

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSELOÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tavneos 10 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg avakopánt tartalmaz kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag

245 mg makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearátot tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Kapszula világos narancssárga felső résszel és sárga alsó résszel, fekete színű „CCX168” felirattal. A kapszula hossza 22 mm, átmérője 8 mm (0-s mérle).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Tavneos rituximab- vagy ciklofoszfamid-kezeléssel kombinálva a súlyos, aktív polyangiitis granulomatosában (GPA, Wegener-granulomatosis) vagy mikroszkópos polyangiitisben (MPA) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott (lásd 4.2 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést olyan egészségügyi szakembernek kell elkezdenie és felügyelnie, aki jártas a GPA vagy MPA diagnosztikájában és kezelésében (lásd 4.4 pont).

Adagolás

Az ajánlott dózis 30 mg Tavneos (3 darab, egyenként 10 mg-os kemény kapszula) naponta kétszer, reggel és este, étkezés közben, szájon át alkalmazva.

A Tavneos-t egy rituximab- vagy ciklofoszfamid-kezeléssel kombinációban kell alkalmazni a következők szerint:

- rituximab 4 héten át, hetente intravénásan adagolva, vagy
- intravénás vagy *per os* ciklofoszfamid 13 vagy 14 hétig, ezt követően *per os* azatioprin vagy mikofenolát-mofetil, és
- glükokortikoidok a klinikumnak megfelelően.

Az adagolásra, az együttesen alkalmazott glükokortikoidokra, valamint a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó részletekért, kérjük, olvassa el a 4.8 és 5.1 pontokat.

A klinikai vizsgálati adatok korlátozottak; 52 hét expozícióra, majd azt követően 8 hét megfigyelésre vonatkoznak.

Kimaradt dózis

Ha a beteg kihagyott egy dózist, annak bevitelét mielőbb pótolni kell, kivéve, ha a következő dózis bevétele három órán belül esedékes. Ha három órán belül esedékes a következő dózis, a kihagyott dózist nem szabad bevenni.

Adagolás módosítása

Klinikailag újra kell értékelni a kezelést, és fel kell függeszteni a kezelést, ha:

- az alanin-aminotranszferáz (ALAT [GPT]) vagy aszpartát-aminotranszferáz (ASAT [GOT]) szintje a normál érték felső határának (ULN) több mint 3-szorosa.

A kezelést ideiglenesen le kell állítani, ha:

- az ALAT (GPT) vagy ASAT (GOT) szintje a normál érték felső határának több mint 5-szöröse;
- a betegnél leukopenia (fehérvérsejtszám $< 2 \times 10^9/l$) vagy neutropenia (neutrofilszám $< 1 \times 10^9/l$) vagy lymphopenia (limfocitaszám $< 0,2 \times 10^9/l$) alakult ki;
- a betegnek aktív, súlyos fertőzése van (azaz kórházi kezelésre vagy elhúzódó kórházi kezelésre szorul).

A kezelés folytatható:

- ha az értékek normalizálódtak, figyelembe véve az egyéni előny-kockázat értékelését.

Ha a kezelést folytatják, a máj transzaminázok szintjeit és az összbilirubinszintet gondosan monitorozni kell.

Meg kell fontolni a kezelés végleges abbahagyását, ha:

- az ALAT [GPT] vagy ASAT [GOT] $> 8 \times \text{ULN}$;
- az ALAT [GPT] vagy ASAT [GOT] $> 5 \times \text{ULN}$ több mint 2 héten át;
- az ALAT [GPT] vagy ASAT [GOT] $\geq 3 \times \text{ULN}$ és az összbilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ vagy az INR-érték (nemzetközi normalizált ráta) $> 1,5$;
- az ALAT [GPT] vagy ASAT [GOT] $> 3 \times \text{ULN}$, emellett jelentkezik fáradtság, nausea, hányás, fájdalom vagy érzékenység a jobb felső kvadránsban, láz, kiütés és/vagy eosinophilia ($> 5\%$);
- az avakopán és a máj működési zavara közötti összefüggést igazolták.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Időseknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Az enyhe–közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Az avakopánt nem vizsgálták súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C osztály) szenvedő betegeknél, ezért alkalmazása nem javasolt ebben a betegcsoportban.

Vesekárosodás

A vesefunkció alapján nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Az avakopánt nem vizsgálták olyan betegeknél, akik antineutrophil citoplazmatikus antitest (ANCA-) asszociált vasculitisben szenvednek, a becsült glomerulus filtrációs ráta (eGFR) értékük kisebb mint

15 ml/perc/1,73 m², akiknél dialíziskezelést alkalmaznak, illetve dialízisre vagy plazmacserére van szükség.

Súlyos, alveoláris vérzésként jelentkező betegség

Az avakopánt nem vizsgálták alveoláris vérzés formájában manifesztálódó, súlyos betegségben szenvedő betegeknél.

Gyermekek és serdülők

Az avakopán biztonságosságát és hatásosságát (12 és 17 év közötti) gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és az 5.1 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás. Az avakopán biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Ezt a gyógyszert szájon át kell alkalmazni.

A kemény kapszulákat étkezés közben kell bevenni, és vízzel, egészben kell lenyelni, nem szabad összetörni, szétrágni vagy felnyitni.

Az avakopánnal kezelt betegeknek tartózkodniuk kell a grépfrút és a grépfrútlé fogyasztásától (lásd 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hepatotoxicitás

Súlyos mellékhatásokat, a máj transzaminázok szintjeinek emelkedését és emelkedett összbilirubin-értékeket figyeltek meg olyan betegeknél, akik az avakopán mellett egyidejűleg ciklofoszfamidot (majd azatioprint vagy mikofenolátot) vagy rituximabot, trimetoprimet és szulfametoxazolt kaptak. A forgalomba hozatalt követően gyógyszer okozta májkárosodás, valamint eltűnőepeút-szindróma (VBDS) eseteit (ezek között halálos kimenetelűeket is) jelentették (lásd 4.8 pont).

A kezelés megkezdése előtt meg kell határozni a májtranszaminázok és az összbilirubin szintjét.

A májbetegség jeleit (emelkedett ASAT [GOT], ALAT [GPT], alkalikus foszfatáz [ALP] szintek vagy összbilirubinszint $> 3 \times \text{ULN}$) mutató betegeknél az avakopán-kezelést kerülni kell.

A betegek májtranszamináz- és összbilirubin-értékeit a terápia kezdetét követően minimum 4 hetente monitorozni kell a kezelés első 6 hónapjában, és ha klinikailag indokolt, tovább is (lásd 4.2 pont).

Vérképző- és immunrendszer

A kezelés megkezdése előtt meg kell határozni a fehérvérsejtszámot, és monitorozni kell ezt az értéket, ha klinikailag indokolt, és a beteg alapbetegségének rutin utánkövetésének részeként (lásd 4.2 pont).

Tilos az avakopán-kezelést elkezdni, ha a fehérvérsejtszám $< 3,5 \times 10^9/\text{liter}$, vagy a neutrofilszám $< 1,5 \times 10^9/\text{liter}$, vagy a limfocitaszám $< 0,5 \times 10^9/\text{liter}$.

Utasítani kell az avakopánt kapó betegeket, hogy azonnal jelentsenek bármilyen fertőzést, váratlanul jelentkező véraláfutást, vérzést, vagy a csontvelő-elégelenség bármilyen egyéb tünetét.

Súlyos fertőzések

Súlyos fertőzéseket jelentettek azoknál a betegeknél, akik a GPA vagy az MPA kezelésére kombinációs kezelést kaptak, beleértve rituximabbal vagy ciklofoszfamiddal kombinációban avakopánt (lásd 4.8 pont).

A betegeket a súlyos fertőzésekre vonatkozóan meg kell vizsgálni.

Az avakopánt nem vizsgálták olyan betegek esetében, akiknél hepatitis B-, hepatitis C- vagy humán immundeficiencia vírus (HIV-) fertőzés állt fenn. A kezelés előtt és alatt a betegeknak értesíteniük kell kezelőorvosukat, ha náluk tuberculosist, hepatitis B-, hepatitis C- vagy HIV-fertőzést diagnosztizáltak. Körültekintően kell eljárni, ha olyan betegeket kezelnek, akiknek kórtörténetében tuberculosist, hepatitis B-, hepatitis C- vagy HIV-fertőzés szerepel.

Az avakopán nem csökkenti a membránkárosító komplex (C5b-9) vagy a terminális komplement komplex (TCC) kialakulását. Az avakopán klinikai vizsgálata során nem azonosítottak *Neisseria meningitidis*-fertőzés eseteket. Az ANCA-asszociált vasculitisben szenvedő betegeket a standard gyakorlatnak megfelelően kell monitorozni a *Neisseria* fertőzés klinikai jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében.

Pneumocystis jirovecii okozta pneumonia prophylaxis

A *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia prophylaxis a felnőtt GPA-s vagy MPA-s betegek esetében ajánlott az avakopán-kezelés alatt, a helyi klinikai irányelveknek megfelelően.

Immunizáció

Az avakopán-kezelést követő, élő kórokozót tartalmazó oltóanyagokkal történő immunizáció biztonságosságát nem vizsgálták.

A védőoltásokat lehetőleg az avakopán-kezelés megkezdése előtt kell beadni, illetve a betegség nyugalmi időszakában.

Angiooedema

Angiooedemát jelentettek avakopánt kapó betegeknél (lásd 4.8 pont).

A betegeknak értesíteniük kell kezelőorvosukat, ha olyan tüneteket észlelnek, mint például az arc, ajak vagy nyelv duzzanata, torokszorító érzés vagy légzési nehézség.

Angiooedema esetén az avakopán-kezelést abba kell hagyni.

Erős CYP3A4-induktorokkal való kölcsönhatás

Az erős CYP3A4-enzim-induktorok (pl. karbamazepin, enzalutamid, mitotán, fenobarbitál, fenitoin, rifampicin és közöséges orbáncfű) és az avakopán együttes alkalmazása kerülendő (lásd 4.5 pont). Azok a betegek, akiknek várhatóan hosszú távon alkalmazniuk kell ezeket a gyógyszereket, nem kezelhetők avakopánnal.

Ha a rövid távú, egyidejű alkalmazás nem kerülhető el azoknál a betegeknél, akik már az avakopánt szedik, a betegeket szorosan monitorozni kell a betegség bármilyen kiújulásának észlelése érdekében.

Szívbetegségek

A GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő betegeknél fokozott a szívbetegségek – például a myocardialis infarctus, szívelégelenség vagy cardialis vasculitis – kockázata.

Az avakopánnal kezelt betegeknél szívbetegség súlyos nemkívánatos eseményeit jelentették. A ciklofoszfammal kombinált, majd azatioprin alkalmazásán alapuló kezelési rend fokozottabb kockázatot jelenthet a szívbetegségek észlelése érdekében, mint a rituximabbal kombinált kezelés.

Rosszindulatú elváltozások

Az immunmodulátor hatású gyógyszerek fokozhatják a rosszindulatú elváltozások kockázatát.

Az erre vonatkozó klinikai adatok jelenleg még korlátozottak (lásd 5.1 pont).

Makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearát-tartalom

Ez a gyógyszer makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearátot tartalmaz, ami gyomortáji kellemetlen érzést és hasmenést okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az avakopán a CYP3A4 szubsztrátja. Az enzim induktorainak vagy inhibitorainak egyidejű alkalmazása hatással lehet az avakopán farmakokinetikájára.

Az erős CYP3A4-induktorok hatása az avakopánra

Az avakopán és a rifampicin, egy erős CYP3A4-induktor egyidejű alkalmazása csökkentette az avakopán plazmakoncentráció-idő görbe alatti területét (AUC) körülbelül 93%-kal és maximális plazmakoncentrációját (C_{max}), körülbelül 79%-kal. Mivel a kölcsönhatás csökkentheti az avakopán hatásosságát, az erős CYP3A4-enzim-induktorok (pl. karbamazepin, enzalutamid, mitotán, fenobarbitál, fenitoin, rifampicin és közönséges orbáncfű) és az avakopán együttes alkalmazása kerülendő (lásd 4.4 pont). Azok a betegek, akiknek várhatóan hosszú távon alkalmazniuk kell ezeket a gyógyszereket, nem kezelhetők avakopánnal. Ha a rövid távú, egyidejű alkalmazás nem kerülhető el azoknál a betegeknél, akik már az avakopánt szedik, a betegeket szorosan monitorozni kell a betegség bármilyen kiújulásának észlelése érdekében.

A közepesen súlyos CYP3A4-induktorok hatása az avakopánra

Ha az avakopánnal egyidejűleg alkalmazandó gyógyszerekként mérsékelt CYP3A4-induktorokat (pl. bozontán, efavirenz, etravirin és modafinil) is felírtak, kellő óvatossággal kell eljárni, illetve körültekintően mérlegelni kell az avakopán-kezelés előnyeit/kockázatait.

Az erős CYP3A4-inhibitorok hatása az avakopánra

Az avakopán és az itraconazol, egy erős CYP3A4-inhibitor egyidejű alkalmazása növelte az AUC-t körülbelül 2,2-szeresére, és a C_{max} -ot körülbelül 1,9-szeresére. Ezért az erős CYP3A4-enzim-inhibitorokat (pl. boceprevir, klaritromicin, konivaptán, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, pozakonazol, ritonavir, szakvinavir, telaprevir, telitromicin és vorikonazol) az avakopánnal kezelt betegeknél körültekintően kell alkalmazni. A fokozott avakopán-expozíció miatt a betegeket monitorozni kell a mellékhatások potenciális fokozódása miatt.

A grépfrút és a grépfrútlé megemelheti az avakopán koncentrációját, ezért az avakopánnal kezelt betegeknél tartózkodniuk kell a grépfrút és a grépfrútlé fogyasztásától.

Az avakopán más gyógyszerekre gyakorolt hatása

Az avakopán *in vivo* a CYP3A4 közepesen erős inhibitora, és megemelheti az egyidejűleg alkalmazott olyan gyógyszerek plazmaexpozícióját, amelyek a CYP3A4 szubsztrátjai (pl. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, sziirolimus és takrolimus). A betegeket az együttesen

alkalmazott gyógyszerek alkalmazási előírásainak megfelelően kell kezelni. Szükséges lehet a dózis csökkentése és a nemkívánatos események monitorozása.

Egy klinikai vizsgálatban az avakopán és a szimvasztatin (egy érzékeny CYP3A4-szubsztrát) egyidejű alkalmazása 3,5-szeresére növelte a szimvasztatin teljes szisztémás expozícióját (AUC) és 3,2-szeresére a C_{max} -értéket. A megfelelő dózismódosítás tekintetében, el kell olvasni a szimvasztatin alkalmazási előírását.

A makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearát hatása az érzékeny P-glikoprotein (P-gp)-szubsztrátokra

Nem zárható ki a makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearát segédanyag klinikailag releváns hatása az érzékeny, viszonylag alacsony biohasznosulású P-gp-szubsztrátokra (pl. dabigatrán-etexilát). Avakopánnal kezelt betegeknél körültekintéssel kell eljárni az alacsony biohasznosulású P-gp szubsztrátok alkalmazásakor.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Terhesség

Az avakopán terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok.

Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Az avakopán alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Az avakopán koncentrációját nem mérték a szoptató állatok tejében, ugyanakkor az avakopánt kimutatták a szoptató állatok utódainak plazmájában, de ez az utódokra láthatóan nem volt hatással (lásd 5.3 pont).

Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. Az avakopán alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy az avakopán-kezelést szakítják meg/halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Az avakopán emberi termékenységre gyakorolt hatásáról nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok adatai nem mutatták a hímek és a nőtények termékenységének károsodását (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tavneos nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások az alábbiak voltak: hányinger (23,5%), fejfájás (20,5%), csökkent fehérvérsejtszám (18,7%), felső légúti fertőzés (14,5%), hasmenés (15,1%), hányás (15,1%) és nasopharyngitis (15,1%).

A leggyakoribb súlyos mellékhatások az alábbiak voltak: májfunkciós eltérések (5,4%) és pneumonia (4,8%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az ANCA-asszociált vasculitis pivotális, III. fázisú vizsgálatában avakopánnal kezelt betegekénél, valamint a forgalomba hozatalt követően megfigyelt mellékhatások az 1. táblázatban találhatók, szervrendszer és gyakoriság szerint felsorolva.

A gyakoriságok az alábbiak szerint vannak meghatározva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben szerepelnek.

1. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszer	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Felső légúti fertőzés, Nasopharyngitis	Pneumonia, Rhinitis, Húgyúti fertőzés, Sinusitis, Bronchitis, Gastroenteritis, Alsó légúti fertőzés, Cellulitis, Herpes zoster-fertőzés, Influenza, Oralis candidiasis, Oralis herpes, Otitis media		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Neutropenia ¹		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek ¹	Hányinger, Hasmenés, Hányás	Gyomortáji fájdalom		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Emelkedett májfunkciós vizsgálati értékek ^{1,2}			Gyógyszer okozta májkárosodás ¹ , eltúnőepeút-szindróma ¹
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			Angiooedema ¹	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Csökkent fehérvérsejtszám ³	Emelkedett kreatin-foszfokináz vérszint ¹		

1 Lásd „A kiválasztott mellékhatások leírása” pont.

2 Emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint, vér emelkedett összbilirubinszintje, kóros májfunkció, emelkedett gamma-glutamil-transzferáz-szint, emelkedett májenzimszint, emelkedett transzaminázszint.

3 Beleértve a leukopeniát.

A kiválasztott mellékhatások leírása

Hepatotoxicitás

A pivotális, III. fázisú vizsgálatban, amelyben 330 beteg kapott a vizsgálati készítményből, az avakopán-csoportban a betegek 13,3%-ánál és a prednizon-csoportban a betegek 11,6%-ánál, tapasztaltak mellékhatásként emelkedett májfunkciós értéket (LFT).

Az avakopán-csoportban az LFT-érték emelkedését jelentették a III. fázisú vizsgálatban, beleértve az alábbiakat: hepatitis (1,2%), cholestaticus hepatitis (0,6%), amelyek közül egy beteg esetében mind hepatitis, mind cholestaticus hepatitis diagnózisa fennállt, hepatocellularis károsodás (0,6%) egy tünetmentes hepatitisszel diagnosztizált betegnél, cytolysis, valamint anictericus cholestasis, hepatocellularis elégtelenség nélkül.

A pivotális, III. fázisú vizsgálatban gyakrabban jelentettek hepatobiliaris betegségeket és tüneteket nemkívánatos eseményként azoknál a betegeknél, akiket ciklofoszfamiddal, majd azatioprinnel kombinált kezelésen alapuló rend szerint kezeltek (10,2%), szemben a rituximabbal kombinált kezelési renddel (3,7%).

A vizsgálati készítmény alkalmazását az LFT-értékek emelkedése miatt fel kellett függeszteni vagy végleg le kellett állítani az avakopán-csoport betegeinek 5,4%-ánál és a prednizon-csoport betegeinek 3,0%-ánál. Az LFT-értékek súlyos emelkedését jelentették az avakopán-csoport betegeinek 5,4%-ánál és a prednizon-csoport betegeinek 3,7%-ánál. Minden súlyos, a májat érintő mellékhatás megszűnt az avakopán és/vagy más, potenciálisan hepatotoxikus gyógyszer – pl. a trimetoprim és a szulfametoxazol – adagolásának abbahagyásával.

A forgalomba hozatalt követően gyógyszer okozta májkárosodás, valamint eltűnőepeút-szindróma (VBDS) eseteit jelentették (lásd 4.4 pont).

Neutropenia

A pivotális, III. fázisú vizsgálatban neutropeniát mindegyik kezelési csoportban 4 betegnél (2,4%) jelentettek.

Egyetlen eset agranulocytosist is jelentettek mind a prednizon-, mind az avakopán-csoportban.

Az avakopán-csoport egyik betegnél csontvelő-biopszia során centralis neutropeniát észleltek, amely spontán módon, további kezelés nélkül rendeződött.

Emelkedett kreatin-foszfokináz-szint

A pivotális, III. fázisú vizsgálatban az avakopán-csoportban 6 betegnél (3,6%), a prednizon-csoportban 1 betegnél (0,6%) tapasztaltak emelkedett kreatin-foszfokináz (CPK) értéket mellékhatásként.

Túlérzékenység beleértve angiooedemát

A pivotális, III. fázisú vizsgálatban az avakopán-csoportban 2 betegnél (1,2%) tapasztaltak angiooedemát mellékhatásként. Az egyik beteg az esemény miatt kórházba került. Az avakopán alkalmazását felfüggesztették, és mindkét eset rendeződött következmények nélkül. Az egyik betegnél újrakezdték az avakopán alkalmazását, és az angiooedema nem fordult elő újra.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A pivotális, III. fázisú vizsgálatban mellékhatásként emésztőrendszeri panaszokat figyeltek meg azon betegek 74,6%-ánál, akiket avakopánnal és ciklofoszfamiddal, majd azatioprinnel kombinált kezelési rend szerint kezeltek, szemben a rituximabbal kombinált kezelési renddel (53,3%).

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Összesen 3 serdülő vett részt a III. fázisú vizsgálatban, egy a prednizon-csoportban, kettő az avakopán-csoportban. A 12 évesnél fiatalabb gyermekekre vonatkozóan nincsenek rendelkezésre álló adatok (5.1 pont).

Idősek

A klinikai vizsgálatok szerint a biztonságossági profil hasonló volt a ≥ 65 évesek és a < 65 éves felnőtt betegek esetében.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A vizsgálatok nem mutattak dóziskorlátozó toxicitást az avakopán 200 mg-os (napi kétszer 100 mg) maximális összdóziséval, 7 napon keresztül kezelt egészséges alanyoknál. Túladagolás esetén javasolt a beteg monitorozása a nemkívánatos hatások jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében, és megfelelő tüneti és szupportív kezelés szükséges.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: komplementinhibitorok, ATC kód: L04AJ05

Hatásmechanizmus

Az avakopán a humán komplement 5a receptor (C5aR1 vagy CD88) szelektív antagonistája, és kompetitív módon gátolja a C5aR1 és az anafilatoxin C5a közötti kölcsönhatást.

A C5aR1 avakopán általi specifikus és szelektív gátlása csökkenti a C5a gyulladásokkeltő hatását, beleértve a neutrophilek aktiválását, migrációját, illetve a kisebb erek gyulladásban lévő helyeihez való kötődését, a vascularis endothelsejtek visszahúzódását és permeabilitását.

Farmakodinámiás hatások

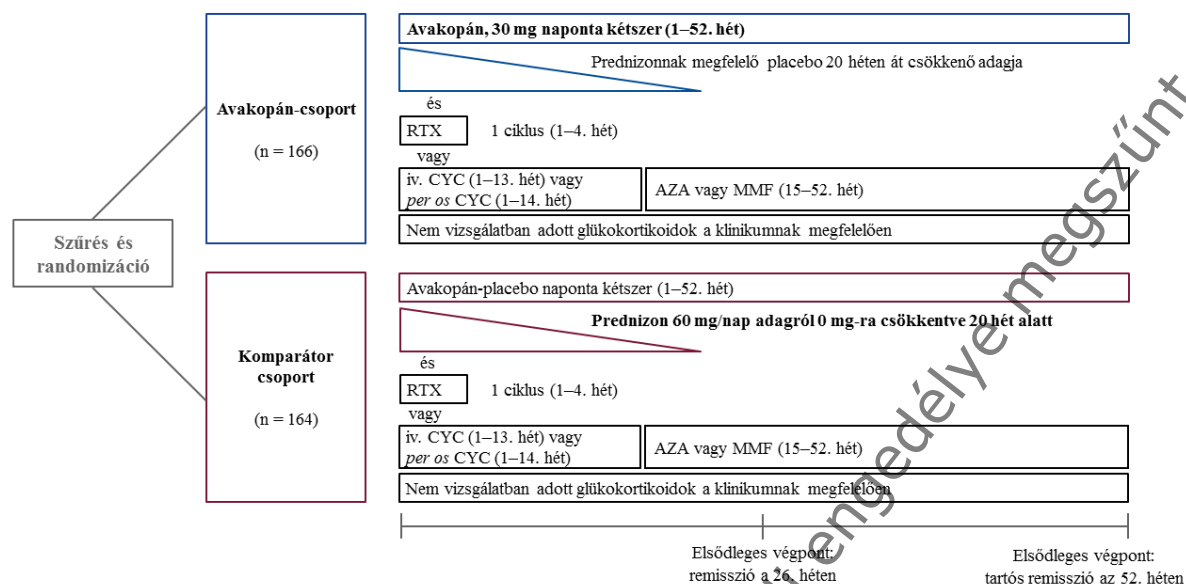
Az avakopán gátolja a CD11b (alfa-M integrin) C5a által indukált upregulációját az avakopánnal kezelt betegek neutrophiljei esetében. A CD11b segíti a neutrophilek tapadását a vascularis endothel felszínen, amely a vasculitis betegség egy lépése.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Összesen 330, polyangiitis granulomatosában (GPA) (54,8%) vagy mikroszkópos polyangiitisben (MPA) (45,2%) szenvedő, 13 éves vagy idősebb beteget kezeltek 52 hétig az aktív komparátoros, randomizált, kettős vak, double dummy, multicentrikus, pivotális, III. fázisú ADVOCATE vizsgálatban.

Az ADVOCATE vizsgálat vizsgálati terve az 1. ábrán látható.

1. ábra: Az ADVOCATE vizsgálat vizsgálati terve



AZA = azatioprin; CYC = ciklofoszfamid; iv. = intravénás; MMF = mikofenolát-mofetil; RTX = rituximab

A betegeket 1:1 arányban randomizálták a két csoport egyikébe:

- Avakopán-csoport (N = 166): A betegek 52 héten át napi kétszer kaptak 30 mg avakopánt, emellett prednizonnak megfelelő placebót, fokozatosan csökkentett dózisban alkalmazva, 20 héten át.
- Komparátor csoport (N = 164): A betegek 52 héten át napi kétszer kaptak avakopánnak megfelelő placebót, emellett prednizont (napi 60 mg dózissal indulva napi 0 mg dózissal, 20 héten át).

A két csoport minden betege részesült standard immunszuppresszív kezelésben az alábbi protokollok valamelyike szerint:

- intravénásan adott rituximab 375 mg/m² adagolásban hetente, 4 héten át, vagy
- intravénásan adott ciklofoszfamid 13 héten át (15 mg/ttkg legfeljebb 1,2 g-ig, 2–3 hetente), majd a 15. héttől kezdve napi 1 mg/ttkg *per os* azatioprin, napi 2 mg/ttkg dózissal titrálva (napi 2 g mikofenolát-mofetil megengedett volt az azatioprin helyett). (Ha a mikofenolát-mofetilt nem tolerálták vagy nem volt elérhető, bélben oldódó gyógyszerformában mikofenolát-nátrium adható volt 1440 mg/nap céldózissal), vagy
- *per os* ciklofoszfamid 14 héten át (2 mg/ttkg naponta), majd *per os* azatioprin vagy mikofenolát-mofetil/-nátrium a 15. héttől (ugyanaz az adagolási rend, mint az intravénásan adott ciklofoszfamid esetében).

Az első rituximab-infúzió beadása előtt 100 mg metilprednizolont vagy azzal egyenértékű készítményt alkalmaztak. A glükokortikoid premedikáció a második, harmadik és negyedik rituximab-infúzió beadásakor is megengedett volt.

A ciklofoszfamid, azatioprin és mikofenolát dózisének csökkentése vagy módosítása megengedett volt, hogy az általános gyakorlatnak megfelelően ezen gyógyszerek biztonságossága maximalizálva legyen.

Az alábbiakban a vizsgálatban alkalmazott, a glükokortikoid-kezelés fokozatos csökkentésének rendje látható (2. táblázat).

2. táblázat: A glükokortikoid-kezelés fokozatos csökkentésének rendje – Prednizon dózis (mg/nap)

Vizsgálati nap	Avakopán	Komparátor	
		≥ 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

A vizsgálat során lehetőség szerint kerülni kellett a nem vizsgálatban adott glükokortikoidok alkalmazását, hacsak nem volt nélkülözhetetlen egy glükokortikoidok alkalmazását igénylő betegség miatt (mint például a mellékvese-elégtelenség). Azonban azok a betegek, akik az ANCA-asszociált vasculitisük súlyosbodását tapasztalták vagy relapszus jelentkezett a vizsgálat során, korlátozott ideig glükokortikoidokkal kezelhetők voltak.

A betegeket a randomizálásnál rétegezték, hogy az alábbi 3 tényező alapján kiegyensúlyozzák a kezelési csoportokat:

- újonnan diagnosztizált vagy relapszált ANCA-asszociált vasculitis;
- proteináz-3 (PR3)-pozitív vagy mieloperoxidáz (MPO)-pozitív ANCA-asszociált vasculitis;
- intravénásan rituximabot, intravénásan ciklofoszfamidot vagy *per os* ciklofoszfamidot kapó betegek.

A két kezelési csoport jól kiegyensúlyozott volt a kiindulási demográfiai és betegségjellemzők szempontjából (3. táblázat).

3. táblázat: Kiválasztott kiindulási jellemzők a pivotális, III. fázisú ADVOCATE vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)

Demográfiai jellemzők	Avakopán (N = 166)	Komparátor (N = 164)
Életkor a szűréskor		
Átlag (SD), év	61 (14,6)	61 (14,5)
Tartomány, év	13–83	15–88
ANCA-asszociált vasculitis státusz, n (%)		
Újonnan diagnosztizált	115 (69,3)	114 (69,5)
Relapszalt	51 (30,7)	50 (30,5)
ANCA-pozitivitás, n (%)		
PR3	72 (43,4)	70 (42,7)
MPO	94 (56,6)	94 (57,3)
ANCA-asszociált vasculitis típusa, n (%)		
Polyangiitis granulomatosa (GPA)	91 (54,8)	90 (54,9)
Mikroszkópos polyangiitis (MPA)	75 (45,2)	74 (45,1)
BVAS-pontszám		
Átlag (SD)	16,3 (5,87)	16,2 (5,69)
eGFR		
Átlag (SD), ml/perc/1,73 m ²	50,7 (30,96)	52,9 (32,67)
Korábbi glükokortikoid-kezelés (szűrés során)		
n (%)	125 (75,3)	135 (82,3)
Átlag (SD), prednizon-ekvivalens dózis (mg)	907 (1145,9)	978 (1157,5)

ANCA = antineutrophil citoplazmatikus autoantitest; BVAS = Birmingham vasculitisaktivitási pontszám; MPO = mieloperoxidáz; PR3 = proteináz-3, SD = szórás

A vizsgálat célja annak meghatározása volt, hogy az avakopán képes-e hatásosan kezelni az ANCA-asszociált vasculitisben szenvedő betegeket, illetve lehetővé teszi-e a glükokortikoidok alkalmazásának csökkentését anélkül, hogy az károsan befolyásolná a biztonságosságot vagy a hatásosságot.

Az elsődleges cél a fent leírt kezelési rendek hatásosságának értékelése volt abból a szempontból, hogy az képes-e előidézni és fenntartani a remissziót az ANCA-asszociált vasculitisben szenvedő betegeknél, az alábbi két elsődleges végpont szerint:

- azon betegek aránya, akiknél a betegség remissziója a Birmingham vasculitisaktivitási pontszám (BVAS) 0 értékének elérésével volt meghatározva, és akik emellett nem kaptak glükokortikoidokat az ANCA-asszociált vasculitis kezelésére a 26. hetet megelőző 4 hétben,
- azon betegek aránya, akiknél a betegség tartós remissziója a következőképpen volt meghatározva: remisszió a 26. héten, az 52. hétig relapszus nélkül, BVAS-értékük 0 volt, és akik emellett nem kaptak glükokortikoidokat az ANCA-asszociált vasculitis kezelésére az 52. hetet megelőző 4 hétben.

A két elsődleges végpontot egymás után tesztelték a „nem rosszabb, mint a másik” (noninferioritás) és a „jobb, mint a másik” (superioritás) vizsgálati hipotézis szempontjából, egy olyan kontroll eljárást alkalmazva, ami az első fajta hibát 0,05-ös értéken tartja.

A vizsgálat eredményei a 4. táblázatban láthatók.

4. táblázat: Remisszió a 26. héten és tartós remisszió az 52. héten a pivotális, III. fázisú ADVOCATE vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)

	Avakopán N = 166 n (%)	Komparátor N = 164 n (%)	Becsült kezelési különbség %-ban megadva^a
Remisszió a 26. héten	120 (72,3)	115 (70,1)	3,4
95%-os CI	64,8; 78,9	62,5; 77,0	-6,0; 12,8
Tartós remisszió az 52. héten	109 (65,7)	90 (54,9)	12,5 ^b
95%-os CI	57,9; 72,8	46,9; 62,6	2,6; 22,3

CI = konfidenciaintervallum

^a A kétoldali 95%-os CI értékeket a randomizációs rétegződési tényezőkhöz igazítva számolták ki.

^b Szuperioritási p-érték = 0,013 (kétoldali).

A megfigyelt hatásosság konzisztens volt az egyes betegcsoportoknál, azaz az újonnan diagnosztizált és relapszáló betegség; PR3 és MPO ANCA-pozitív; GPA és MPA; férfiak és nők. A háttérkezelés szerinti hatásossági eredményeket az 5. táblázat mutatja be.

5. táblázat: Remisszió a 26. héten és tartós remisszió az 52. héten a pivotális, III. fázisú ADVOCATE vizsgálatban, háttérkezelés szerint (beválasztás szerinti populáció)

	Avakopán n/N (%)	Komparátor n/N (%)	%-os különbség, 95%-os CI^a
Remisszió a 26. héten			
Betegek, akik intravénásan rituximabot kaptak	83/107 (77,6)	81/107 (75,7)	1,9 (-9,5; 13,2)
Betegek, akik intravénásan vagy per os ciklofoszfamidot kaptak	37/59 (62,7)	34/57 (59,6)	3,1 (-14,7; 20,8)
Tartós remisszió az 52. héten			
Betegek, akik intravénásan rituximabot kaptak	76/107 (71,0)	60/107 (56,1)	15,0 (2,2; 27,7)
Betegek, akik intravénásan vagy per os ciklofoszfamidot kaptak	33/59 (55,9)	30/57 (52,6)	3,3 (-14,8; 21,4)

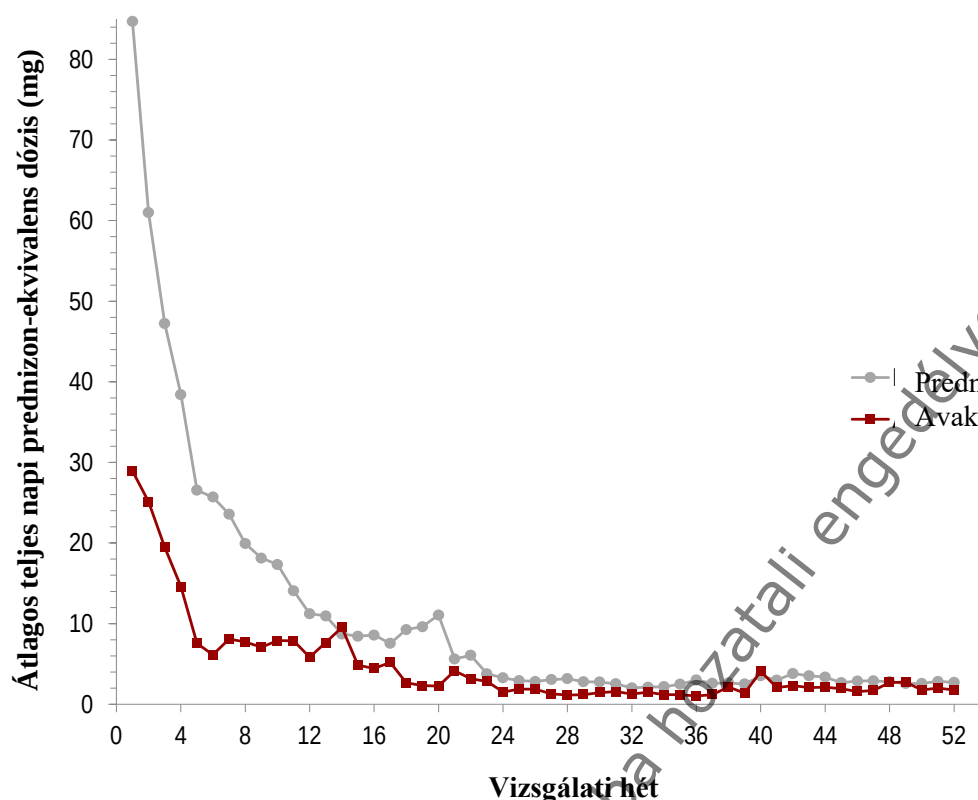
^a A kétoldali 95%-os konfidenciaintervallumokat (CI) az arányok szerinti különbségek szerint (avakopán mínusz komparátor) számolták ki Wald-módszer alkalmazásával.

Glükokortikoid-toxicitás

A pivotális, III. fázisú ADVOCATE vizsgálatban az átlagos teljes kumulatív prednizon-ekvivalens dózis az 1. naptól a kezelés végéig körülbelül 2,3-szer volt nagyobb a komparátor csoportban (3846,9 mg), mint az avakopán-csoportban (1675,5 mg).

A kiindulástól a 26. hétig az avakopánt szedő betegek 86,1%-a kapott nem a vizsgálatban adott glükokortikoidokat. A komparátor csoportban a glükokortikoid-alkalmazás nagyrészt a vizsgálati terv által meghatározott prednizon-kezeléssel magyarázható.

1. ábra: Az egy betegre vetített, átlagos, napi prednizon-ekvivalens glükokortikoid összdózis (mg-ban) vizsgálati hetenkénti, kezelési csoportokra vonatkozó bontásban az ADVOCATE vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)



A glükokortikoid-toxicitási index (GTI) értékeli a glükokortikoidokkal kapcsolatos morbiditást, beleértve az alábbiakat: testtömegindex, glükóztolerancia, lipidek, szteroid myopathia, bőrtoxicitás, neuropszichiátriai toxicitás és fertőzés. A nagyobb GTI-érték nagyobb glükokortikoid-toxicitást jelent. A GTI magába foglalja a kumulatív súlyosbodási pontszámot (Cumulative Worsening Score, CWS), amely a kumulatív toxicitást jellemzi az idő előrehaladtával, valamint az aggregált javulás pontszámot (Aggregate Improvement Score, AIS), amely a toxicitás javulását és romlását is jellemzi az idő előrehaladtával.

Az avakopán-csoport és a komparátor csoport GTI pontszámaiak (CWS és AIS) összefoglalása a 6. táblázatban látható. A GTI-mérések másodlagos végpontok voltak a vizsgálatban, és nem voltak multiplicitás-kontrolláltak.

6. táblázat: A glükokortikoid-toxicitási index eredményei a pivotális, III. fázisú ADVOCATE vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)

	Avakopán N = 166	Komparátor N = 164	Csoportok közötti különbség, 95%-os CI
Kumulatív súlyosbodási pontszám (CWS)			
13. hét (legkisebb négyzetek átlaga)	25,7	36,6	-11,0 (-19,7; -2,2)
26. hét (legkisebb négyzetek átlaga)	39,7	56,6	-16,8 (-25,6; -8,0)
Aggregált javulás pontszám (AIS)			
13. hét (legkisebb négyzetek átlaga)	9,9	23,2	-13,3 (-22,2; -4,4)
26. hét (legkisebb négyzetek átlaga)	11,2	23,4	-12,1 (-21,1; -3,2)

Gyermekek és serdülők

Összesen 3 serdülő vett részt a pivotális, III. fázisú ADVOCATE vizsgálatban; kettő az avakopán-csoportban, egy a komparátor csoportban. Az avakopán-csoportban az egyik serdülő abbahagyta a kezelést renalis vasculitisének súlyosbodása miatt. A második serdülő, aki a teljes avakopán-kezelést megkapta, a 26. hétre remissziót, az 52. hétre pedig tartós remissziót ért el.

A komparátor csoportba sorolt serdülő a fogamzásgátlás be nem tartása miatt abbahagyta a kezelést.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az avakopán ANCA-asszociált vasculitis kezelésével kapcsolatos vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Étel nélkül bevéve az avakopán a csúcs plazmakoncentrációját (C_{max}) körülbelül 2 óra (medián érték) (t_{max}) alatt éri el. Az avakopán esetében a szisztémás expozíció hozzávetőlegesen dózisarányos növekedést mutatott a 10–30 mg közötti dózistartományban.

A 30 mg-os kapszulát magas zsír- és kalóriatartalmú étellel együtt bevéve az avakopán plazmaexpozíciója (AUC) körülbelül 72%-kal nőtt, míg a t_{max} -értéke körülbelül 3 órával nőtt. Ugyanakkor a C_{max} -értékét nem befolyásolta.

Eloszlás

Az avakopán és az M1 metabolit reverzibilis plazmafehérje-kötődése (pl. albuminhoz és α -1-savas glikoproteinhez) nagyobb mint 99,9%. A látszólagos megoszlási térfogat nagy (V_z/F 3000–11 000 l), ami a hatóanyag széleskörű szöveti eloszlását jelzi.

Biotranszformáció

Az avakopán eliminációja során főként I. fázisú reakciók során metabolizálódik. Izotóppal jelölt avakopán *per os* alkalmazásakor a hatóanyaggal kapcsolatos anyagok nagy része a székletből volt visszanyerhető, I. fázisú reakciók során keletkezett metabolitok formájában. Az egyik fő keringő metabolit (M1), az avakopán egy monohidroxilált terméke körülbelül 12%-át tette ki a plazmában jelen lévő, hatóanyaghoz köthető anyagoknak. Ez a metabolit jelenti az eredeti gyógyszerexpozíció 30–50%-át, és körülbelül ugyanolyan aktivitású a C5aR1 esetében, mint az avakopán. Az avakopán clearance-éért, valamint az M1 metabolit kialakulásáért és clearance-éért felelős fő enzim a citokróm P450 (CYP) 3A4.

Az avakopán és az érzékeny CYP3A4-szubsztrát szimvasztatin közötti klinikai kölcsönhatást a 4.5 pont ismerteti. Az avakopán a CYP2C9 gyenge inhibitora, amelyet a vizsgált celecoxib hatóanyag AUC-értékének enyhe (1,15-szoros) emelkedése jelez.

Az avakopán *in vitro* nem inhibitora más CYP enzimeknek, és nem induktora a CYP enzimeknek.

Az avakopán *in vitro* elhanyagolható vagy gyenge gátló hatásúnak mutatkozott a gyakori transzporterekre illetően. Ezért klinikailag jelentős kölcsönhatások nem valószínűek, ha az avakopánt olyan készítményekkel együtt alkalmazzák, amelyek ezen transzporterek szubsztrátjai vagy gátlószerei.

Elimináció

A populációs farmakokinetikai elemzés szerint az avakopán látszólagos teljes test clearance-e (CL/F) 16,3 l/óra (95%-os CI: 13,1–21,1 l/óra). A medián terminális eliminációs felezési idő 510 óra (21 nap) a populációs farmakokinetikai elemzés szerint. Ha a dinamikus egyensúlyi állapot elérése után

leállítják az avakopán alkalmazását, az avakopán maradék plazmakoncentrációja a becslések szerint a dinamikus egyensúlyi állapot maximális koncentrációjának körülbelül 20%-ára körülbelül 4 hét, <10%-ára 7 hét és <5%-ára 10 hét alatt csökken az utolsó dózist követően.

Az izotóppal jelölt avakopán *per os* alkalmazását követően a radioaktivitás körülbelül 77%-a volt visszanyerhető a székletből és 10%-a a vizeletből, a radioaktív dózisnak pedig 7%-a változatlan avakopánként volt visszanyerhető a székletből, illetve < 0,1%-a vizeletből. Ezek az eredmények arra engednek következtetni, hogy az avakopán-clearance fő útvonala a metabolizmus, majd a metabolitok az epével választódnak ki a székletbe, valamint, hogy az avakopánnak a vizelettel, illetve az epén keresztül a széklettel történő közvetlen kiválasztása elhanyagolható.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A populációs farmakokinetikai elemzések nem mutattak ki az avakopán plazmaexpozíciójára gyakorolt jelentős hatást a kor tekintetében (felnőttek körében), ugyanakkor a klinikai vizsgálatokból csak korlátozott farmakokinetikai adatok állnak rendelkezésre a 75 év felettiekre vonatkozóan. Időseknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Az avakopán farmakokinetikai jellemzőit 16, enyhe (Child–Pugh A osztály) vagy közepesen súlyos (Child–Pugh B osztály) májkárosodásban szenvedő beteg esetében vizsgálták meg. Normál májműködésű kontrollokkal összehasonlítva nem figyeltek meg farmakológiai releváns különbséget az avakopán vagy a fő M1 metabolitjának expozíciójában (a C_{max} és az AUC átlagaránya $\leq 1,3$), így dózismódosítás nem szükséges (lásd 4.2 pont).

Az avakopánt nem vizsgálták súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C osztály) szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

A populációs farmakokinetikai vizsgálatok alapján az avakopán plazmaexpozíciója hasonló a vesekárosodásban szenvedő és az egészséges alanyoknál. A vesefunkció alapján nincs szükség dózismódosításra (lásd 4.2 pont).

Az avakopán nem vizsgálták olyan betegeknél, akik ANCA-asszociált vasculitisben szenvednek, eGFR-értékük kisebb mint 15 ml/perc/1,73 m², akiknél dialíziskezelést alkalmaznak, illetve dialízisre vagy plazmacserére van szükség.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Termékenység és korai embrionális fejlődés

Az avakopán hörcsögök esetében nem volt hatással a hím és nőtény reprodukciós teljesítményre (termékenységre) és a korai fejlődésre a klinikai AUC-érték 6,8-szeresének megfelelő *per os* dózisokat alkalmazva.

Embryofoetalis fejlődés

Az avakopán nem bizonyult teratogénnek hörcsögök és nyulak esetében, *per os* alkalmazva. Hörcsögök esetében a csontrendszerben látható eltérések (rövid, thoracolumbalis, számfeletti borda)

fokozott előfordulása volt megfigyelhető a klinikai AUC érték 5,3-szeresével megegyező expozíció esetén. Nyulaknál az avakopán anyai toxicitást idézett elő (nemkívánatos klinikai jelek és vetelés), de magzati toxicitást nem okozott a klinikai AUC-érték 0,6-szeresével megegyező expozíció esetén.

Pre- és postnatalis fejlődés

Az avakopán nem okozott mellékhatásokat a nőtényi utódoknál hörcsögök esetében, a klinikai AUC-érték 6,3-szeresével megegyező expozíció mellett a gestációs időszakban, illetve a szoptatás alatt, elválasztásig. Hímek esetében enyhe késés volt megfigyelhető a fityma kialakulásában a klinikai AUC-érték 3,7-szeresének megfelelő expozíció mellett. Ez az izolált megfigyelés alacsony toxikológiai jelentőséggel bír és nem járt együtt a termékenység károsodásával. Az avakopán plazmaszintjeinek elemzése a szoptató nőtényeknél és az anyatejjel táplált utódoknál kimutatta az avakopán jelenlétét, ami arra utal, hogy az avakopán valószínűleg kiválasztódik a szoptató hörcsögök anyatejébe.

Karcinogenitás

Az avakopán lehetséges karcinogén hatását egy 2 éves, patkányokon és hörcsögökön végzett vizsgálat során értékelték.

Az avakopánnal kezelt patkányok esetében a hím patkányoknál a C-sejtes pajzsmirigy-adenoma incidenciájának enyhe emelkedését figyelték meg; ez nem volt statisztikailag szignifikáns, és az incidencia a korábbi adatokból származó kontrolltartományon belül volt. Az avakopán nem bizonyult karcinogénnek hörcsögök, a farmakológiai releváns faj, esetében.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma

Makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearát
Makrogol (4000)

Kapszulahéj

Zselatin
Vörös vas-oxid (E172)
Sárga vas-oxid (E172)
Titán-dioxid (E171)
Poliszorbát 80

Jelölőfesték

Fekete vas-oxid (E172)
Sella
Kálium-hidroxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály gyermekzárral és hővel lezárt fóliával.

30 vagy 180 kemény kapszulát tartalmazó kiszerelés, illetve 540 kemény kapszulát (3 db 180 db-os csomagolás) tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1605/001

EU/1/21/1605/002

EU/1/21/1605/003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2022. január 11.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ - 30 ÉS 180 KAPSZULÁS CSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tavneos 10 mg kemény kapszula
avakopán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg avakopánt tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearátot tartalmaz.
Bővebb információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

180 kemény kapszula
30 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A kapszulákat egészben kell lenyelni, étkezés közben.
Ne törje össze, ne rágja szét és ne nyissa fel.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

„A QR-kódot fel kell tüntetni” + www.tavneos-patient.eu

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TÖVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1605/001 – 30 kemény kapszula
EU/1/21/1605/002 – 180 kemény kapszula
EU/1/21/1605/003 – 540 kemény kapszula (3 db 180 db-os csomagolás)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tavneos

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BELSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BELSŐ DOBOZ, AMELY A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS RÉSZE (BLUE BOX NÉLKÜL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tavneos 10 mg kemény kapszula
avakopán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg avakopánt tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearátot tartalmaz.
Bővebb információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

180 kemény kapszula
Gyűjtőcsomagolás része. Külön nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A kapszulákat egészben kell lenyelni, étkezés közben.
Ne törje össze, ne rágja szét és ne nyissa fel.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1605/003 – 540 kemény kapszula (3 db 180 db-os csomagolás)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tavneos

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (GYŰJTŐCSOMAGOLÁS) – 540 (3 DB 180 × OS CSOMAGOLÁS) KEMÉNY KAPSZULA (BLUE BOXSZAL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tavneos 10 mg kemény kapszula
avakopán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg avakopánt tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearátot tartalmaz.
Bővebb információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula.

Gyűjtőcsomagolás: 540 (3 db 180 ×-os csomagolás) kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A kapszulákat egészben kell lenyelni, étkezés közben.
Ne törje össze, ne rágja szét és ne nyissa fel.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

„A QR-kódot fel kell tüntetni” + www.tavneos-patient.eu

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1605/003 – 540 kemény kapszula (3 db 180 db-os csomagolás)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Tavneos

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tavneos 10 mg kemény kapszula
avakopán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg avakopánt tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearátot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

180 kemény kapszula
30 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A kapszulákat egészben kell lenyelni, étkezés közben.
Ne törje össze, ne rága szét és ne nyissa fel.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/121/1605/001 – 30 kemény kapszula
EU/1/21/1605/002 – 180 kemény kapszula
EU/1/21/1605/003 – 540 kemény kapszula (3 db 180 db-os csomagolás)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Tavneos 10 mg kemény kapszula avakopán

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tavneos és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tavneos szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Tavneos-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tavneos-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tavneos és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Tavneos?

A Tavneos hatóanyaga az avakopán, amely a szervezet egy bizonyos fehérjéjéhez, a komplement 5a receptorhoz kötődik.

Milyen betegségek esetén alkalmazzák a Tavneos-t?

A Tavneos olyan felnőttek kezelésére szolgál, akiknek a fokozatosan súlyosbodó betegségét a kisebb vérerek gyulladása okozza. Ezeknek a betegségeknek a neve poliangiitisz granulomatóza (GPA) és mikroszkópos poliangiitisz (MPA):

- A **poliangiitisz granulomatóza** általában a vesék, a tüdő, a torok, az orr, orrmelléküregek és homloküreg, de akár más szervek kisebb vérereit és szöveteit érinti. Kis dudorok (granulómák) alakulnak ki a beteg vérereiben és vérerek körül, amelyeket a gyulladás okozta szöveti sérülés eredményez.
- A **mikroszkópos poliangiitisz** a kisebb vérerekre hat. Gyakran érinti a veséket, ugyanakkor más szerveket is érinthet.

A komplement 5a receptornak kulcsszerepe van a gyulladás fokozásában. A gyógyszer hozzákapcsolódik és megakadályozza a működését, így csökkenti a vérerek gyulladását, ami megfigyelhető ezeknél a betegségeknél.

A Tavneos kezelőorvosa által előírt egyéb kezelésekkal egyidejűleg alkalmazható.

2. Tudnivalók a Tavneos szedése előtt

Ne szedje a Tavneos-t:

- ha allergiás az avakopánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tavneos szedése előtt és a kezelés alatt beszéljen kezelőorvosával, ha Önnek:

- a májkárosodás tüneteit tapasztalja vagy tapasztalta, például hányinger vagy hányás, fáradtságérzet, étvágytalanság, a bőr vagy a szemek sárgás elszíneződése, sötét színű vizelet, viszketés, gyomortáji fájdalom, az összbilirubin-szint emelkedése (a bilirubin a vér festékanyagának sárga színű bomlásterméke), vagy a májenzimek (mint például a transzaminázok) szintjének emelkedése;
- bármilyen fertőzése, váratlanul jelentkező véraláfutása vagy vérzése van vagy volt (ezek a csontvelő-elégtelenség gyakori jelei);
- hepatitisz B-fertőzése, hepatitisz C-fertőzése, HIV-fertőzése vagy tuberkulózisa van vagy volt;
- szívbetegsége van vagy volt, mint például szívroham, szívelégtelenség, a szív vérereinek gyulladása;
- bármilyen típusú daganata van vagy volt.

A Tavneos nem javasolt olyan betegeknél, akiknek

- aktív májbetegsége van vagy;
- aktív, súlyos fertőzése van.

A kezelés előtt és alatt – amikor szükséges – kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végezni, hogy ellenőrizze:

- van-e bármilyen májproblémája (a májenzim-szintek és az összbilirubin szintjének meghatározásával a vérben);
- a fertőzések kialakulásának kockázatát Önnél (a fehérvérsejtszám meghatározásával).

Kezelőorvosa fog dönteni arról, hogy átmenetileg felfüggeszsek vagy véglegesen megszakítsák-e a kezelést.

Kezelőorvosa nyomon fogja követni Önnél a *Neisseria meningitidis*-fertőzés jeleit és tüneteit. Ez javasolt GPA-ban vagy MPA-ban szenvedő felnőtt betegek esetében.

Javasolt a *Pneumocystis jirovecii* okozta tüdőgyulladás megelőzésére irányuló kezelésben részesülnie a Tavneos-kezelés alatt.

Javasolt a Tavneos-kezelés előtt beadni védőoltásokat, vagy ha a betegsége nem aktív (poliangiitiszes granulomatózis vagy mikroszkópos poliangiitisz).

A Tavneos-kezelés alatt a bőr mélyebb rétegeinek, leginkább az arcot érintő súlyos, gyakran fájdalmas duzzanatát jelentették. Ha ez érinti a torkot is, az légzési nehézséget okoz. Azonnal hagyja abba a kezelést és kérjen orvosi segítséget, ha az arc, ajak, nyelv vagy torok duzzanatát, vagy légzési nehézséget tapasztal.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél, ugyanis nem áll elegendő adat rendelkezésre, hogy ez a gyógyszer biztonságos és hatásos ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a Tavneos

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét alkalmazza:

- karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin: epilepszia és más betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek;
- enzalutamid, mitotán: rosszindulatú betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek;
- rifampicin: amely egy tuberkulózis és bizonyos más fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer;
- közönséges orbáncfű: amely egy enyhe depresszió kezelésére szolgáló gyógynövénykészítmény.

Ha a Tavneos-kezelés alatt nem lehet elkerülni ezen gyógyszerek valamelyikének rövid távú alkalmazását, kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön állapotát, hogy lássa, hogyan hat a Tavneos.

A Tavneos szedése befolyásolhatja az alábbi gyógyszerek hatását, illetve azok befolyásolhatják a Tavneos hatását:

- alfentanil: műtétek során érzéstelenítőként használt fájdalomcsillapító gyógyszer;
- boceprevir, telaprevir: hepatitisz C kezelésére alkalmazott gyógyszerek;
- bozentán: a tüdőt érintő magas vérnyomás, valamint az ujjakon és lábujjakon lévő sebek (szkleroderma) kezelésére alkalmazott gyógyszer;
- klaritromicin, telitromicin: bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló antibiotikumok;
- konivaptán: a vér alacsony nátriumszintjét kezelő gyógyszer;
- ciklosporin: az immunrendszert elnyomó és a transzplantáció utáni kilökődést megakadályozó gyógyszer, amelyet súlyos bőrbetegségek, valamint súlyos szemgyulladás vagy ízületi gyulladás esetén alkalmaznak;
- dabigatrán: vérhígító gyógyszer;
- dihidroergotamin, ergotamin: migrén kezelésére alkalmazott gyógyszerek;
- fentanil: erős fájdalomcsillapító;
- indinavir, efavirenz, etravirin, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir: HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek;
- itraconazol, pozakonazol, vorikonazol: gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek;
- ketokonazol: a szervezet által termelt túl sok kortizol okozta úgynevezett Cushing-szindróma kezelésére alkalmazott gyógyszer;
- mibefradil: szívritmuszavar és magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszer;
- modafinil: az elalvásra való rendkívüli hajlam kezelésére szolgáló gyógyszer;
- nefazodon: depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszer;
- szimvasztatin: az összkoleszterin, a „rossz” koleszterin (LDL-koleszterin) és a triglicerideknek nevezett zsírok vérszintjének csökkentésére alkalmazott gyógyszer;
- szirolimusz, takrolimus: az immunrendszert elnyomó és a transzplantáció utáni kilökődést megakadályozó gyógyszerek.

Az étel és az ital hatása a Tavneos-ra

A Tavneos-kezelés alatt tartózkodjon a grépfrút és a grépfrútlé fogyasztásától, mivel ezek befolyásolhatják a gyógyszer hatását.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség

Ennek a gyógyszernek az alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az avakopán kiválasztódik-e az anyatejbe. Nem zárható ki a kockázat a gyermekre nézve. Kezelőorvosa fog segíteni Önnél a döntésben, hogy a Tavneos-kezelést vagy a szoptatást hagyja-e abba.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Tavneos befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Tavneos makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearátot tartalmaz

Gyomortáji kellemetlen érzést és hasmenést okozhat.

3. Hogyan kell szedni a Tavneos-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja **3 kapszula reggel és 3 kapszula este.**

Az alkalmazás módja

A kapszulákat egyben nyelje le, egy pohár vízzel. **Ne** törje össze, **ne** rágja szét és **ne** nyissa fel a kapszulákat. A kapszulákat étkezés közben vegye be, 3 kapszulát reggel és 3 kapszulát este.

Ha az előírtnál több Tavneos-t vett be

Azonnal beszéljen kezelőorvosával.

Ha elfelejtette bevenni a Tavneos-t

Ha **több mint 3 óra múlva** lenne esedékes a következő adag bevétele, vegye be a kimaradt adagot amint lehet, majd a következő adagot a megfelelő időben.

Ha a következő adag bevétele **3 órán belül** esedékes, ne vegye be a kihagyott adagot. Csak vegye be a következő adagját a szokásos időben.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Tavneos szedését

Azonnal hagyja abba a kezelést és sürgősen kérjen orvosi segítséget, ha az arc, ajak, nyelv vagy torok duzzanatát, vagy légzési nehézséget tapasztal. Egyéb esetekben ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy megbeszélne kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi súlyos mellékhatásokat tapasztalja:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- vérvizsgálat alapján emelkedett:
 - májenzimszintek (májproblémák jele);
 - bilirubinszint (a vörösvérsejtek sárga színű bomlásterméke).

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- tüdőgyulladás (ennek tünete lehet zihálás, légzési nehézségek, mellkasi fájdalom).

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- súlyos allergiás reakció, amely bőr alatti duzzanatot okoz, főleg az arcon, valamint légzési nehézségeket (angioödéma) okozhat.

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg):

- súlyos májkárosodás és epevezeték-károsodás (az alábbi tünetek jelentkezhetnek: hányinger vagy hányás, fáradtságérzet, étvágytalanság, a bőr vagy a szemek sárgás elszíneződése, sötét színű vizelet, viszketés vagy gyomortáji fájdalom). (Lásd 2. pont.)

Egyéb mellékhatások is jelentkezhetnek az alábbi gyakoriságokkal:

Nagyon gyakori

- felső légúti fertőzések,
- orr- és torokgyulladás, illetve -fájdalom,
- fejfájás,
- hányinger,
- hasmenés,
- hányás,
- vérvizsgálat alapján csökkent fehérvérsejtszám.

Gyakori

- az orr nyálkahártyájának gyulladása, ami tüsszögést, viszketést, orrfolyást és orrdugulást okoz,
- húgyúti fertőzések,
- az orrmelléküregek és a homloküreg vagy a hörgők gyulladása,
- gyomornyálkahártya vagy bélnyálkahártya-gyulladás,
- alsó légúti fertőzés,
- cellulitisz,
- övsömör,
- influenza,
- a száj Candida gomba vagy herpesz fertőzése,
- középfül-gyulladás,
- az úgynevezett neutrofil típusú fehérvérsejtek számának csökkenése (ennek tünete lehet fertőzés, láz vagy fájdalmas nyelés),
- gyomortáji fájdalom,
- a kreatin-foszfokináz emelkedett szintje a vérben (ennek tünetei lehetnek: mellkasi fájdalom, zavartság, izomfájdalom, a test hirtelen gyengesége vagy zsibbadása).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tavneos-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon vagy a tartályon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tavneos?

- A készítmény hatóanyaga az avakopán.
10 mg avakopánt tartalmaz kemény kapszulánként.
- Egyéb összetevők:
 - makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearát;
 - makrogol (4000);
 - zselatin;
 - poliszorbát 80;
 - vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172);
 - titán-dioxid (E171);
 - sellak;
 - kálium-hidroxid.

Milyen a Tavneos külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tavneos kemény kapszula alsó része sárga, a felső része világos narancssárga, fekete „CCX168” felirattal.

A kapszulák 22 mm hosszúak és 8 mm átmérőjűek.

A kapszula gyermekzárral ellátott műanyag tartályba van csomagolva.

A Tavneos

- 30 kemény kapszulát tartalmazó csomagolásban, vagy
- 180 kemény kapszulát tartalmazó csomagolásban, vagy
- 540 kemény kapszulát (3 db 180 kemény kapszulát tartalmazó csomagolás) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kizserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A gyógyszerrel kapcsolatos bármilyen információért, kérjük, lépjen kapcsolatba a forgalomba hozatali engedély jogosultjával.

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

A gyógyszerrel kapcsolatos részletes információk az alábbi hivatkozáson is elérhetők:
<https://www.tavneos-patient.eu>.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A gyógyszerkészítmény forgalombahozatali engedélye megszűnt

IV. melléklet

**Tudományos következtetések
és a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) az avakopánra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Figyelembe véve a kimutatott kóros májfunkciós eredmények időbeliségére és a gyógyszer által kiváltott, súlyos, beleértve halálos kimenetelű májkárosodás forgalomba hozatalát követő eseteire vonatkozó adatokat, illetve a májfunkció monitorozásának gyakoriságára vagy időtartamára vonatkozó javaslatok hiányát az antineutrophil citoplazmatikus antitest asszociált vasculitis kezelésének legfrissebb EULAR (Európai Reumatológiai Társaságok Szövetsége) irányelveiben, a PRAC úgy véli, hogy a májfunkció (azaz a máj-transzaminázok és az összbilirubin) monitorozásának gyakoriságát jobban részletezni kell a kísérőiratokban. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az avakopánt tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A forgalombahozatali engedély feltételeit érintő módosítások indoklása

Az avakopánra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy az avakopán hatóanyagot tartalmazó gyógyszer előny-kockázat profíja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratot a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CHMP a forgalombahozatali engedély feltételeinek a módosítását javasolja.