

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tavneos 10 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena cietā kapsula satur 10 mg avakopāna (*avacopanum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 245 mg makrogolglicerīna hidroksistearāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula

Kapsulas ar dzeltenu korpusu un gaiši oranžu vāciņu, ar melnu tintes uzdruku "CCX168". Vienas kapsulas garums ir 22 mm, bet diametrs 8 mm (0. izmērs).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Tavneos kombinācijā ar rituksimaba vai ciklofosfamīda shēmu ir indicētas pieaugušu pacientu, kam ir smaga aktīva granulomatoze ar poliangītu (GPA) vai mikroskopiskais poliangīts (MPA), ārstēšanai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga veselības aprūpes speciālistiem, kam ir pieredze GPA vai MPA diagnostikā un ārstēšanā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Ieteicamā deva ir 30 mg Tavneos (3 cietās kapsulas, katrā kapsulā 10 mg), ko lieto divas reizes dienā kopā ar uzturu – no rīta un vakarā.

Tavneos jālieto kombinācijā ar rituksimabu vai ciklofosfamīdu pēc šādas shēmas:

- rituksimabs, 4 iknedēļas intravenozas devas vai
- intravenozi vai perorāli ciklofosfamīds 13 vai 14 nedēļas, pēc tam perorāli — azatioprīns vai mikofenolāta mofetils un
- glikokortikoīdi atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Informāciju par devām, vienlaicīgu glikokortikoīdu terapiju un datus par kombināciju efektivitāti un drošumu skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktā.

Klīnisko pētījumu dati ir pieejami tikai par 52 nedēļām, kad šīs zāles tika lietotas, kam sekoja 8 nedēļu novērošanas periods.

Izlaistas devas

Ja pacients ir izlaidis devu, aizmirstā deva ir jāieņem pēc iespējas ātrāk, ja vien līdz nākošajai devai nav atlicis mazāk par trim stundām. Ja ir atlicis mazāk par trim stundām, aizmirstā deva nav jālieto.

Devu pārvaldība

Ārstēšana ir klīniski jāpārvērtē un jāapsver ārstēšanas īslaicīga apturēšana, ja:

- alanīna aminotransferāzes (ALAT) vai aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmenis vairāk nekā trīs reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR).

Ārstēšana ir uz laiku jāaptur, ja:

- ALAT vai ASAT $> 5 \times \text{NAR}$,
- pacientam attīstās leukopēnija (balto asins ķermenīšu skaits ir $< 2 \times 10^9/l$), neutropēnija (neitrofilo leukocītu skaits $< 1 \times 10^9/l$) vai limfopēnija (limfocītu skaits $< 0,2 \times 10^9/l$),
- pacientam ir nopietna aktīva infekcija (t. i., nepieciešama hospitalizācija vai tās pagarināšana).

Ārstēšanu var atsākt:

- normalizējoties vērtībām un pamatojoties uz individuālu ieguvumu un riska novērtējumu.

Ja ārstēšana ir atsākta, rūpīgi jākontrolē aknu transamināzes un kopējais bilirubīns.

Pilnīga šo zāļu lietošanas izbeigšana jāapsver, ja:

- ALAT vai ASAT ir $> 8 \times \text{NAR}$,
- ALAT vai ASAT ir $> 5 \times \text{NAR}$ vairāk nekā 2 nedēļas,
- ALAT vai ASAT ir $> 3 \times \text{NAR}$, un kopējais bilirubīna līmenis ir $> 2 \times \text{NAR}$ vai starptautiskais normalizētais koeficients (INR) ir $> 1,5$,
- ALAT vai ASAT ir $> 3 \times \text{NAR}$, un parādās nogurums, slikta dūša, vemšana, sāpes vai jutība augšējā labajā kvadrantā, drudzis, izsitumi un/vai eozinofīlija ($> 5\%$),
- ir konstatēta saistība starp avakopānu un aknu disfunkciju.

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Avakopāns nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumi (C klase atbilstoši Čailda-Pjū [Child-Pugh] klasifikācijai), un tāpēc to nav ieteicams lietot šādām pacientu populācijām.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Avakopāns nav pētīts pacientiem ar vaskulītu, kas saistīts ar antineitrofilo leukocītu citoplazmatiskajām antivielām (ANCA), ja aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (eGFR) ir mazāks par 15 ml/min./1,73 m² un pacientiem veic dialīzi, ir nepieciešama dialīze vai plazmas apmaiņa.

Smaga slimība, kas izpaudusies kā alveolāra asiņošana

Avakopāns netika pētīts pacientiem ar smagu slimību, kas izpaudusies kā alveolāra asiņošana.

Pediatriskā populācija

Avakopāna drošums un efektivitāte, lietojot pusaudžiem (12 līdz 17 gadus veciem), līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt. Avakopāna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Šīs zāles ir paredzētas iekšķīgai lietošanai.

Cietās kapsulas jālieto ēšanas laikā un jānorij veselas, uzdzerot ūdeni. Tās nedrīkst saspīest, sakošļāt vai atvērt.

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar avakopānu, jāizvairās no greipfrūtu un greipfrūtu sulas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hepatotoksicitāte

Nopietnas nelabvēlīgas blakusparādības kā aknu transamināžu un kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās ir novērota pacientiem, kuri saņem avakopānu kombinācijā ar ciklofosfamīdu (kam seko azatioprīns vai mikofenolāts) vai ar rituksimabu un trimetoprimu, un sulfametoksazolu. Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par zāļu izraisītu aknu bojājumu un izzūdošu žultsvadu sindromu (*vanishing bile duct syndrome*, VBDS), tostarp par gadījumiem ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ir jāiegūst aknu transamināžu un kopējā bilirubīna pārbaudes rezultāti.

Jāizvairās no avakopāna lietošanas pacientiem ar aknu slimības pazīmēm, tādām kā paaugstināts ASAT, ALAT, sārmainās fosfatāzes (SF) līmenis vai kopējā bilirubīna līmenis $> 3 \times \text{NAR}$.

Pirmos 6 ārstēšanas mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas pacientiem ne retāk kā ik pēc 4 nedēļām ir jānosaka aknu transamināžu un kopējā bilirubīna līmenis, un pēc tam tas jā dara atbilstoši klīniskajām indikācijām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Asinis un imūnsistēma

Leikocītu skaits ir jānosaka pirms terapijas uzsākšanas, un pacienti ir jāuzrauga atbilstoši klīniskajām indikācijām un pacientu pamatslimības standarta novērošanas ietvaros (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ārstēšanu ar avakopānu nedrīkst uzsākt, ja leikocītu skaits ir $< 3,5 \times 10^9/l$, neitrofilo leikocītu skaits ir $< 1,5 \times 10^9/l$ vai limfocītu skaits ir $< 0,5 \times 10^9/l$.

Pacientiem, kuri saņem avakopānu, ir jānorāda, ka ir nekavējoties jāziņo par jebkādu infekcijas pazīmi, negaidītu asinsizplūdumu, asiņošanu vai jebkādām citām kaulu smadzeņu mazspējas izpausmēm.

Nopietnas infekcijas

Pacientiem, kuri saņēma kombinētu terapiju GPA vai MPA ārstēšanai, tostarp avakopānu kombinācijā ar rituksimabu vai ciklofosfamīdu, ir ziņots par nopietnām infekcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ir jānovērtē, vai pacientiem nav kādu nopietnu infekciju.

Avakopāns nav pētīts pacientiem ar B hepatīta, C hepatīta vai cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijām. Pirms ārstēšanas un tās laikā pacientiem jāinformē ārsts, ja viņiem ir diagnosticēta tuberkuloze, B hepatīts, C hepatīts vai HIV infekcija.

Esiet piesardzīgi, ārstējot pacientus, kam anamnēzē ir tuberkuloze, B hepatīts, C hepatīts vai HIV infekcija.

Avakopāns nesamazina membrānas uzbrukuma kompleksa (C5b-9) vai terminālā komplekta (TKK) veidošanos. Avakopāna klīniskajā programmā nav atklāts neviens *Neisseria meningitidis* gadījums. Uzmaniet pacientus, kam ārstē ar ANCA saistītu vaskulītu, atbilstoši standarta praksei, lai noteiktu, vai neparādās ar *Neisseria* infekcijām saistītas klīniskās pazīmes un simptomi.

Pneumocystis jirovecii pneimonijas profilakse

Pneumocystis jirovecii pneimonijas profilakse ir ieteicama pieaugušiem pacientiem ar GPA vai MPA avakopāna terapijas laikā. To lieto pēc vajadzības atbilstoši vietējās klīniskās prakses vadlīnijām.

Imunizācija

Imunizācijas ar dzīvām vakcīnām drošums pēc avakopāna terapijas nav pētīts.

Vakcīnas vēlams ievadīt pirms avakopāna terapijas uzsākšanas vai slimības neaktīvajā fāzē.

Angioedēma

Ir ziņots par angioedēmu pacientiem, kuri saņem avakopānu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem jāinformē ārsts, ja rodas tādi simptomi kā sejas, lūpu vai mēles pietūkums, rīkles saspringums vai apgrūtināta elpošana.

Avakopāna lietošana ir jāpārtrauc angioedēmas gadījumā.

Mijiedarbība ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem

Jāizvairās no spēcīgu CYP3A4 enzīmu induktoru (piemēram, karbamazepīna, enzalutamīda, mitotāna, fenobarbitāla, fenitīna, rifampicīna un divšķautņu asinszāles) lietošanas kopā ar avakopānu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientus, kam ir paredzēts ilgstoši lietot šīs zāles, nedrīkst ārstēt ar avakopānu.

Ja nevar izvairīties no īstermiņa vienlaicīgas lietošanas pacientam, kuri jau lieto avakopānu, pacients ir rūpīgi jāuzrauga jebkādas slimības atkārtotas aktivizēšanās gadījumā.

Sirdsdarbības traucējumi

Pacienti ar GPA vai MPA ir pakļauti tādu sirdsdarbības traucējumu riskam kā miokarda infarkts, sirds mazspēja un sirds vaskulīts.

Ar avakopānu ārstētiem pacientiem par sirdsdarbības traucējumiem ziņots kā par nopietniem nevēlamiem notikumiem (NNN). Ārstēšanas shēma, kas ietver kombināciju ar ciklofosfamīdu, kam seko azatioprīns, var paaugstināt sirdsdarbības traucējumu risku salīdzinājumā ar shēmu, kas ietver kombināciju ar rituksimabu.

Ļaundabīgi audzēji

Imūnmodulējošas zāles var paaugstināt ļaundabīgu audzēju risku. Klīniskie dati pašlaik ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Makrogolglicerīna hidroksistearāta saturs

Šīs zāles satur makrogolglicerīna hidroksistearātu, kas var izraisīt kuņģa darbības traucējumus un caureju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Avakopāns ir CYP3A4 substrāts. Šā enzīma induktoru vai inhibitoru vienlaicīga lietošana var ietekmēt avakopāna farmakokinētiku.

Spēcīgu CYP3A4 induktoru ietekme uz avakopānu

Avakopāna un rifampicīna, kas ir spēcīgs enzīma CYP3A4 induktors, vienlaicīga lietošana izraisīja laukuma samazināšanos zem koncentrācijas un laika līknes (AUC), kā arī avakopāna maksimālās koncentrācijas plazmā (C_{max}) samazināšanos attiecīgi par aptuveni 93% un 79%. Tā kā šīs mijiedarbības rezultātā var samazināties avakopāna efektivitāte, jāizvairās no spēcīgu enzīma CYP3A4 induktoru (piemēram, karbamazepīna, enzalutamīda, mitotāna, fenobarbitāla, fenitoīna, rifampicīna un divšķautņu asinszāles) vienlaicīgas lietošanas kopā ar avakopānu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja ir paredzēts, ka pacientam būs ilgstoši jālieto šīs zāles, viņu nedrīkst ārstēt ar avakopānu. Ja nevar izvairīties no īstermiņa lietošanas pacientam, kuri jau lieto avakopānu, pacients ir rūpīgi jāuzrauga, lai novērstu slimības atkārtotu aktivizēšanos.

Vidēji spēcīgu CYP3A4 induktoru ietekme uz avakopānu

Ievērojiet piesardzību, kad vienlaikus ar avakopānu tiek lietoti vidēji spēcīgi CYP3A4 induktori (piemēram, bosentāns, efavirenzs, etravirīns un modafinils), un rūpīgi novērtējiet avakopāna lietošanas ieguvuma un riska attiecību.

Spēcīgu CYP3A4 inhibitoru ietekme uz avakopānu

Avakopāna un itraconazola, kas ir spēcīgs enzīma CYP3A4 inhibitors, vienlaicīga lietošana izraisīja AUC, kā arī avakopāna C_{max} palielināšanos attiecīgi aptuveni 2,2 reizes un 1,9 reizes. Tāpēc pacientiem, kuri tiek ārstēti ar avakopānu, piesardzīgi jālieto spēcīgi enzīma CYP3A4 inhibitori (piemēram, boceprevīrs, klaritromicīns, konivaptāns, indinavīrs, itraconazols, ketokonazols, lopinavīrs/ritonavīrs, mibepradils, nefazodons, nelfinavīrs, posakonazols, ritonavīrs, sahinavīrs, telaprevīrs, telitromicīns un vorikonazols). Pacienti ir jāuzrauga, lai noteiktu, vai lielākas avakopāna iedarbības dēļ nepalielinās blakusparādību biežums vai smaguma pakāpe.

Tā kā greipfrūti un greipfrūtu sula var palielināt avakopāna koncentrāciju, jāizvairās no greipfrūtu un greipfrūtu sulas lietošanas pacientiem, kurus ārstē ar avakopānu.

Avakopāna ietekme uz citām zālēm

Avakopāns ir vidēji spēcīgs CYP3A4 inhibitors *in vivo* un var palielināt tādu vienlaikus lietotu zāļu koncentrāciju plazmā, kas ir CYP3A4 substrāti (piemēram, alfentanils, ciklosporīns, dihidroergotamīns, ergotamīns, fentanils, sirolīms un takrolīms). Pacienti ir jāārstē atbilstoši vienlaicīgi lietoto zāļu aprakstam. Var būt nepieciešama devu samazināšana vai nevēlamo notikumu uzraudzība.

Klīniskajā pētījumā vienlaicīga avakopāna lietošana ar simvastatīnu, kas ir sensitīvs CYP3A4 substrāts, izraisīja simvastatīna kopējās sistēmiskās iedarbības (AUC) palielināšanos 3,5 reizes, bet C_{max} — 3,2 reizes. Informāciju par atbilstošu devas pielāgošanu skatīt simvastatīna zāļu aprakstā.

Makrogolglicerīna hidroksistearāta ietekme uz jutīgiem P-glikoproteīna (P-gp) substrātiem

Nevar izslēgt klīniski svarīgu palīgvielas – makrogolglicerīna hidroksistearāta – ietekmi uz jutīgiem P-gp substrātiem ar relatīvi zemu bioloģisko pieejamību (piem., dabīgātrāna eteksilātu). Esiet piesardzīgi, lietojot zemas bioloģiskās pieejamības P-gp substrātus pacientiem, kuri tiek ārstēti ar avakopānu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/grūtniecība

Nav datu par avakopāna lietošanu grūtniecības laikā.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvu toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Avakopāna lietošana nav ieteicama grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvajā vecumā, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus.

Barošana ar krūti

Avakopāna daudzums nav noteikts laktējošu dzīvnieku pienā, tomēr avakopāns ir atklāts zīdīdžu dzīvnieku pēcnācēju plazmā, bet acīmredzama ietekme uz tiem netika novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošana ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar avakopānu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par avakopāna iedarbību uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Dati, kas iegūti no dzīvniekiem, neliecina par mātišu vai tēviņu fertilitātes mazināšanos (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tavneos neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības ir slikta dūša (23,5%), galvassāpes (20,5%), leikocītu skaita samazināšanās (18,7%), augšējo elpceļu infekcijas (14,5%), caureja (15,1%), vemšana (15,1%) un nazofaringīts (15,1%).

Visbiežāk sastopamās nopietnās nevēlamās blakusparādības ir aknu darbības traucējumi (5,4%) un pneimoniya (4,8%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādības, kas novērotas 3. fāzes ar ANCA saistīta vaskulīta pamatpētījumā un pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri ārstēti ar avakopānu, ir uzskaitītas 1. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK) un rašanās biežumam.

Biežuma kategorijas ir definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (no ≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (no ≥ 1/1 000 līdz < 1/100)	Nav zināms
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcija Nazofaringīts	Pneimonija Rinīts Urīnceļu infekcija Sinusīts Bronhīts Gastroenterīts Dziļo elpceļu infekcija Celulīts <i>Herpes zoster</i> Gripa Mutes dobuma kandidoze Mutes dobuma herpes Vidusauss iekaisums		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Neitropēnija ¹		
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes			
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi ¹	Slikta dūša Caureja Vemšana	Sāpes vēdera augšdaļā		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināti aknu funkcionālie rādītāji ^{1,2}			Zāļu izraisīts aknu bojājums ¹ Izzūdošu žultsvadu sindroms ¹
Ādas un zemādas audu bojājumi			Angioedēma ¹	
Izmeklējumi	Samazināts leikocītu skaits ³	Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs ¹		

1 Skatīt sadaļu "Atsevišķu blakusparādību apraksts".

2 Alanīnamīnotransferāzes līmenis paaugstināts, kopējā bilirubīna līmenis asinīs paaugstināts, normai neatbilstoša aknu darbība, gamma-glutamīltransferāzes līmenis paaugstināts, aknu enzīmu līmenis paaugstināts, transamināžu līmeņi paaugstināti.

3 Ieskaitot leukopēniju.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Hepatotoksicitāte

3. fāzes pamatpētījumā, kurā devu saņēma 330 pacienti, 13,3% pacientu avakopāna grupā un 11,6% pacientu prednizona grupā radās blakusparādība – paaugstināti aknu darbības rādītāji (*liver function test – LFT*).

3. fāzes pētījuma avakopāna grupā ziņoja par paaugstinātiem LFT rezultātiem, iekļaujot pacientus ar hepatītu (1,2%), holestātiskās formas hepatītu (0,6%), turklāt viens patients ziņoja gan par hepatītu, gan holestātiskās formas hepatīta diagnozi, un hepatocelulāriem bojājumiem (0,6%), bet vienam

pacientam bija diagnosticēts asimptomātisks hepatīts, citolīze un holestāze bez dzeltes un bez hepatocelulārās mazspējas.

3. fāzes pamatpētījumā tādi nevēlami notikumi kā aknu un žultsceļu darbības traucējumi bija biežāki pētāmajiem pacientiem, kurus ārstēja saskaņā ar shēmu, kas ietver kombināciju ar ciklofosfamīdu, kam sekoja azatioprīns (10,2%), salīdzinājumā ar tiem, kurus ārstēja saskaņā ar shēmu, kas ietver kombināciju ar rituksimabu (3,7%).

LFT rezultātu palielināšanās dēļ pētījuma zāļu lietošana tika apturēta vai pastāvīgi pārtraukta 5,4% pacientu avakopāna grupā un 3,0% pacientu prednizona grupā. Nopietni blakusparādības – LFT rezultātu palielināšanās – gadījumi tika ziņoti 5,4% pacientu avakopāna grupā un 3,7% pacientu prednizona grupā. Visas nopietnās aknu blakusparādības atrisinājās, pārtraucot avakopāna un/vai citu potenciāli hepatotoksisku zāļu, tai skaitā trimetoprima un sulfametoksazola lietošanu.

Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par zāļu izraisītu aknu bojājumu un izzūdošu žultsvadu sindromu (VBDS) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Neitropēnija

3. fāzes pamatpētījumā par neitropēniju tika ziņots 4 pacientiem (2,4%) katrā ārstēšanas grupā. Gan prednizona, gan avakopāna grupā tika ziņots par vienu agranulocitozes gadījumu.

Tika norādīts, ka pacientam avakopāna grupā kaulu smadzeņu biopsijā bija centrāla neitropēnija, kas spontāni izzuda bez papildu ārstēšanas.

Paaugstināts kreatīnīnsfokināzes līmenis

3. fāzes pamatpētījumā 6 pacientiem (3,6%) avakopāna grupā un 1 pacientam (0,6%) prednizona grupā radās nevēlama blakusparādība “paaugstināts kreatīnīnsfokināzes (KFK) līmenis”.

Paaugstināta jutība, tostarp angioedēma

3. fāzes pamatpētījumā 2 pacientiem (1,2%) avakopāna grupā radās blakusparādība – angioedēma. Viens pacients notikuma dēļ tika hospitalizēts. Avakopāna lietošana uz laiku tika pārtraukta, un abos gadījumos blakusparādības izzuda bez komplikācijām. Avakopāna lietošana tika atsākta vienam pacientam, un angioedēmas recidīvs netika novērots.

Kuņģa un zarnu darbības traucējumi

3. fāzes pamatpētījumā tādas nevēlamas blakusparādības kā kuņģa un zarnu darbības traucējumi tika novēroti 74,6% pētāmo pacientu, kuri tika ārstēti ar avakopānu saskaņā ar shēmu, kas ietver kombināciju ar ciklofosfamīdu, kam sekoja azatioprīns, salīdzinājumā ar tiem, kurus ārstēja saskaņā ar shēmu, kas ietver kombināciju ar rituksimabu (53,3%).

Īpašas populācijas

Pediatriskā populācija

3. fāzes pētījumā tika pētīti pavisam 3 pusaudži — viens prednizona grupā un divi avakopāna grupā. Nav datu par bērniem, kuri jaunāki par 12 gadiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Klīniskajos pētījumos drošuma profils bija līdzīgs pacientiem, kam ir ≥ 65 gadi, un pieaugušiem pacientiem, kam ir < 65 gadi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Avakopāns tika pētīts, veselām pētāmajām personām lietojot 200 mg maksimālo kopējo dienas devu (100 mg divas reizes dienā) septiņas dienas, un netika novērota devu ierobežojoša toksicitāte. Pārdozēšanas gadījumā ieteicams uzraudzīt pacientu, lai noteiktu, vai neparādās nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi, un ir jālieto atbilstoša simptomātiska ārstēšana un jānodrošina balstaprūpe.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: komplementa inhibitori, ATĶ kods: L04AJ05

Darbības mehānisms

Avakopāns ir selektīvs cilvēka komplementa receptora 5a (C5aR1 vai CD88) antagonists un konkurētspējīgi inhibē mijiedarbību starp C5aR1 un anafilatoksīnu C5a. C5aR1 specifiskā un selektīvā blokāde, ko izraisa avakopāns, samazina iekaisumu sekmējošo C5a darbību, kas ietver neitrofilu aktivizēšanu, migrāciju un saistīšanos ar vietām, kur novērojams mazo asinsvadu iekaisums, vaskulāro endotēlija šūnu retrākciju un caurlaidību.

Farmakodinamiskā iedarbība

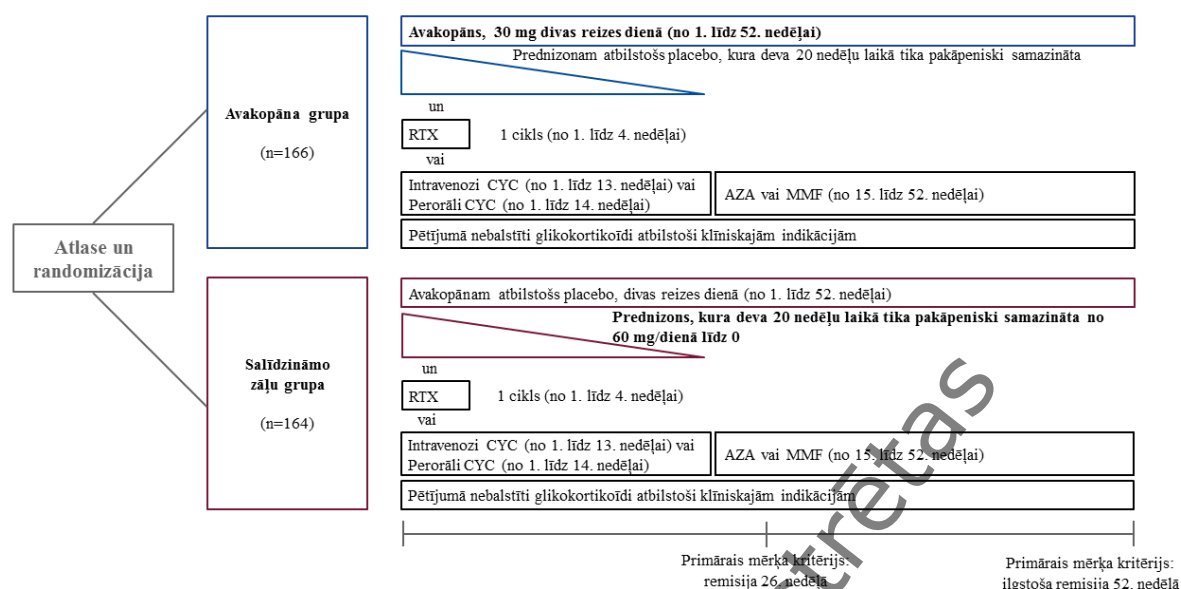
Avakopāns bloķē C5a inducētu, paaugstinātu CD11b (integrīna alfa M) atbildes reakciju neitrofilos, kas iegūti no personām, kuras lieto avakopānu. CD11b sekmē neitrofilu saistīšanos ar vaskulārā endotēlija virsmām, kas ir viens no posmiem vaskulīta rašanās procesā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

52 nedēļas ilgā randomizētā, dubultmaskētā, dubultslēptā, daudzcentru 3. fāzes ADVOCATE pamatpētījumā ar aktīvu salīdzinājuma zāļu lietošanu tika ārstēti kopā 330 pacienti no 13 gadu vecuma ar granulomatozi ar poliangītu (GPA) (54,8%) vai mikroskopisko poliangītu (MPA) (45,2%).

ADVOCATE pētījuma plāns ir parādīts 1. attēlā.

1. attēls. ADVOCATE pētījuma plāns



AZA = azatioprīns; CYC = ciklofosfamīds; i.v. = intravenozi; MMF = mikofenolāta mofetils; RTX =rituksimabs

Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1 vienā no divām grupām:

- avakopāna grupa (N=166): pacienti 52 nedēļas divas reizes dienā saņēma 30 mg avakopāna, kā arī prednizonam atbilstošu placebo, kura deva tika pakāpeniski samazināta 20 nedēļu laikā,
- salīdzinājuma grupa (N=164): pacienti 52 nedēļas divas reizes dienā saņēma avakopānam atbilstošu placebo, kā arī prednizonu (kura deva 20 nedēļu laikā tika pakāpeniski samazināta no 60 mg/dienā līdz 0).

Visi pacienti abās grupās saņēma standarta imūnsupresīvo terapiju, kas ietvēra:

- rituksimabu 375 mg/m² devā 4 intravenozas devas vienreiz nedēļā vai
- intravenozi ciklofosfamīda lietošanu 13 nedēļas (15 mg/kg, līdz 1,2 g, reizi 2–3 nedēļās), tad, sākot ar 15. nedēļu, perorāli 1 mg/kg azatioprīna lietošana reizi dienā, palielinot līdz 2 mg/kg reizi dienā (azatioprīna vietā bija atļauts lietot 2 g mikofenolāta mofetila dienā. Ja pacientam bija mikofenolāta mofetila nepanesamība vai šīs zāles nebija pieejamas, varēja dot mikofenolāta nātrija sāli ar zarnās šķīstošu apvalku mērķa devā 1 440 mg dienā) vai
- perorālu ciklofosfamīda lietošanu 14 nedēļas (2 mg/kg dienā), tad, sākot ar 15. nedēļu, perorāli azatioprīna vai mikofenolāta mofetila/nātrija sāls lietošana (tāda pati deva kā intravenozi ciklofosfamīda gadījumā)

Pirms pirmās rituksimaba infūzijas sākuma tika ievadīti 100 mg metilprednizolona vai līdzvērtīgas zāles. Otrās, trešās un ceturtās rituksimaba infūzijas gadījumā bija atļauta premedikācija ar glikokortikoīdu.

Ciklofosfamīda, azatioprīna un mikofenolāta devu samazināšana vai regulēšana tika atļauta, lai atbilstu standarta pieejai un maksimāli palielinātu šo zāļu drošumu.

Tika izmantots tālāk norādītais pētījumā balstītais glikokortikoīdu devu samazināšanas grafiks (2. tabula).

2. tabula. Glikokortikoīdu devas samazināšanas grafiks — prednizona deva (mg dienā)

Pētījuma diena	Avakopāns	Salīdzināmās zāles	
		≥55 kg	<55 kg
No 1. līdz 7.	0	60	45
No 8. līdz 14.	0	45	45
No 15. līdz 21.	0	30	30
No 22. līdz 42.	0	25	25
No 43. līdz 56.	0	20	20
No 57. līdz 70.	0	15	15
No 71. līdz 98.	0	10	10
No 99. līdz 140.	0	5	5
≥ 141	0	0	0

Pētījuma laikā bija pēc iespējas jāizvairās no pētījumā nebalstītas glikokortikoīdu lietošanas, izņemot gadījumus, kad tas bija absolūti nepieciešams tādas slimības dēļ, kuras gadījumā jālieto glikokortikoīdi (piemēram, virsnieru mazspēja). Tomēr pacientus, kam pētījuma laikā notika ar ANCA saistīta vaskulīta saasināšanās vai recidīvs, varēja ārstēt ar ierobežotu glikokortikoīdu kursu.

Randomizācijas laikā pacienti tika stratificēti, lai izlīdzsvarotu terapijas grupas, pamatojoties uz trim faktoriem:

- ar ANCA saistīta vaskulīta jauna diagnoze vai recidīvs;
- proteināzes 3 (PR3) pozitīvs vai mieloperoksidāzes (MPO) pozitīvs, ar ANCA saistīts vaskulīts;
- intravenoza rituksimaba, intravenoza ciklofosfamīda vai perorāla ciklofosfamīda saņemšana.

Starptabām terapijas grupām tika panākts labs līdzsvars attiecībā uz pacientu sākotnējiem demogrāfiskajiem datiem un slimības raksturīgajām iezīmēm (3. tabula).

3. tabula. Atlasītās sākotnējās raksturozīmes 3. fāzes pamatpētījumā ADVOCATE (ārstēšanai paredzētā populācija)

Demogrāfiskā raksturozīme	Avakopāns (N = 166)	Salīdzināmās zāles (N = 164)
Vecums atlasē laikā		
Vidējais (SN), gadi	61 (14,6)	61 (14,5)
Intervāls, gadi	13–83	15–88
Ar ANCA saistīta vaskulīta statuss, n (%)		
Jauna diagnoze	115 (69,3)	114 (69,5)
Recidīvs	51 (30,7)	50 (30,5)
ANCA pozitīvs rezultāts, n (%)		
PR3	72 (43,4)	70 (42,7)
MPO	94 (56,6)	94 (57,3)
Ar ANCA saistītā vaskulīta veids, n (%)		
Granulomatoze ar poliangītu (GPA)	91 (54,8)	90 (54,9)
Mikroskopisks poliangīts (MPA)	75 (45,2)	74 (45,1)
BVAS punktu skaits		
Vidējais (SN)	16,3 (5,87)	16,2 (5,69)
eGFR		
Vidējais (SN), ml/min/1,73 m ²	50,7 (30,96)	52,9 (32,67)
Iepriekš lietots glikokortikoīds (atlasē laikā)		
n (%)	125 (75,3)	135 (82,3)
Vidējais (SN), prednizona ekvivalenta deva (mg)	907 (1 145,9)	978 (1 157,5)

ANCA = antineitrofilo leukocītu citoplazmatiskās antivielas; BVAS = Birmingemas vaskulīta aktivitātes novērtējums; MPO = mieloperoksidāze; PR3 = proteināze-3, SN = standartnovirze

Pētījuma mērķis bija noteikt, vai avakopāns varētu nodrošināt efektīvu ārstēšanu pacientiem, kam ir ar ANCA saistīts vaskulīts, vienlaikus arī ļaujot samazināt glikokortikoīdu devas, nemazinot drošumu vai efektivitāti.

Primārais mērķis bija novērtēt iepriekš aprakstītās ārstēšanas shēmas spēju panākt un uzturēt remisiju pacientiem, kam ir ar ANCA saistīts vaskulīts, pamatojoties uz šādiem diviem primārajiem mērķa kritērijiem:

- to pacientu procentuālā daļa, kam novērojama remisija, kas tiek definēta kā 0 punkti Birmingemas vaskulīta aktivitātes vērtēšanas skalā (*Birmingham Vasculitis Activity Score — BVAS*), kā arī glikokortikoīdu nelietošana 4 nedēļu laikā pirms 26. nedēļas, lai ārstētu ar ANCA saistītu vaskulītu,
- to pacientu procentuālā daļa, kam novērojama ilgstoša remisija, kas tiek definēta kā remisija 26. nedēļā bez recidīva līdz 52. nedēļai, 0 punkti BVAS novērtējumā un glikokortikoīdu nelietošana 4 nedēļu laikā pirms 52. nedēļas, lai ārstētu ar ANCA saistītu vaskulītu.

Divi primārie mērķa kritēriji tika secīgi pārbaudīti, lai noteiktu vismaz līdzvērtīgumu un pārākumu, izmantojot “vārtsarga” procedūru, lai nodrošinātu, ka I tipa kļūdu īpatsvars ir 0,05.

Šā pētījuma rezultāti ir parādīti 4. tabulā.

4. tabula. Remisija 26. nedēļā un ilgstoša remisija 52. nedēļā 3. fāzes pamatpētījumā ADVOCATE (ārstēšanai paredzētā populācija)

	Avakopāns N=166 n (%)	Salīdzināmās zāles N=164 n (%)	Terapiju starpības % aplēse ^a
Remisija 26. nedēļā	120 (72,3)	115 (70,1)	3,4
95% TI	64,8; 78,9	62,5; 77,0	-6,0; 12,8
Ilgstoša remisija 52. nedēļā	109 (65,7)	90 (54,9)	12,5 ^b
95% TI	57,9; 72,8	46,9; 62,6	2,6; 22,3

TI = ticamības intervāls

^a Divpusēji 95% TI tiek aprēķināti, veicot korekcijas, lai ņemtu vērā randomizācijas stratifikācijas faktorus.

^b Pārākuma p vērtība = 0,013 (divpusēja)

Novērotā efektivitāte bija konsekventa attiecīgajās apakšgrupās, proti, pacientiem ar nesenu diagnozi un slimības recidīvu, PR3 un MPO ANCA pozitīviem, GPA un MPA, vīriešiem un sievietēm. Efektivitātes rezultāti atbilstoši pamatārstēšanai ir norādīti 5. tabulā.

5. tabula. Remisija 26. nedēļā un ilgstoša remisija 52. nedēļā 3. fāzes pamatpētījumā ADVOCATE atbilstoši pamatārstēšanai (ārstēšanai paredzētā populācija)

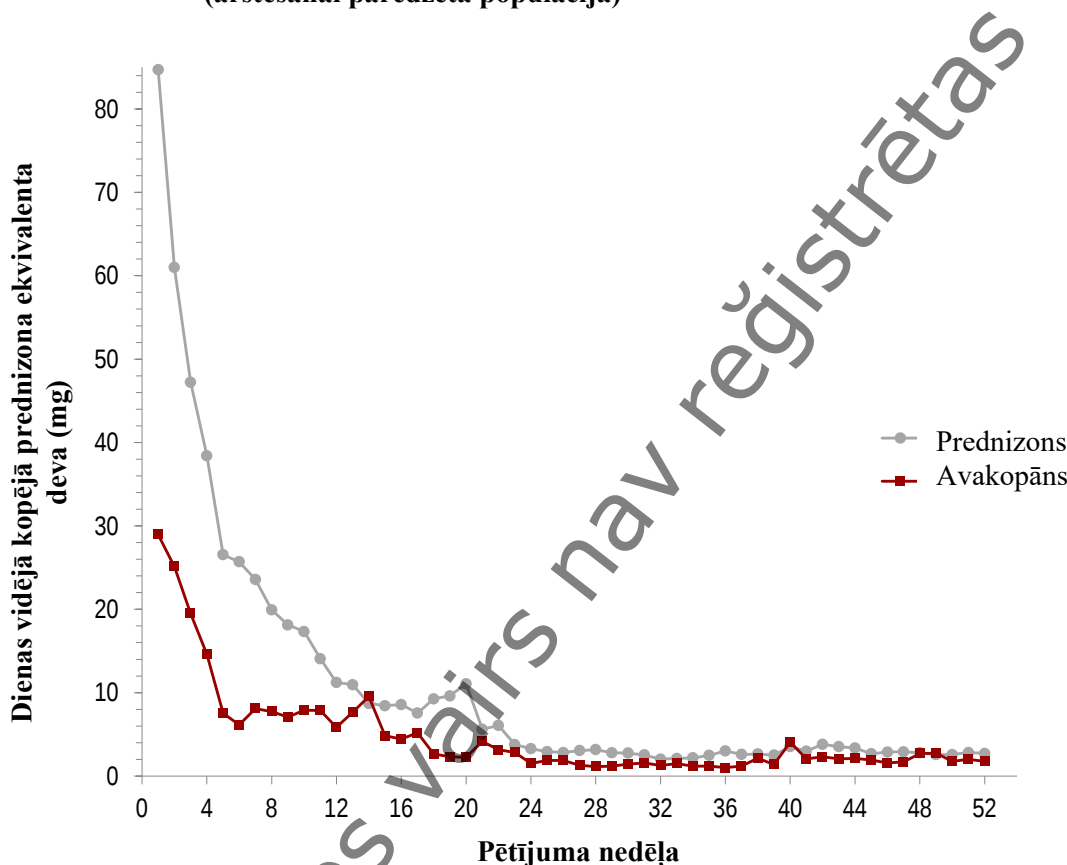
	Avakopāns n/N (%)	Salīdzināmās zāles n/N (%)	Starpība %, 95% TI ^a
Remisija 26. nedēļā			
Pacienti, kuri intravenozi saņem rituksimabu	83/107 (77,6)	81/107 (75,7)	1,9 (-9,5, 13,2)
Pacienti, kuri intravenozi vai perorāli saņem ciklofosfamīdu	37/59 (62,7)	34/57 (59,6)	3,1 (-14,7, 20,8)
Ilgstoša remisija 52. nedēļā			
Pacienti, kuri intravenozi saņem rituksimabu	76/107 (71,0)	60/107 (56,1)	15,0 (2,2, 27,7)
Pacienti, kuri intravenozi vai perorāli saņem ciklofosfamīdu	33/59 (55,9)	30/57 (52,6)	3,3 (-14,8, 21,4)

^a Divpusējie 95% ticamības intervāli (TI) tiek aprēķināti proporcionālo daļu starpībai (avakopāns mīnus salīdzināmās zāles), izmantojot Valda metodi.

3. fāzes pamatpētījumā ADVOCATE vidējā kopējā kumulatīvā prednizonam atbilstošā deva no 1. dienas līdz ārstēšanas beigām salīdzinājuma grupā bija aptuveni par 2,3 reizēm lielāka nekā avakopāna grupā (3 846,9 mg salīdzinājumā ar 1 675,5 mg).

No sākotnējā rādītāja līdz 26. nedēļai 86,1% no pacientiem, kuri lietoja avakopānu, saņēma pētījumā nebalstītus glikokortikoīdus. Salīdzināmo zāļu grupā vairākums glikokortikoīdu lietošanas gadījumu bija saistīti ar protokolā definēto prednizona kursu.

2. attēls. Dienas vidējā kopējā prednizona ekvivalenta glikokortikoīdu deva (mg) katram pacientam pa pētījuma nedēļām katrā ārstēšanas grupā ADVOCATE pētījumā (ārstēšanai paredzētā populācija)



Glikokortikoīdu toksicitātes indekss (GTI) novērtē ar glikokortikoīdiem saistītu saslimstību, ieskaitot šādus mērījumus: ķermeņa masas indekss, glikozes tolerance, lipīdi, steroīdu miopātija, toksiska iedarbība uz ādu, neiropsihiatriskā toksicitāte un infekcija. Lielāks GTI liecina par lielāku glikokortikoīdu toksicitāti. GTI iekļauj kumulatīvo pasliktināšanās novērtējumu (*Cumulative Worsening Score – CWS*), kas aptver kumulatīvo toksicitāti laika periodā, un kopējo uzlabojuma novērtējumu (*Aggregate Improvement Score – AIS*), kas aptver gan uzlabošanos, gan pasliktināšanos ar laiku toksicitātes dēļ.

Kopsavilkums par abiem GTI rādītājiem (CWS un AIS) avakopāna grupā, salīdzinot ar salīdzināmo zāļu grupu, ir apkopots 6. tabulā. GTI rādītāji pētījumā bija sekundārie mērķa kritēriji, un to daudzveidība netika kontrolēta.

6. tabula. Glikokortikoīdu toksicitātes indeksa rezultāti 3. fāzes pamatpētījumā ADVOCATE (ārstēšanai paredzētā populācija)

	Avakopāns N = 166	Salīdzināmās zāles N = 164	Starpība starp grupām, 95% TI
Kumulatīvais pasliktināšanās vērtējums (CWS)			
13. nedēļa (vismazāko kvadrātu vidējais)	25,7	36,6	-11,0 (-19,7, -2,2)
26. nedēļa (vismazāko kvadrātu vidējais)	39,7	56,6	-16,8 (-25,6, -8,0)
Kopējais uzlabojuma vērtējums (AIS)			
13. nedēļa (vismazāko kvadrātu vidējais)	9,9	23,2	-13,3 (-22,2, -4,4)
26. nedēļa (vismazāko kvadrātu vidējais)	11,2	23,4	-12,1 (-21,1, -3,2)

Pediatriskā populācija

3. fāzes pamatpētījumā ADVOCATE kopā tika pētīti trīs pusaudži – divi avakopāna grupā un viens salīdzināmo zāļu grupā. Viens pusaudzis avakopāna grupā pārtrauca ārstēšanu, jo saasinājās nieru vaskulīts. Otrais pusaudzis, kurš saņēma avakopānu, pabeidza ārstēšanu un 26. nedēļā panāca remisiju, ko uzturēja līdz pat 52. nedēļai.

Pusaudzis salīdzināmo zāļu grupā pārtrauca ārstēšanu, jo neievēroja kontracepcijas prasības.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus avakopāna vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar ANCA saistīta vaskulīta ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Laika (t_{max}), līdz tiek sasniegta tukšā dūšā lietota avakopāna maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}), mediāna ir aptuveni 2 stundas. Aptuveni no devas atkarīgais sistēmiskās iedarbības pieaugums ir novērots, lietojot avakopānu devu diapazonā no 10 līdz 30 mg.

Lietojo 30 mg avakopāna kapsulā kopā ar maltīti, kas satur lielu daudzumu tauku un kaloriju, avakopāna ekspozīcija plazmā (AUC) palielinājās par aptuveni 72% un t_{max} paildzinājās par aptuveni 3 stundām, tomēr C_{max} nemainījās.

Izkliede

Atgriezeniskā avakopāna un metabolīta M1 saistīšanās ar plazmas proteīniem (piemēram, albumīnu un α_1 skābo glikoproteīnu) ir lielāka nekā 99,9%. Šķīstamais izkliedes tilpums ir liels (V_z/F 3 000–11 000 l), kas liecina par plašu aktīvās vielas izkliedi audos.

Biotransformācija

Avakopāns tiek eliminēts, galvenokārt pateicoties I fāzes metabolismam. Pēc radioaktīvi iezīmēta avakopāna perorālas lietošanas lielākā daļa ar aktīvo vielu saistītā materiāla tika atrasta fēcēs I fāzes metabolītu formā. Viens nozīmīgs cirkulējošais metabolīts (M1) — monohidroksilētais avakopāna produkts — bija konstatējams aptuveni 12% no visiem ar aktīvo vielu saistītajiem materiāliem plazmā. Šis metabolīts nodrošina 30–50% no pamata zāļu ekspozīcijas, un tam ir aptuveni tāda pati aktivitāte pret C5aR1 kā avakopānam. Citohroms P450 (CYP) 3A4 ir galvenais enzīms, kas atbildīgs par avakopāna klīrensu, kā arī metabolīta M1 veidošanos un klīrensu.

Avakopāna klīniskā mijiedarbība ar sensitīvo CYP3A4 substrātu simvastatīnu ir aprakstīta 4.5. apakšpunktā. Avakopāns ir vājš CYP2C9 inhibitors, par ko liecina neliels pārbaudes aktīvās vielas celekoksiba (1,15 reizes) AUC pieaugums.

In vitro avakopāns nav citu CYP enzīmu inhibitors vai induktors.

Avakopāns nenožīmīgi līdz vāji inhibēja parastos transportētājproteīnus *in vitro*. Tāpēc ir maz ticams, ka notiks klīniski nozīmīga mijiedarbība, vienlaikus lietojot avakopānu un vielas, kas ir šo transportētājproteīnu substrāti vai inhibitori.

Eliminācija

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, kopējais šķietamais avakopāna ķermeņa klīrenss (CL/F) ir 16,3 l/h (95% TI: 13,1–21,1 l/h). Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ir 510 stundas (21 diena). Ja avakopāna lietošana tiek pārtraukta pēc līdzsvara koncentrācijas sasniegšanas, tiek prognozēts, ka avakopāna atlikuma koncentrācija plazmā samazināsies līdz aptuveni 20%, <10%, un <5% no līdzsvara stāvokļa maksimālās koncentrācijas attiecīgi aptuveni 4 nedēļas, 7 nedēļas un 10 nedēļas pēc pēdējās devas ieņemšanas.

Pēc perorālas radioaktīvi marķēta avakopāna lietošanas aptuveni 77% un 10% radioaktivitātes tika izvadīts attiecīgi ar fecēm un urīnu, un 7% un <0,1% no radioaktīvās devas tika izvadīts neizmainītā avakopāna veidā attiecīgi fecēs un urīnā. Šie rezultāti liecina, ka galvenais avakopāna klīrensa veids ir metabolisms, kam seko metabolītu izvadīšana ar žulti fecēs, un ka tieša avakopāna izdalīšanās urīnā vai ar žulti fecēs ir nenožīmīga.

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka vecumam nav nozīmīgas ietekmes (pieaugušajiem) uz avakopāna ekspozīciju plazmā; tomēr klīniskajos pētījumos tika iegūts ierobežots farmakokinētikas datu apjoms par pacientiem, kuri vecāki par 75 gadiem. Gados vecākiem pacientiem devu pielāgot nav nepieciešams (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Avakopāna farmakokinētiskās īpašības ir pētītas 16 pacientiem ar viegliem (Čailda–Pjū klasifikācijas A grupa) vai vidēji smagiem (Čailda–Pjū klasifikācijas B grupa) aknu darbības traucējumiem. Salīdzinot ar pacientiem bez šādiem traucējumiem, netika novērotas farmakoloģiski būtiskas avakopāna un tā galvenā metabolīta M1 ekspozīcijas atšķirības (vidējais C_{max} un AUC rādītājs $\leq 1,3$), tāpēc devu pielāgot nav nepieciešams (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Avakopāns nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (Čailda–Pjū klasifikācijas C grupa) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, avakopāna koncentrācija plazmā ir līdzīga pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un veseliem pacientiem. Tāpēc devu pielāgot atbilstoši nieru darbībai nav nepieciešams (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Avakopāns nav pētīts pacientiem ar vaskulītu, kas saistīts ar ANCA, ja to *eGFR* ir mazāks par 15 ml/min./1,73 m² un tiem veic dialīzi, ir nepieciešama dialīze vai plazmas apmaiņa.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Fertilitāte un embriju attīstība agrīnā posmā

Avakopāns neietekmēja mātīšu un tēviņu reproduktīvo funkciju (fertilitāti) vai kāmjū agrīno attīstību, lietojot perorālas devas, kas bija līdz pat par 6,8 reizēm lielākas nekā klīniskais AUC.

Embrija un augļa attīstība

Avakopānam nebija teratogēnas iedarbības, to perorāli lietojot kāmjiem un trušiem. Kāmjiem tika biežāk novērotas skeleta izmaiņas (īsa torakolumbārā liekā riba), ja iedarbības līmenis bija 5,3 reizes lielāks nekā klīniskais AUC. Trušiem avakopāns bija toksisks mātītei (nevēlamas klīniskās pazīmes un aborts), bet neizraisīja toksisku ietekmi uz augli, ja iedarbības līmenis bija 0,6 reizes no klīniskā AUC.

Prenatālā un postnatālā attīstība

Avakopānam nebija nevēlamas ietekmes uz sievišķajiem pēctečiem, kad to lietoja kāmjiem, pārsniedzot klīnisko AUC par līdz pat 6,3 reizēm gestācijas un zīdīšanas laikā līdz pat atšķiršanai. Tēviņiem bija neliela prepūcija atdalīšanās aizture, kad AUC bija 3,7 reizes lielāks nekā klīniskais AUC. Šis izolētais rezultāts tika atzīts par toksikoloģiski maznozīmīgu un netika saistīts ne ar kādu reproduktīvo spēju pasliktināšanos.

Analizējot avakopāna līmeni plazmā laktējošām mātītēm un zīdītiem pēctečiem, tika atklāta avakopāna klātbūtne, liecinot, ka, visticamāk, avakopāns izdalās laktējošu kāmjū mātīšu pienā.

Kancerogenitāte

Avakopāna kancerogenitātes potenciāls tika novērtēts divu gadu ilgā pētījumā ar žurkām un kāmjiem. Ar avakopānu ārstētiem žurku tēviņiem nedaudz palielinājās C šūnu vairogdziedzera adenomas sastopamība; tomēr šis palielinājums nebija statistiski nozīmīgs, un sastopamības biežums atradās vēsturiskās kontroles diapazonā. Avakopāns nebija kancerogēns kāmjiem, kas ir farmakoloģiski nozīmīga suga.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Makrogolģlicerīna hidroksistearāts
Makrogols (4000)

Kapsulas apvalks

Želatīns
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Titāna dioksīds (E171)
Polisorbāts 80

Apdrukas tinte

Melnais dzelzs oksīds (E172)
Šellaka
Kālija hidroksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālajā pudelītē, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelīte ar bērniem neatveramu vāciņu un indukcijas blīvējumu. Iepakojumā ir 30 vai 180 cietās kapsulas, multipakā ir 540 cietās kapsulas (3 iepakojumi pa 180). Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. gada 11. janvārī

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Vifor France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklina La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Francija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS – 30 UN 180 KAPSULAS IEPAKOJUMI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tavneos 10 mg cietās kapsulas
avacopanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 10 mg avakopāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur makrogolglicerīna hidroksistearātu
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

180 cietās kapsulas.
30 cietās kapsulas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Kapsulas jānorij veselas ēdienreizes laikā.
Nesaspiediet, nesakošļāiet vai neatveriet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

“Jāiekļauj QR kods” + www.tavneos-patient.eu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā pudelē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1605/001 – 30 cietās kapsulas
EU/1/21/1605/002 – 180 cietās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Tavneos

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ IEKŠĒJĀ IEPAKOJUMA**MULTIPAKAS IEKŠĒJĀ IEPAKOJUMS (BEZ BLUE BOX)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tavneos 10 mg cietās kapsulas
avacopanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 10 mg avakopāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur makrogolglicerīna hidroksistearātu
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

180 cietās kapsulas.
Multipakas sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Kapsulas jānorij veselas ēdienreizes laikā.
Nesaspiediet, nesakošļājat un neatveriet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā pudelē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1605/003 – 540 cietās kapsulas (3 iepakojumi pa 180)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tavneos

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (MULTIPAKA) — 540 (3 IEPAKOJUMI PA 180) CIETĀS KAPSULAS (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tavneos 10 mg cietās kapsulas
avacopanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 10 mg avakopāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur makrogolglicerīna hidroksistearātu
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas.

Multipaka: 540 (3 iepakojumi pa 180) cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Kapsulas jānorij veselas ēdienreizes laikā.
Nesaspiediet, nesakošļāji un neatveriet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

“Jāiekļauj QR kods” + www.tavneos-patient.eu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā pudelē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1605/003 – 540 cietās kapsulas (3 iepakojumi pa 180)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Tavneos

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELĪTES MARKĒJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tavneos 10 mg cietās kapsulas
avacopanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 10 mg avakopāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur makrogolglicerīna hidroksistearātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

180 cietās kapsulas.
30 cietās kapsulas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Kapsulas jānorij veselas ēdienreizes laikā.
Nesaspiediet, nesakošļājiņiet vai neatveriet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā pudelītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1605/001 – 30 cietās kapsulas
EU/1/21/1605/002 – 180 cietās kapsulas
EU/1/21/1605/003 – 540 cietās kapsulas (3 iepakojumi pa 180)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Tavneos 10 mg cietās kapsulas *avacopanum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tavneos un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tavneos lietošanas
3. Kā lietot Tavneos
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tavneos
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Tavneos un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Tavneos?

Tavneos satur aktīvo vielu avakopānu, kas organismā saistās ar noteiktu proteīnu, ko sauc par komplementa 5a receptori.

Kādam nolūkam Tavneos lieto?

Tavneos lieto, lai ārstētu pieaugušos, kam pakāpeniski saasinās slimība, ko izraisa mazo asinsvadu iekaisums un ko sauc par granulomatozi ar poliangītu (GPA) un mikroskopisko poliangītu (MPA).

- **Granulomatoze ar poliangītu** galvenokārt skar mazos asinsvadus un audus nierēs, plaušās, rīklē, degunā un deguna dobumos, lai gan tā var ietekmēt arī citus orgānus. Pacienti attīstās nelieli sacietējumi (granulomas) asinsvados un ap tiem, ko veido iekaisuma izraisīti audu bojājumi.
- **Mikroskopiskais poliangīts** skar mazākus asinsvadus. Tas bieži ietekmē nieres, bet var arī ietekmēt citus orgānus.

Komplementa 5a receptoram ir izšķiroša nozīme iekaisuma veicināšanā. Šīs zāles saistās ar to un novērš tā darbošanos, tādējādi samazinot šo slimību gadījumā sastopamo asinsvadu iekaisumu.

Tavneos var lietot kopā ar citiem ārstēšanas līdzekļiem, ko parakstījis Jūsu ārsts.

2. Kas Jums jāzina pirms Tavneos lietošanas

Nelietojiet Tavneos šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret avakopānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Tavneos lietošanas un tās laikā konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir bijusi vai ir:

- aknu bojājuma simptomi, piemēram, slikta pašsajūta (slikta dūša vai vemšana), noguruma sajūta, apetītes zudums, ādas vai acu dzelte, tumšs urīns, nieze, sāpes vēdera augšdaļā, paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis — dzeltens asins pigmenta sabrukšanas produkts — vai paaugstināts aknu enzīmu, piemēram, transamināžu, līmenis;
- kāda infekcija, negaidīti asinsizplūdumi un asiņošana (tie abi ir izplatītas kaulu smadzeņu mazspējas pazīmes);
- B hepatīts, C hepatīts, HIV infekcija vai tuberkuloze;
- sirds slimība, piemēram, sirdslēkme, sirds mazspēja, sirds asinsvadu iekaisums;
- jebkāda veida vēzis.

Tavneos nav ieteicams pacientiem

- ar aktīvu aknu slimību vai
- ar aktīvu nopietnu infekciju.

Jūsu ārsts veiks asins analīzes pirms ārstēšanas un, ja nepieciešams, arī tās laikā, lai pārbaudītu:

- vai Jums ir kādi aknu darbības traucējumi (nosakot aknu enzīmus un kopējo bilirubīna līmeni asinīs);
- Jūsu risku inficēties (nosakot balto asinsķermenīšu skaitu).

Jūsu ārsts izlems par šo zāļu lietošanas pārtraukšanu vai pilnīgu izbeigšanu.

Vēl Jūsu ārsts kontrolēs, vai Jums nerodas *Neisseria meningitidis* infekcijas pazīmes un simptomi. Tas ir ieteicams pieaugušiem pacientiem ar GPA vai MPA.

Ārstēšanas ar Tavneos laikā ieteicams saņemt zāles, lai novērstu plaušu inficēšanos ar *Pneumocystis jirovecii*, kas izraisa pneimoniju.

Vakcināciju ieteicams veikt pirms ārstēšanas ar Tavneos vai tad, kad slimība ir neaktīva (granulomatoze ar poliangītu vai mikroskopiskais poliangīts).

Lietojot Tavneos, ir ziņots par smagu un bieži sāpīgu zemādas pietūkumu — pamatā uz sejas. Ja pietūkums skar rīkli, tas var apgrūtināt elpošanu. Ja rodas sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums vai apgrūtināta elpošana, pārtrauciet zāļu lietošanu un vēršieties pēc neatliekamas medicīniskās palīdzības,

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem, kuri ir jaunāki par 18 gadiem, jo nav pietiekami pierādījumu par šo zāļu drošumu un efektivitāti šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Tavneos

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam, ja lietojat kādas no tālāk norādītajām zālēm:

- karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns: zāles epilepsijas un citu slimību ārstēšanai;
- enzalutamīds, mitotāns: zāles vēža ārstēšanai;
- rifampicīns: zāles tuberkulozes vai noteiktu citu infekciju ārstēšanai;
- divšķautņu asinszāle: augu izcelsmes zāles vieglas depresijas ārstēšanai.

Ja nav iespējams izvairīties no šo zāļu īslaicīgas lietošanas Tavneos terapijas laikā, Jūsu ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu stāvokli, lai redzētu, cik labi iedarbojas Tavneos.

Tavneos iedarbību var ietekmēt arī tālāk norādītās zāles:

- alfentanils: pretsāpju līdzeklis, ko izmanto operācijas laikā ar anestēzijas līdzekļiem;
- boceprevīrs, telaprevīrs: zāles lieto C hepatīta ārstēšanai;

- bosentāns: zāles, lai ārstētu augstu asinsspiedienu plaušās, kā arī sāpīgus sacietējumus uz roku un kāju pirkstiem, ko sauc par sklerodermiju;
- klaritromicīns, telitromicīns: antibiotikas bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- konivaptāns: zāles zema nātrija līmeņa asinīs ārstēšanai;
- ciklosporīns: zāles imūnsistēmas supresijai un transplantāta atgrūšanas novēršanai, smagu ādas slimību un smagu acu vai locītavu iekaisumu ārstēšanai;
- dabigatrāns: asinis šķidrinošas zāles;
- dihidroergotamīns, ergotamīns: zāles migrēnas ārstēšanai;
- fentanils: spēcīgas pretsāpju zāles;
- indinavīrs, efavirenzs, etravirīns, lopinavīrs/ritonavīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs, sahinavīrs: zāles HIV infekcijas ārstēšanai;
- itrakonazols, posakonazols, vorikonazols: zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- ketokonazols: zāles pārmērīgas kortizola izstrādes organismā, ko sauc par Kušinga sindromu, izraisīto simptomu ārstēšanai;
- mibefradils: zāles neregulāra sirds ritma un augsta asinsspiediena ārstēšanai;
- modafinils: zāles ļoti lielas miegainības ārstēšanai;
- nefazodons: zāles depresijas ārstēšanai;
- simvastatīns: zāles kopējā holesterīna, “sliktā” holesterīna (LDL holesterīna) un taukvielu, ko dēvē par triglicerīdiem, koncentrācijas līmeņu samazināšanai asinīs;
- sirolīms, takrolīms: zāles imūnsistēmas nomākšanai un transplantāta atgrūšanas novēršanai.

Tavneos kopā ar uzturu un dzērienu

Izvairieties no greipfrūtu un greipfrūtu sulas patēriņa ārstēšanas ar Tavneos laikā, jo šie produkti var ietekmēt šo zāļu iedarbību.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- **Grūtniecība**
Šo zāļu lietošana nav ieteicama grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kas nelieto kontracepcijas līdzekļus.
- **Barošana ar krūti**
Nav zināms, vai Tavneos izdalās mātes pienā. Risku bērnam izslēgt nav iespējams. Jūsu ārsts palīdzēs Jums izlemēt, vai pārtraukt ārstēšanu ar Tavneos vai barošanu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Tiek uzskatīts par maz ticamu, ka Tavneos ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Tavneos satur makrogolglicerīna hidroksistearātu

Tas var izraisīt kuņģa darbības traucējumus un caureju.

3. Kā lietot Tavneos

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir **3 kapsulas no rīta un 3 kapsulas vakarā**.

Lietošanas veids

Kapsulas jānorij veselas, uzdzerot glāzi ūdens. **Nesaspiediet**, nesakošļājiet un neatveriet kapsulas. Lietojiet kapsulas kopā ar uzturu – 3 kapsulas no rīta un 3 kapsulas vakarā.

Ja esat lietojis Tavneos vairāk nekā noteikts

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Tavneos

Ja līdz nākamajai ieplānotajai devai ir atlikušas **vairāk nekā 3 stundas**, pēc iespējas ātrāk lietojiet aizmirsto devu un tad lietojiet nākamo devu pareizajā laikā.

Ja līdz nākamās devas lietošanai ir atlikušas **mazāk nekā 3 stundas**, nelietojiet aizmirsto devu. Vienkārši lietojiet nākamo devu parastajā laikā.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Tavneos

Ja rodas sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums vai elpošanas traucējumi, pārtrauciet zāļu lietošanu un vērsieties pēc neatliekamas medicīniskās palīdzības. Visās citās situācijās nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja neesat konsultējies ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas kāda no tālāk minētajām nopietnajām blakusparādībām:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- asins analīze, ar kuru konstatēts
 - paaugstināts aknu enzīmu līmenis (aknu darbības traucējumu pazīme),
 - paaugstināts bilirubīna līmenis (bilirubīns ir dzeltens asins pigments sabrukšanas produkts).

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- plaušu iekaisums (var būt tādi simptomi kā sēkšana, apgrūtināta elpošana vai sāpes krūšu kurvī).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- smaga alergiska reakcija, kas izraisa pietūkumu zem ādas, pārsvarā sejā, un var izraisīt apgrūtinātu elpošanu (angioedēma).

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

- nopietns aknu bojājums un žultsvadu bojājums (simptomi var būt slikta pašsajūta (slikta dūša vai vemšana), noguruma sajūta, apetītes zudums, ādas vai acu dzelte, tumšs urīns, nieze vai sāpes vēdera augšdaļā). (Skatīt 2. apakšpunktu.)

Citām blakusparādībām var būt šāds biežums:

Ļoti bieži:

- augšējo elpceļu infekcija
- sāpes un iekaisums rīklē un degunā
- galvassāpes
- slikta dūša
- caureja
- vemšana
- samazināts balto asinsķermenīšu skaits, ko konstatē, veicot asins analīzes.

Bieži:

- deguna gļotādas iekaisums, kas izraisa šķaudīšanu, niezi, iesnas un aizliktu degunu
- urīnceļu infekcijas
- deguna blakusdobumu vai bronhu iekaisums
- kuņģa un zarnu gļotādas iekaisums
- dziļo elpceļu infekcija
- celulīts
- jostas roze
- gripa
- *Candida* rauga sēnīšu infekcija vai herpes mutē
- vidusauss infekcija
- samazināts balto asinsķermenīšu — neitrofilo leikocītu skaits (simptomi var būt infekcijas, drudzis vai sāpīga norīšana)
- sāpes vēdera augšdaļā
- paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs (simptomi var būt sāpes krūškurvī, apjukums, muskuļu sāpes, pēkšņs vājums vai ķermeņa nejūtīgums).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tavneos

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un uz pudelītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā pudelītē, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tavneos satur

- Aktīvā viela ir avakopāns.
Katraa cietā kapsula satur 10 mg avakopāna.

- Citas sastāvdaļas ir:
 - makrogolģlicerīna hidroksistearāts
 - makrogols (4000)
 - želatīns
 - polisorbāts 80
 - sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172)
 - titāna dioksīds (E171)
 - šellaka
 - kālija hidroksīds.

Tavneos ārējais izskats un iepakojums

Tavneos cietās kapsulas ir veidotas no dzeltena korpusa ar gaiši oranžu vāciņu un melnu tintes uzdruku “CCX168”.

Kapsulu garums ir 22 mm, bet diametrs — 8 mm.

Kapsulas ir ievietotas plastmasas pudelītēs ar bērniem neatveramu vāciņu.

Tavneos ir pieejamas

- iepakojumos ar 30 cietajām kapsulām vai
- iepakojumos ar 180 cietajām kapsulām, vai
- multipakās ar 540 cietajām kapsulām (3 atsevišķi iepakojumi ar 180 cietajām kapsulām).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku.

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Sīka informācija par šīm zālēm ir pieejama arī vietnē: <https://www.tavneos-patient.eu>.

IV pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par avakopāna periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu (PADZ), *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā pieejamos datus par laiku, kad tika veiktas pārbaudes, kurās konstatēti aknu darbības traucējumi, nopietnos zāļu izraisītos aknu bojājumu gadījumus, tostarp gadījumus ar letālu iznākumu, par kuriem ziņots pēc zāļu reģistrācijas, un ieteikumu trūkumu attiecībā uz aknu darbības pārbažu uzraudzības biežumu vai intervālu jaunākajos Eiropas Reimatoloģijas asociāciju alianses (EULAR) ieteikumos par vaskulīta, kas saistīts ar antineitrofilo leukocītu citoplazmatiskajām antivielām, ārstēšanu, *PRAC* uzskata, ka aknu darbības (t.i., aknu transamināžu un kopējā bilirubīna) uzraudzības biežums būtu jāprecizē zāļu informācijā. *PRAC* secināja, ka attiecīgi jāgroza avakopānu saturošu zāļu informācija.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par avakopānu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kuras satur aktīvo vielu avakopānu, ir nemainīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.