednost)	11,2	23,4	-12,1 (-21,1; -3,2)

LS (engl. *least squares*) srednja vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata

## Pedijatrijska populacija

U pivotalnom ispitivanju faze 3, ADVOCATE, sudjelovala su ukupno tri adolescenta, dva u skupini koja je primala avakopan i jedan u skupini koja je primala usporedni lijek. Jedan adolescent u skupini koja je primala avakopan prekinuo je liječenje zbog pogoršanja bubrežnog vaskulitisa. Drugi adolescent koji je primao avakopan dovršio je liječenje, postigao remisiju u 26. tjednu i održao remisiju u 52. tjednu.

Liječenje adolescenta u skupini koja je primala usporedni lijek prekinuto je zbog nepridržavanja upotrebe kontracepcije.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja avakopana u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje ANCA vaskulitisa (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Kad se avakopan daje bez hrane, medijan vremena ( $t_{max}$ ) do njegove vršne koncentracije u plazmi ( $C_{max}$ ) iznosi otprilike 2 sata. Avakopan je pokazao povećanje sistemske izloženosti približno proporcionalno dozi u rasponu doza od 10 do 30 mg.

Istodobna primjena 30 mg u obliku kapsule s obrokom s visokim udjelom masti i bogatim kalorijama povećava izloženost u plazmi (AUC) avakopana za približno 72 % i odgađa  $t_{max}$  za otprilike 3 sata, no nema utjecaja na  $C_{max}$ .

### Distribucija

Reverzibilno vezanje na proteine plazme (npr. na albumin i alfa-1-kiseli glikoprotein) avakopana i njegova metabolita M1 veće je od 99,9 %. Pravidni volumen distribucije je visok ( $V_z/F$  3000 – 11.000 l), što ukazuje na široku distribuciju djelatne tvari u tkivu.

### Biotransformacija

Avakopan se eliminira uglavnom kroz metabolizam faze I. Nakon peroralne primjene radiooznačenog avakopana većina produkata djelatne tvari otkrivena je u stolici u obliku metabolita faze I. Jedan glavni metabolit u cirkulaciji (M1), monohidroksilirani produkt avakopana, činio je ~ 12 % svih produkata djelatne tvari u plazmi. Taj metabolit čini od 30 % do 50 % izloženosti matičnom spoju i ima približno isto djelovanje kao avakopan na C5aR1. Citokrom P450 (CYP) 3A4 glavni je enzim odgovoran za klirens avakopana i za formiranje i klirens metabolita M1.

Avakopan je slab inhibitor enzima CYP3A4 i CYP2C9, na što ukazuje umjereni porast AUC-a kada su kao probe korištene djelatne tvari midazolam (1,81 puta) i celekoksib (1,15 puta).

*In vitro* avakopan nije inhibitor ni induktor drugih enzima CYP.

Avakopan je pokazao zanemarivu do slabu inhibiciju uobičajenih prijenosnika *in vitro*. Stoga nisu vjerojatne klinički relevantne interakcije kad se avakopan daje istodobno s tvarima koje su supstrati ili inhibitori tih prijenosnika.

### Eliminacija

Na temelju farmakokinetičke analize populacije ukupan prividni tjelesni klirens (CL/F) avakopana iznosi 16,3 l/h (95 %-tni CI: 13,1 – 21,1 l/h). Medijan terminalnog poluvijeka eliminacije iznosi 510 sati (21 dan) na temelju farmakokinetičke analize populacije. Kad se avakopan prestane davati nakon što se dostigne stanje dinamičke ravnoteže, predviđa se smanjenje rezidualne koncentracije



avakopana u plazmi na ~ 20 %, < 10 % i < 5 % maksimalne koncentracije postignute u stanju dinamičke ravnoteže otprilike 4 tjedna, 7 tjedana odnosno 10 tjedana nakon posljednje doze.

Nakon peroralne primjene radiooznačenog avakopana oko 77 % i 10 % radioaktivnosti otkriveno je u stolici odnosno urinu, a 7 % i < 0,1 % radioaktivne doze otkriveno je kao nepromijenjeni avakopan u stolici odnosno urinu. Ti rezultati ukazuju na to da je glavni put klirensa avakopana metabolizam, iza čega slijedi izlučivanje metabolita putem žuči u stolicu, i da je izravno izlučivanje avakopana u urin ili stolicu putem žuči zanemarivo.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Farmakokinetičkom analizom populacije nije otkriven nikakav značajan učinak dobi (među odraslim osobama) na izloženost avakopanu u plazmi, no postojali su ograničeni farmakokinetički podaci u bolesnika starijih od 75 godina u kliničkim ispitivanjima. Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

#### *Oštećenje jetrene funkcije*

Farmakokinetička svojstva avakopana ispitana su u 16 ispitanika s blagim (Child-Pugh A) ili umjerenim (Child-Pugh B) oštećenjem jetrene funkcije. U usporedbi s normalnim kontrolama nisu opažene nikakve farmakološki relevantne razlike u izloženosti (srednji omjeri  $C_{max}$  i AUC-a  $\leq 1,3$ ) avakopana ni njegovog glavnog metabolita M1, stoga nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

Avakopan nije ispitan u ispitanika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh C) (vidjeti dio 4.2).

#### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Na temelju farmakokinetičke analize populacije izloženost avakopanu u plazmi slična je između bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije i zdravih ispitanika. Stoga nije potrebna prilagodba doze s obzirom na bubrežnu funkciju (vidjeti dio 4.2).

Avakopan nije ispitan u bolesnika s ANCA vaskulitisom s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije (eGFR) ispod 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> koji su na dijalizi ili im je potrebna dijaliza ili izmjena plazme.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti.

#### Plodnost i rani razvoj embrija

Avakopan nije imao učinaka na mušku ni žensku reproduktivnu sposobnost (plodnost) ni na rani razvoj hrčaka pri peroralnim dozama koje su bile do 6,8 puta veće od kliničkog AUC-a.

#### Razvoj embrija i fetusa

Avakopan nije imao teratogeni učinak kad se davao peroralno hrčcima i kunićima. U hrčaka je opažena povećana incidencija varijacija kostura (kratko suvišno rebro u torakolumbalnoj regiji) pri izloženosti koja je bila 5,3 puta veća od kliničkog AUC-a. U kunića je avakopan uzrokovao toksičnost za majku (štetni klinički znakovi i pobačaji), ali ne i fetalnu toksičnost pri izloženosti koja je bila 0,6 puta vrijednosti kliničkog AUC-a.

## Prenatalni i postnatalni razvoj

Kad se primjenjivao u hrčaka tijekom gestacije i laktacije sve do prestanka dojenja, pri izloženostima koje su bile do 6,3 puta veće od kliničkog AUC-a, avakopan nije rezultirao štetnim učincima u ženskih potomaka. U mužjaka je zabilježeno neznatno kašnjenje separacije prepucija pri izloženosti 3,7 puta većoj od kliničkog AUC-a. Taj izolirani nalaz ima nisku toksikološku signifikantnost i nije povezan sa smanjenjem reproduktivne sposobnosti.

Analiza razina avakopana u plazmi u ženki u laktaciji i razina avakopana u plazmi u dojenčadi ukazala je na prisutnost avakopana, što ukazuje na to da se avakopan vjerojatno izlučuje u mlijeko hrčaka u laktaciji.

## Kancerogenost

Kancerogeni potencijal avakopana ocijenjen je u dvogodišnjem ispitivanju na štakorima i hrčcima. U mužjaka štakora liječenih avakopanom opažena je blago povećana incidencija adenoma C-stanica štitnjače; to povećanje nije bilo statistički značajno i incidencija je bila unutar povijesnog raspona kontrole. Avakopan nije bio kancerogen u hrčaka, farmakološki relevantnoj vrsti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Sadržaj kapsule

Makrogolglicerolhidroksistearat  
Makrogol (4000)

#### Ovojnica kapsule

Želatina  
Željezov oksid, crveni (E172)  
Željezov oksid, žuti (E172)  
Titanijev dioksid (E171)  
Polisorbat 80

#### Tinta za označavanje

Željezov oksid, crni (E172)  
Šelak  
Kalijev hidroksid

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenljivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od svjetlosti.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorena zaštitnim pokrovom i zatvaračem sigurnim za djecu.

Veličina pakiranja od 30 ili 180 tvrdih kapsula ili višestruko pakiranje od 540 tvrdih kapsula (3 pakiranja od 180).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1605/001

EU/1/21/1605/002

EU/1/21/1605/003

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 11 siječanj 2022.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKO PAKIRANJE - PAKIRANJA OD 30 AND 180 KAPSULA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Tavneos 10 mg tvrde kapsule  
avakopan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tvrda kapsula sadrži 10 mg avakopana.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži makrogolglicerolhidroksistearat  
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

180 tvrdih kapsula.  
30 tvrdih kapsula.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Kapsule se moraju progutati cijele i uzeti s obrokom.  
Nemojte ih gnječiti, žvakati ni otvarati.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

„navesti QR kod” + [www.tavneos-patient.eu](http://www.tavneos-patient.eu)

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od svjetlosti.



**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1605/001 – 30 tvrdih kapsula  
EU/1/21/1605/002 – 180 tvrdih kapsula

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Tavneos

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**UNUTARNJEM PAKIRANJE KOJE JE DIO VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Tavneos 10 mg tvrde kapsule  
avakopan

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tvrda kapsula sadrži 10 mg avakopana.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži makrogolglicerolhidroksistearat  
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

180 tvrdih kapsula.  
Dio višestrukog pakiranja. Ne smije se prodavati zasebno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Kapsule se moraju progutati cijele i uzeti s obrokom.  
Nemojte ih gnječiti, žvakati ni otvarati.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1605/003 – 540 tvrdih kapsula (3 pakiranja od 180)

**13. BROJ SERIJE**

Serija:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Tavneos

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKO PAKIRANJE (VIŠESTRUKO PAKIRANJE) – 540 (3 PAKIRANJA PO 180)  
TVRDIH KAPSULA (S PLAVIM OKVIROM)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Tavneos 10 mg tvrde kapsule  
avakopan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tvrda kapsula sadrži 10 mg avakopana.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži makrogolglicerolhidroksistearat  
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrde kapsule.  
Višestruko pakiranje: 540 (3 pakiranja po 180) tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Kapsule se moraju progutati cijele i uzeti s obrokom.  
Nemojte ih gnječiti, žvakati ni otvarati.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

„navesti QR kod” + [www.tavneos-patient.eu](http://www.tavneos-patient.eu)

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1605/003 – 540 tvrdih kapsula (3 pakiranja od 180)

**13. BROJ SERIJE**

Serija:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Tavneos

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA NA BOCI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Tavneos 10 mg tvrde kapsule  
avakopan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tvrda kapsula sadrži 10 mg avakopana.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži makrogolglicerolhidroksistearat.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

180 tvrdih kapsula.  
30 tvrdih kapsula.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Kapsule se moraju progutati cijele i uzeti s obrokom.  
Nemojte ih gnječiti, žvakati ni otvarati.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1605/001 – 30 tvrdih kapsula  
EU/1/21/1605/002 – 180 tvrdih kapsula  
EU/1/21/1605/003 – 540 tvrdih kapsula (3 pakiranja od 180)

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

## **B. UPUTA O LIJEKU**



## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Tavneos 10 mg tvrde kapsule avakopan

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Tavneos i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tavneos
3. Kako uzimati Tavneos
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tavneos
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Tavneos i za što se koristi**

##### **Što je Tavneos?**

Tavneos sadrži djelatnu tvar avakopan, koja se veže na određeni protein u tijelu, poznat kao receptor komplementa 5a.

##### **Za što se Tavneos koristi?**

Tavneos se koristi za liječenje odraslih osoba s bolestima koje se postupno pogoršavaju, a uzrokovane su upalom malih krvnih žila i nazivaju se granulomatozom s poliangitisom (GPA) i mikroskopskim poliangitisom (MPA):

- **Granulomatoza s poliangitisom** uglavnom utječe na male krvne žile i tkiva u bubrežima, plućima, grlu, nosu i sinusima, ali i drugim organima. Bolesnicima se stvaraju male kvržice (granulomi) u krvnim žilama i oko njih, a nastaju uslijed oštećenja tkiva uzrokovanog upalom.
- **Mikroskopski poliangiitis** utječe na manje krvne žile. Često utječe na bubrege, ali može utjecati i na druge organe.

Receptor komplementa 5a ima ključnu ulogu u stimuliranju upale. Ovaj se lijek veže za njega i sprječava njegovo djelovanje, čime smanjuje upalu krvnih žila prisutnu u navedenim bolestima.

Tavneos se može koristiti zajedno s drugim terapijama koje Vam je propisao Vaš liječnik.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tavneos**

##### **Nemojte uzeti Tavneos**

- ako ste alergični na avakopan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)

## Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Tavneos i tijekom liječenja ako ste imali ili imate:

- bolest jetre, kao što su povišene razine ukupnog bilirubina, žute tvari koja nastaje razgradnjom krvnog pigmenta, ili jetrenih enzima kao što su transaminaze
- bilo koju infekciju, neočekivano stvaranje modrica i krvarenje (to su dva uobičajena znaka zatajenja koštane srži)
- infekciju virusom hepatitisa B, hepatitisa C, HIV-om ili tuberkulozu
- bolest srca, kao što su srčani udar, zatajenje srca, upala srčanih krvnih žila
- bilo koji tip raka.

Tavneos se ne preporučuje u bolesnika s

- aktivnom bolesti jetre ili
- aktivnom, ozbiljnom infekcijom.

Vaš će liječnik prije liječenja i kad god je potrebno tijekom liječenja provesti krvne pretrage kako bi provjerio sljedeće:

- eventualne probleme s jetrom (mjerenjem jetrenih enzima i ukupnog bilirubina u krvi)
- Vaš rizik od infekcije (mjerenjem broja bijelih krvnih stanica).

Vaš će liječnik odlučiti je li potrebno privremeno prekinuti ili trajno obustaviti liječenje.

Vaš liječnik će pratiti i javljaju li se kod Vas znakovi i simptomi infekcije poznate pod nazivom *Neisseria meningitidis*. To se preporučuje za odrasle bolesnike s GPA-om ili MPA-om.

Tijekom liječenja lijekom Tavneos preporučuje se preventivna terapija za sprječavanje infekcije pluća poznate pod nazivom *Pneumocystis jirovecii* pneumonija.

Cjepiva se preporučuje dati prije liječenja lijekom Tavneos ili kad ne postoji aktivna bolest (granulomatoza s poliangitisom ili mikroskopski poliangitis).

Tijekom liječenja lijekom Tavneos prijavljeno je teško i često bolno oticanje ispod kože, uglavnom lica. Ako ono zahvati grlo, može doći do otežanog disanja. Prekinite liječenje i potražite hitnu medicinsku pomoć ako dođe do oticanja lica, usana, jezika ili grla odnosno poteškoća s disanjem.

## Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 18 godina jer nema dovoljno dokaza o sigurnosti i djelotvornosti ovog lijeka za tu dobnu skupinu.

## Drugi lijekovi i Tavneos

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili ćete možda uzeti bilo koje druge lijekove.

Važno je da obavijestite svog liječnika posebice ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin: lijekovi za liječenje epilepsije i drugih bolesti
- enzalutamid, mitotan: lijekovi za liječenje raka
- rifampicin: lijek za liječenje tuberkuloze i određenih drugih infekcija
- gospina trava: biljni lijek za uporabu pri blagoj depresiji.

Ako se kratkoročna primjena jednog od tih lijekova ne može izbjeći tijekom liječenja lijekom Tavneos, Vaš liječnik može redovito provjeravati Vaše stanje da bi pratio učinkovitost lijeka Tavneos.

Tavneos može utjecati na sljedeće lijekove ili oni mogu utjecati na njega:

- alfentanil: lijek protiv bolova koji se koristi u operacijama s anestezijom
- boceprevir, telaprevir: lijekovi za liječenje hepatitisa C

- bosentan: lijek za liječenje visokog krvnog tlaka u plućima i rana na prstima ruku i nogu poznatih pod nazivom skleroderma
- klaritromicin, telitromicin: antibiotski lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija
- konivaptan: lijek za liječenje niskih razina natrija u krvi
- ciklosporin: lijek za supresiju imunskog sustava i sprječavanje odbacivanja transplantata, liječenje teških kožnih bolesti i teške upale očiju ili zglobova
- dabigatran: lijek za razrjeđivanje krvi
- dihidroergotamin, ergotamin: lijekovi za liječenje migrene
- fentanil: jak lijek protiv bolova
- indinavir, efavirenz, etravirin, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir: lijekovi za liječenje infekcija HIV-om
- itrakonazol, posakonazol, vorikonazol: lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija
- ketokonazol: lijek za liječenje simptoma koje uzrokuje prekomjerna proizvodnja kortizola u tijelu poznata kao Cushingov sindrom
- mibefradil: lijek za liječenje nepravilnog srčanog ritma i visokog krvnog tlaka
- modafinil: lijek za liječenje prekomjerne pospanosti
- nefazodon: lijek za liječenje depresije
- sirolimus, takrolimus: lijekovi za supresiju imunskog sustava i sprječavanje odbacivanja transplantata.

### **Tavneos s hranom i pićem**

Izbjegavajte grejp i sok od grejpa tijekom liječenja lijekom Tavneos jer mogu utjecati na učinak lijeka.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- **Trudnoća**  
Ne preporučuje se koristiti ovaj lijek tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.
- **Dojenje**  
Nije poznato izlučuje li se avakopan u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dijete. Vaš liječnik pomoći će vam da odlučite trebate li prekinuti liječenje lijekom Tavneos ili prestati dojiti.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nije vjerojatno da će Tavneos utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

### **Tavneos sadrži makroglicerolhidroksistearat**

To može uzrokovati nadraženost želuca i proljev.

## **3. Kako uzimati Tavneos**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza su **3 kapsule ujutro i 3 kapsule navečer.**

### **Način primjene**

Kapsule progutajte cijele s jednom čašom vode. **Nemojte** gnječiti, žvakati ni otvarati kapsule. Uzmite kapsule uz obrok, 3 kapsule ujutro i 3 kapsule navečer.

### **Ako uzmete više lijeka Tavneos nego što ste trebali**

Odmah se obratite liječniku.

### **Ako ste zaboravili uzeti lijek Tavneos**

Ako su **preostala više od 3 sata** do Vaše sljedeće doze, što prije uzmite propuštenu dozu, a sljedeću dozu uzmite u pravo vrijeme.

Ako su **preostala manje od 3 sata** do Vaše sljedeće doze, nemojte uzeti propuštenu dozu. Samo uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

### **Ako prestanete uzimati lijek Tavneos**

Prekinite liječenje i potražite hitnu medicinsku pomoć ako dođe do oticanja lica, usana, jezika ili grla odnosno otežanog disanja. Ni u kojoj drugoj situaciji nemojte prestati uzimati ovaj lijek osim ako Vam to kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### **Odmah se obratite liječniku ako se pojave sljedeće ozbiljne nuspojave:**

**Vrlo često** (može se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- krvna pretraga pokazuje povećane razine
  - jetrenih enzima (znak problema s jetrom)
  - bilirubina: žute tvari koja nastaje razgradnjom krvnog pigmenta.

**Često** (može se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- upala pluća (simptomi mogu biti zviždanje pri disanju, otežano disanje ili bol u prsištu).

**Manje često** (može se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- ozbiljna alergijska reakcija koja uzrokuje oticanje ispod kože, uglavnom na licu, i može uzrokovati otežano disanje (angioedem).

### **Ostale nuspojave mogu se javiti sa sljedećom učestalošću:**

**Vrlo često**

- infekcija gornjih dišnih putova
- bolni i upaljeni grlo i nos
- glavobolja
- mučnina
- proljev
- povraćanje
- smanjen broj bijelih krvnih stanica, vidljiv iz krvnih pretraga.

**Često**

- upala unutarnje sluznice nosa koja uzrokuje kihanje, svrbež, curenje i začepljenost nosa
- infekcije mokraćnih putova
- upala sinusa ili bronha
- upala želučane i crijevne sluznice
- infekcija donjih dišnih putova
- celulitis

- herpes zoster
- gripa
- gljivična infekcija kvascem iz roda Candida ili herpes u ustima
- infekcija srednjeg uha
- smanjen broj bijelih krvnih stanica koje se nazivaju neutrofili (simptomi mogu biti infekcije, vrućica ili bolno gutanje)
- bol u gornjem dijelu trbuha
- povišena razina enzima kreatin-fosfokinaze u krvi (simptomi mogu biti bol u prsima, smetenost, bol u mišićima, iznenadna slabost ili utrnulost tijela).

### **Prijavlivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Tavneos**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Tavneos sadrži**

- Djelatna tvar je avakopan.  
Jedna tvrda kapsula sadrži 10 mg avakopana.
- Drugi sastojci su:
  - makrogolglicerolhidroksistearat
  - makrogol (4000)
  - želatina
  - polisorbit 80
  - željezov oksid, crveni (E172), željezov oksid, žuti (E172), željezov oksid, crni (E172)
  - titanijev dioksid (E171)
  - šelak
  - kalijev hidroksid.

### **Kako Tavneos izgleda i sadržaj pakiranja**

Tavneos tvrde kapsule imaju žuto tijelo i svjetlonarančastu kapicu s oznakom „CCX168” crne boje. Kapsule su duge 22 mm i imaju promjer 8 mm.

Kapsule su pakirane u plastične bočice sa zatvaračem sigurnim za djecu.

Tavneos je dostupan u

- pakiranjima koja sadrže 30 tvrdih kapsula ili
- pakiranjima koja sadrže 180 tvrdih kapsula ili

- višestrukim pakiranjima koja sadrže 540 tvrdih kapsula (3 pojedinačna pakiranja od 180 tvrdih kapsula).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

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

Za sve informacije o lijeku obratite se nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

### **Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

### **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su i na sljedećoj adresi: <http://www.tavneos-patient.eu>.