

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tavneos 10 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg awakopanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 245 mg makrogloglicerolu hydroksystearynianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Kapsułki z żółtym korpusem i jasnopomarańczowym wieczkiem z czarnym napisem „CCX168”. Jedna kapsułka ma długość 22 mm i średnicę 8 mm (rozmiar 0).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tavneos, w schemacie opartym na skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem, jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA *granulomatosis with polyangiitis*) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA *microscopic polyangiitis*) (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i monitorowane przez fachowy personel medyczny posiadający doświadczenie w zakresie rozpoznawania i leczenia GPA lub MPA.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 30 mg produktu leczniczego Tavneos (3 kapsułki twarde po 10 mg) przyjmowane doustnie dwa razy na dobę, rano i wieczorem, podczas posiłku.

Produkt leczniczy Tavneos należy podawać w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem zgodnie z następującym schematem leczenia:

- rytuksymab w 4 cotygodniowych dawkach dożylnych lub
- cyklofosfamid dożylnie lub doustnie przez 13 lub 14 tygodni, a następnie azatiopryna lub mykofenolan mofetylu doustnie, oraz
- glikokortykosteroidy zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Szczegóły dotyczące dawek, towarzyszących glikokortykosteroidów oraz dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonych, patrz punkty 4.8 i 5.1.

Dane pochodzące z badań klinicznych są ograniczone do 52 tygodni ekspozycji, po których nastąpiła 8-tygodniowa obserwacja.

Pominięcie przyjęcia dawki leku

W przypadku pominięcia dawki przez pacjenta pominiętą dawkę należy przyjąć jak najszybciej, chyba że do pory przyjęcia następnej zaplanowanej dawki zostały mniej niż trzy godziny. Jeśli zostały mniej niż trzy godziny, pominiętej dawki nie należy przyjmować.

Kontrolowanie dawki

Leczenie należy ponownie ocenić klinicznie i tymczasowo przerwać, jeśli:

- aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AST) jest ponad 3 razy wyższa od górnej granicy normy (GGN).

Leczenie należy tymczasowo przerwać, jeśli:

- ALT lub AST jest $> 5 \times \text{GGN}$;
- u pacjenta rozwinie się leukopenia (liczba białych krwinek $< 2 \times 10^9/l$) lub neutropenia (liczba neutrofilów $< 1 \times 10^9/l$) lub limfopenia (liczba limfocytów $< 0,2 \times 10^9/l$);
- u pacjenta występuje czynne, ciężkie zakażenie (tj. wymagające hospitalizacji lub przedłużonej hospitalizacji).

Leczenie można wznowić:

- po normalizacji wartości i na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Jeśli leczenie zostanie wznowione, należy ściśle monitorować aktywność transaminaz wątrobowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej.

Zaprzestanie leczenia na stałe należy rozważyć w następujących przypadkach:

- ALT lub AST $> 8 \times \text{GGN}$;
- ALT lub AST $> 5 \times \text{GGN}$ dłużej niż przez 2 tygodnie;
- ALT lub AST $> 3 \times \text{GGN}$ i bilirubina całkowita $> 2 \times \text{GGN}$ lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) $> 1,5$;
- ALT lub AST $> 3 \times \text{GGN}$ z objawami w postaci zmęczenia, nudności, wymiotów, bólu lub tkliwości w prawym górnym kwadrancie, gorączki, wysypki i (lub) eozynofilii ($> 5\%$);
- wykazano związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem awakopanu a zaburzeniem czynności wątroby.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Awakopan nie był badany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) i dlatego nie jest zalecany do stosowania w tych populacjach pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki ze względu na czynność nerek (patrz punkt 5.2).

Awakopan nie był badany u pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilii (ANCA *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*) z szacunkowym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) poniżej 15 ml/min/1,73 m², którzy są dializowani, wymagają dializy bądź wymiany osocza.

Ciężka choroba objawiająca się krwawieniem pęcherzykowym

Nie badano stosowania awakopanu u pacjentów z ciężką chorobą objawiającą się krwawieniem pęcherzykowym.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności awakopanu u młodzieży (od 12. do 17. roku życia). Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8 i 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności awakopanu u dzieci poniżej 12. roku życia. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania doustnego.

Kapsułki twarde należy przyjmować podczas posiłku i połykać je w całości, popijając wodą. Nie wolno ich kruszyć, żuć ani otwierać.

Pacjenci leczeni awakopaniem powinni unikać grejpfrutów i soku grejpfrutowego (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podwyższone wyniki testów wątrobowych

U pacjentów otrzymujących awakopan w skojarzeniu z cyklofosfamidem (a następnie azatiopryną lub mykofenolanem) lub rytuksymabem oraz trimetoprimem i sulfametoksazolem obserwowano ciężkie działania niepożądane w postaci podwyższonej aktywności aminotransferaz wątrobowych oraz wzrostu stężenia bilirubiny całkowitej.

Podwyższony wynik testów wątrobowych jest uważany za działanie niepożądane (patrz punkt 4.8).

Należy unikać stosowania awakopanu u pacjentów z objawami przedmiotowymi choroby wątroby, takimi jak podwyższona aktywność AST, ALT, fosfatazy alkalicznej (ALP) lub stężenie bilirubiny całkowitej $> 3 \times$ GGN.

Przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć aktywność transaminaz wątrobowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej.

Należy monitorować pacjentów pod kątem podwyższenia aktywności transaminaz wątrobowych oraz stężenia bilirubiny całkowitej, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi oraz jako część rutynowej kontroli wynikającej z choroby zasadniczej pacjenta (patrz punkt 4.2).

Krew i układ immunologiczny

Przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć liczbę białych krwinek (WBC), a następnie monitorować pacjentów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi oraz jako część rutynowej kontroli wynikającej z choroby zasadniczej pacjenta (patrz punkt 4.2).

Nie wolno rozpoczynać leczenia awakopanem, jeśli wartość WBC jest mniejsza niż $< 3,5 \times 10^9/l$ lub liczba neutrofilów jest mniejsza niż $1,5 \times 10^9/l$, lub liczba limfocytów jest mniejsza niż $< 0,5 \times 10^9/l$.

Pacjentów otrzymujących awakopan należy poinstruować, aby niezwłocznie zgłaszali wszelkie objawy zakażenia, niespodziewane zasinienia, krwawienie oraz wszelkie inne objawy świadczące o zaburzeniu czynności szpiku kostnego.

Ciężkie zakażenia

U pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone GPA lub MPA, w tym awakopan w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem, zgłaszano ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy ocenić pod kątem występowania wszelkich poważnych zakażeń.

Awakopan nie był badany u pacjentów z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B, wirusem zapalenia wątroby typu C lub ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Przed leczeniem i w trakcie leczenia pacjenci muszą powiadomić lekarza o rozpoznaniu gruźlicy, wirusowego zapalenia wątroby typu B, wirusowego zapalenia wątroby typu C lub zakażeniu wirusem HIV. Należy być ostrożnym podczas leczenia pacjentów z gruźlicą, wirusowym zapaleniem wątroby typu B, wirusowym zapaleniem wątroby typu C lub zakażeniem wirusem HIV w wywiadzie.

Awakopan nie hamuje tworzenia się kompleksu atakującego błonę (C5b-9) ani końcowego etapu aktywacji układu dopełniacza (TCC). W programie klinicznym dotyczącym awakopanem nie zidentyfikowano żadnego przypadku zakażenia *Neisseria meningitidis*. Pacjentów leczonych z powodu zapalenia naczyń związanego z ANCA należy monitorować zgodnie ze standardową praktyką w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia *Neisseria*.

Profilaktyka zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii*

Zaleca się profilaktykę zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* u dorosłych pacjentów z GPA lub MPA w trakcie leczenia awakopanem, zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi praktyki klinicznej.

Szczepienia

Nie badano bezpieczeństwa szczepienia żywymi szczepionkami po leczeniu awakopanem. Szczepienia najlepiej podawać przed rozpoczęciem leczenia awakopanem lub w utajonej fazie choroby.

Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów otrzymujących awakopan zgłaszano obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.8).

Pacjenci muszą powiadomić lekarza, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy, takie jak obrzęk twarzy, warg lub języka, ucisk w gardle lub trudności w oddychaniu.

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy wstrzymać stosowanie awakopanem.

Interakcja z silnymi induktorami CYP3A4

Należy unikać stosowania silnych induktorów enzymów CYP3A4 (np. karbamazepiny, enzalutamidu, mitotanu, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfampicyny i ziela dziurawca) jednocześnie z awakopanem (patrz punkt 4.5).

Pacjenci, u których przewiduje się konieczność długotrwałego podawania tych produktów leczniczych, nie powinni być leczeni awakopanem.

Jeśli nie można uniknąć krótkotrwałego jednoczesnego podawania tych substancji u pacjenta stosującego już awakopan, pacjenta należy uważnie monitorować pod kątem jakiegokolwiek nawrotu aktywności choroby.

Choroby serca

Pacjenci z GPA lub MPA są w grupie ryzyka wystąpienia chorób serca, takich jak zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca oraz zapalenie naczyń krwionośnych serca.

U pacjentów leczonych awakopaniem zgłaszano ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) w postaci chorób serca. Schemat leczenia oparty na skojarzeniu cyklofosfamidu, a następnie azatiopryny może zwiększać ryzyko wystąpienia chorób serca (w porównaniu do schematu opartego na skojarzeniu z rytuksymabem).

Nowotwory złośliwe

Stosowanie produktów leczniczych o działaniu immunomodulującym może zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. Obecnie dostępne dane kliniczne są ograniczone (patrz punkt 5.1).

Zawartość makrogoglicerolu hydroksystearynianu

Ten produkt leczniczy zawiera makrogoglicerolu hydroksystearynian, który może powodować bóle brzucha i biegunkę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Awakopan jest substratem CYP3A4. Jednoczesne podawanie induktorów lub inhibitorów tego enzymu może wpływać na farmakokinetykę awakopan.

Wpływ silnych induktorów CYP3A4 na awakopan

Jednoczesne podawanie awakopan z ryfampicyną, silnym induktorem enzymów CYP3A4, powodowało zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą stężenia w funkcji czasu (AUC) i maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}) awakopan odpowiednio o około 93% i 79%. Ponieważ ta interakcja może spowodować utratę skuteczności awakopan, należy unikać stosowania silnych induktorów enzymów CYP3A4 (np. karbamazepiny, enzalutamidu, mitotanu, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfampicyny i ziela dziurawca) z awakopaniem (patrz punkt 4.4). Pacjenci, u których przewiduje się konieczność długotrwałego podawania tych produktów leczniczych, nie powinni być leczeni awakopaniem. Jeśli nie można uniknąć krótkotrwałego jednoczesnego podawania tych substancji u pacjenta stosującego już awakopan, pacjenta należy uważnie monitorować pod kątem jakiegokolwiek nawrotu aktywności choroby.

Wpływ umiarkowanych induktorów CYP3A4 na awakopan

Zachować ostrożność podczas stosowania umiarkowanych induktorów CYP3A4 (np. bozentanu, efawirenu, etrawiryny i modafinilu) przepisanych jako produkty lecznicze stosowane jednocześnie z awakopaniem i dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem awakopan.

Wpływ silnych inhibitorów CYP3A4 na awakopan

Jednoczesne podawanie awakopan z itrakonazolem, silnym inhibitorem enzymów CYP3A4, powodowało zwiększenie AUC i C_{max} awakopan odpowiednio 2,2 raza i 1,9 raza. Dlatego silne inhibitory enzymów CYP3A4 (np. boceprewir, klarytromycyna, koniwaptan, indynawir, itrakonazol, ketokonazol, lopinawir/rytonawir, mibefradyl, nefazodon, nelfinawir, pozakonazol, rytonawir, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna i worykonazol) należy stosować ostrożnie u pacjentów

leczonych awakopaniem. Pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia potencjalnego nasilenia działań niepożądanych w związku ze zwiększoną ekspozycją na awakopan.

Grejpfruty i sok grejpfrutowy mogą zwiększać stężenie awakopanu; dlatego pacjenci leczeni awakopaniem powinni unikać grejpfrutów i soku grejpfrutowego.

Wpływ awakopanu na inne produkty lecznicze

Awakopan jest słabym inhibitorem CYP3A4 w warunkach *in vivo* i może zwiększać ekspozycję w osoczu na jednocześnie stosowane produkty lecznicze będące substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. alfentanyl, cyklosporyna, dihydroergotamina, ergotamina, fentanyl, syrolimus i takrolimus). Należy być ostrożnym podczas stosowania tych produktów leczniczych z awakopaniem. Leczenie pacjentów należy prowadzić zgodnie z charakterystyką odpowiednich produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym.

Wpływ makroglicerolu hydroksystearynianu na wrażliwe substraty glikoproteiny P

Nie można wykluczyć występowania istotnego klinicznie wpływu makroglicerolu hydroksystearynianu (substancji pomocniczej) na wrażliwe substraty glikoproteiny P o względnie niskiej biodostępności (takie jak dabigatranu eteksyłan). Zachować ostrożność podczas stosowania substratów glikoproteiny P o niskiej biodostępności u pacjentów już leczonych awakopaniem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania awakopanu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Awakopan nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie mierzono stężenia awakopanu w mleku zwierząt w okresie laktacji; jednak awakopan został wykryty w osoczu potomstwa karmionego piersią bez widocznego wpływu na potomstwo (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu awakopan, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu awakopanu na płodność u ludzi. Dane zebrane w badaniach na zwierzętach nie wykazały żadnego zaburzenia płodności u samców ani samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Tavneos nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: nudności (23,5%), ból głowy (20,5%), spadek liczby krwinek białych (18,7%), zakażenie górnych dróg oddechowych (14,5%), biegunka (15,1%), wymioty (15,1%) oraz zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (15,1%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są zaburzenia czynności wątroby (5,4%) oraz zapalenie płuc (4,8%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w kluczowym badaniu fazy III dotyczącym zapalenia naczyń związanego z ANCA u pacjentów leczonych awakopanem wymieniono w Tabeli 1 według klasyfikacji układów i narządów (SOC) oraz częstości występowania.

Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Działania niepożądane uszeregowano w ramach każdej częstości w kolejności od najpoważniejszych.

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Zapalenie płuc Zapalenie błony śluzowej nosa Zakażenie dróg moczowych Zapalenie zatok przynosowych Zapalenie oskrzeli Zapalenie żołądka i jelit Zapalenie dolnych dróg oddechowych Zapalenie tkanki łącznej Półpasiec Grypa Kandydoza jamy ustnej Opryszczka wargowa Zapalenie ucha środkowego	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Neutropenia	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Biegunka Wymioty	Ból w nadbrzuszu	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Podwyższone wyniki testów wątrobowych*		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Obrzęk naczynioruchowy
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie liczby białych krwinek**	Wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	

* Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, wzrost stężenia bilirubiny całkowitej we krwi, zaburzenia czynności wątroby, wzrost aktywności transferazy gamma-glutamylowej, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, wzrost aktywności aminotransferaz.

** W tym leukopenia.

Opis wybranych działań niepożądanych

Podwyższone wyniki testów wątrobowych

W kluczowym badaniu fazy III, w którym dawki podano 330 pacjentom, u 13,3% pacjentów z grupy leczonej awakopanem oraz u 11,6% pacjentów z grupy leczonej prednizonem wystąpiło działanie niepożądane w postaci podwyższonego wyniku testów wątrobowych.

W grupie otrzymującej awakopan podwyższone wyniki testów wątrobowych odnotowano w badaniu fazy III i obejmowały one: zapalenie wątroby (1,2%), cholestatyczne zapalenie wątroby (0,6%), przy czym jeden pacjent zgłosił zarówno zapalenie wątroby, jak i cholestatyczne zapalenie wątroby jako rozpoznanie, uszkodzenie komórek wątroby (0,6%) u jednego pacjenta z rozpoznaniem bezobjawowego zapalenia wątroby, cytolizy i cholestazy bez towarzyszącej żółtaczki i bez niewydolności wątrobowokomórkowej.

W kluczowym badaniu fazy III zdarzenia niepożądane w postaci zaburzeń wątroby występowały częściej u pacjentów leczonych schematem opartym na skojarzeniu z cyklofosfamidem, a następnie z azatiopryną (10,2%) w porównaniu do leczonych schematem opartym na skojarzeniu z rytuksymabem (3,7%).

Podawanie badanego produktu leczniczego zostało wstrzymane lub odstawione na stałe z powodu wzrostu wyników testów wątrobowych u 5,4% pacjentów z grupy leczonej awakopanem oraz u 3,0% pacjentów z grupy leczonej prednizonem. Ciężkie działania niepożądane w postaci podwyższonych wyników testów wątrobowych zgłaszano u 5,4% pacjentów w grupie leczonej awakopanem oraz u 3,7% pacjentów w grupie leczonej prednizonem. Wszystkie poważne zdarzenia wątrobowe ustąpiły po odstawieniu awakopanem i (lub) innych potencjalnie hepatotoksycznych produktów leczniczych, w tym trimetoprimu oraz sulfametoksazolu.

Neutropenia

W kluczowym badaniu fazy III neutropenię zgłoszono u 4 pacjentów (2,4%) w każdej grupie leczenia.

Odnotowano pojedynczy przypadek agranulocytozy w grupie leczonej prednizonem oraz w grupie leczonej awakopanem.

U pacjenta z grupy leczonej awakopanem stwierdzono centralną neutropenię w biopsji szpiku kostnego, która ustąpiła samoistnie bez dodatkowego leczenia.

Wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej

W kluczowym badaniu fazy III u 6 (3,6%) pacjentów w grupie leczonej awakopanem oraz u 1 (0,6%) pacjenta w grupie leczonej prednizonem wystąpiły działania niepożądane w postaci wzrostu aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK).

Nadwrażliwość, w tym obrzęk naczynioruchowy

W kluczowym badaniu fazy III u 2 (1,2%) pacjentów z grupy leczonej awakopaniem wystąpiło działanie niepożądane w postaci obrzęku naczynioruchowego. Jeden pacjent był hospitalizowany z powodu tego zdarzenia. Stosowanie awakopanu zostało wstrzymane, a oba zdarzenia ustąpiły bez następstw. U jednego pacjenta stosowanie awakopanu zostało wznowione, a obrzęk naczynioruchowy nie wystąpił ponownie.

Zaburzenia żołądka i jelit

W kluczowym badaniu fazy III działania niepożądane w postaci zaburzeń żołądka i jelit obserwowano u 74,6% pacjentów leczonych awakopaniem podawanym w schemacie opartym na skojarzeniu z cyklofosfamidem, a następnie z azatiopryną w porównaniu do 53,3% uczestników leczonych w schemacie opartym na skojarzeniu z rytuksymabem.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Łącznie 3 nastolatków uczestniczyło w badaniu fazy III — jeden w grupie leczonej prednizonem oraz dwóch w grupie leczonej awakopaniem. Brak danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 12 lat (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych profil bezpieczeństwa był podobny u pacjentów w wieku ≥ 65 lat i pacjentów dorosłych w wieku < 65 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Awakopan badano u zdrowych osób przy maksymalnej całkowitej dawce dobowej wynoszącej 200 mg (podawanej jako 100 mg dwa razy na dobę) przez 7 dni bez zaobserwowania objawów toksyczności ograniczających dawkę. W przypadku przedawkowania zaleca się obserwację pacjenta pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego i podtrzymującego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory układu dopełniacza, kod ATC: L04AJ05

Mechanizm działania

Awakopan jest selektywnym antagonistą ludzkiego receptora dopełniacza 5a (C5aR1 lub CD88) i konkurencyjnie hamuje interakcję między C5aR1 i anafilatoksyną C5a.

Swoista i selektywna blokada C5aR1 przez awakopan redukuje prozapalne działanie C5a, co obejmuje aktywację, migrację i przyleganie neutrofilów do miejsc występowania zapalenia małych naczyń krwionośnych, retrakcję komórek śródbłonka naczyniowego i przepuszczalność.

Działanie farmakodynamiczne

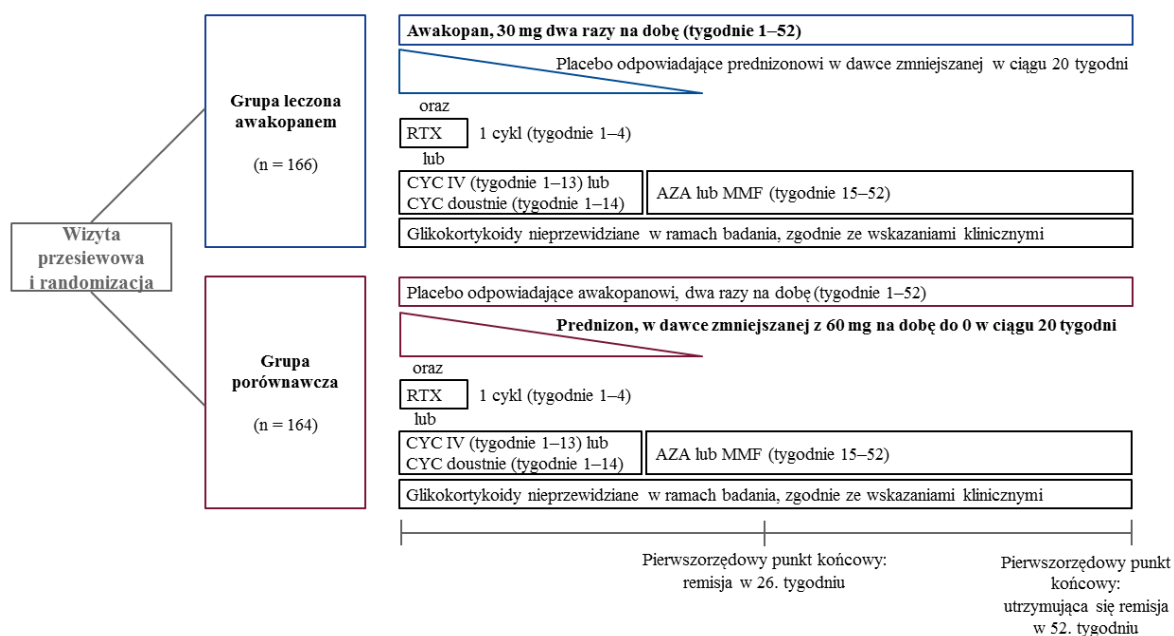
Awakopan blokuje indukowaną przez C5a stymulację CD11b (integryna alfa M) na neutrofilach pobranych od ludzi, którym podawano awakopan. CD11b ułatwia przyleganie neutrofilów do powierzchni śródbłonka naczyniowego, co jest jednym z etapów procesu chorobowego w przebiegu zapalenia naczyń.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Łącznie 330 pacjentów w wieku 13 lat lub starszych z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) (54,8%) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA) (45,2%) leczono w randomizowanym, podwójnie pozorowanym, wieloośrodkowym, kluczowym badaniu fazy III prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z aktywnym komparatorem, ADVOCATE, przez 52 tygodnie.

Schemat badania ADVOCATE przedstawiono na rysunku 1.

Rysunek 1 Schemat badania ADVOCATE



AZA = azatiopryna; CYC = cyklofosfamid; IV = dożylnie; MMF = mykofenolan mofetylu; RTX =rytuksymab

Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do jednej z dwóch grup:

- Grupa leczona awakopanem (N = 166): Pacjenci otrzymywali 30 mg awakopanu dwa razy na dobę przez 52 tygodnie oraz schemat zmniejszania dawki z użyciem placebo odpowiadającego prednizonowi przez 20 tygodni,
- Grupa leczona lekiem porównawczym (N = 164): Pacjenci otrzymywali placebo odpowiadające awakopanowi dwa razy na dobę przez 52 tygodnie oraz prednizon (w dawce zmniejszanej z 60 mg na dobę do 0 w ciągu 20 tygodni).

Wszyscy pacjenci w obu grupach otrzymywali standardowe schematy leczenia immunosupresyjnego:

- rytuksymab w dawce 375 mg/m² pc. w 4 cotygodniowych dawkach dożylnych lub
- cyklofosfamid podawany dożylnie przez 13 tygodni (w dawce od 15 mg/kg mc. do 1,2 g co 2 do 3 tygodni), a następnie od 15. tygodnia azatiopryna podawana doustnie w dawce 1 mg/kg mc. na dobę ze zwiększeniem dawki do 2 mg/kg mc. na dobę (zamiast azatiopryny dozwolone było

podawanie mykofenolanu mofetylu w dawce 2 g na dobę. Jeśli mykofenolan mofetylu nie był tolerowany lub był niedostępny, można było podawać mykofenolan sodu w postaci tabletki dojelitowej powlekanej w dawce docelowej 1440 mg/dobę), lub

- cyklofosfamid podawany doustnie przez 14 tygodni (w dawce 2 mg/kg mc. na dobę), a następnie od 15. tygodnia azatiopryna lub mykofenolan mofetylu/sodu podawane doustnie (taki sam schemat dawkowania jak w przypadku cyklofosfamidu podawanego dożylnie).

Przy pierwszej infuzji rytuksymabu podawano 100 mg metyloprednizolonu lub jego odpowiednika przez rozpoczęciem infuzji rytuksymabu. Dopuszczalna była premedykacja glikokortykosteroidami przy drugim, trzecim i czwartym wlewie rytuksymabu.

Dozwolone były zmniejszenie lub modyfikacja dawek cyklofosfamidu, azatiopryny oraz mykofenolanu zgodnie ze standardowymi metodami postępowania mającymi na celu zwiększenie bezpieczeństwa stosowania tych produktów leczniczych.

Zastosowano następujący schemat stopniowego zmniejszania dawki glikokortykosteroidów przewidzianych w ramach badania (Tabela 2).

Tabela 2: Schemat zmniejszania dawki glikokortykosteroidów — dawka prednizonu (mg na dobę)

Dzień badania	Awakopan	Lek porównawczy	
		Wszyscy uczestnicy	≥ 55 kg
od 1 do 7	0	60	45
od 8 do 14	0	45	45
od 15 do 21	0	30	30
od 22 do 42	0	25	25
od 43 do 56	0	20	20
od 57 do 70	0	15	15
od 71 do 98	0	10	10
od 99 do 140	0	5	5
≥ 141	0	0	0

W trakcie badania należy, o ile jest to możliwe, unikać stosowania glikokortykosteroidów nieprzewidzianych w ramach badania, chyba że ich stosowanie jest konieczne ze względu na choroby współistniejące (takie jak niewydolność nadnerczy). Jednak pacjenci, u których nastąpiło pogorszenie lub nawrót zapalenia naczyń powiązanego z ANCA w trakcie badania, mogli być leczeni glikokortykosteroidami w ograniczonym stopniu.

Pacjenci byli stratyfikowani w momencie randomizacji, aby zapewnić równowagę pomiędzy grupami terapeutycznymi na podstawie 3 czynników:

- nowo rozpoznane lub nawracające zapalenie naczyń związane z ANCA;
- zapalenie naczyń związane z ANCA dodatkowo pod względem proteiny 3 (PR3) lub mieloperoksydazy (MPO);
- przyjmowanie rytuksymabu drogą dożylną, cyklofosfamidu drogą dożylną lub cyklofosfamidu drogą doustną.

Obie grupy terapeutyczne były dobrze zrównoważone pod względem początkowych danych demograficznych i charakterystyki choroby pacjentów (Tabela 3).

Tabela 3: Wybrane cechy początkowe w kluczowym badaniu fazy III ADVOCATE (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem)

Charakterystyka demograficzna	Awakopan (N = 166)	Lek porównawczy (N = 164)
Wiek na wizycie przesiewowej		
Średnia (SD) [lata]	61 (14,6)	61 (14,5)
Zakres [lata]	13–83	15–88

Charakterystyka demograficzna	Awakopan (N = 166)	Lek porównawczy (N = 164)
Status zapalenia naczyń związanego z ANCA, n (%)		
Nowo rozpoznane	115 (69,3)	114 (69,5)
Nawracające	51 (30,7)	50 (30,5)
Dodatni status ANCA, n (%)		
PR3	72 (43,4)	70 (42,7)
MPO	94 (56,6)	94 (57,3)
Rodzaj zapalenia naczyń związanego z obecnością ANCA, n (%)		
vc (GPA)	91 (54,8)	90 (54,9)
Mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA)	75 (45,2)	74 (45,1)
Wynik w skali BVAS		
Średnia (SD)	16,3 (5,87)	16,2 (5,69)
eGFR		
Średnia (SD) [ml/min/1,73 m ² pc.]	50,7 (30,96)	52,9 (32,67)
Wcześniejsze stosowanie glikokortykosteroidów (na wizycie przesiewowej)		
n (%)	125 (75,3)	135 (82,3)
Średnia (SD) dawka odpowiednika prednizonu (mg)	907 (1145,9)	978 (1157,5)

ANCA = autooprzeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilii; BVAS = skala Birmingham Vasculitis Activity Score; MPO = mieloperoksydaza; PR3 = proteinaza-3, SD = odchylenie standardowe

Celem badania było ustalenie, czy awakopan może zapewnić skuteczne leczenie pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z ANCA, jednocześnie pozwalając na ograniczenie stosowania glikokortykosteroidów bez niekorzystnego wpływu na bezpieczeństwo i skuteczność.

Celem pierwszorzędowym była ocena skuteczności opisanych wyżej schematów leczenia w zakresie wywoływania i utrzymywania remisji u pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z ANCA na podstawie następujących dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych:

- odsetek pacjentów z remisją choroby, zdefiniowaną jako osiągnięcie wyniku w skali Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) równego 0, i niestosujących glikokortykosteroidów w leczeniu zapalenia naczyń związanego z ANCA w ciągu 4 tygodni przed 26. tygodniem,
- odsetek pacjentów z trwałą remisją, zdefiniowaną jako remisja w 26. tygodniu bez nawrotu do 52. tygodnia, oraz wynik w skali BVAS równy 0, i niestosujących glikokortykosteroidów w leczeniu zapalenia naczyń związanego z ANCA w ciągu 4 tygodni przed 52. tygodniem.

Dwa pierwszorzędowe punkty końcowe testowano sekwencyjnie pod kątem równoważności (non-inferiority) i przewagi (superiority) przy użyciu procedury „gatekeeping” w celu zachowania wskaźnika błędów typu I na poziomie 0,05.

Wyniki tego badania przedstawia Tabela 4.

Tabela 4: Remisja w 26. tygodniu i trwała remisja w 52. tygodniu w kluczowym badaniu fazy III ADVOCATE (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem)

	Awakopan N = 166 n (%)	Lek porównawczy N = 164 n (%)	Szacowana różnica między metodami leczenia w %^a
Remisja w 26. tygodniu	120 (72,3)	115 (70,1)	3,4
95% CI	64,8; 78,9	62,5; 77,0	-6,0; 12,8
Utrzymująca się remisja w 52. tygodniu	109 (65,7)	90 (54,9)	12,5 ^b
95% CI	57,9; 72,8	46,9; 62,6	2,6; 22,3

CI = przedział ufności

^a Dwustronne 95% przedziały ufności oblicza się, wprowadzając korektę uwzględniającą randomizacyjne czynniki stratyfikacji.

^b Wartość p dla przewagi = 0,013 (dwustronna)

Obserwowana skuteczność była stała we wszystkich odpowiednich podgrupach, tj. z nowo rozpoznaną i nawracającą chorobą, PR3 i MPO ANCA-dodatnią, GPA i MPA, mężczyzn i kobiet. Wyniki dotyczące skuteczności według leczenia podstawowego przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5: Remisja w 26. tygodniu i trwała remisja w 52. tygodniu w kluczowym badaniu fazy III ADVOCATE według leczenia podstawowego (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem)

	Awakopan n/N (%)	Lek porównawczy n/N (%)	Różnica w %, 95% CI^a
Remisja w 26. tygodniu			
Pacjenci otrzymujący rytuksymab drogą dożylną	83/107 (77,6)	81/107 (75,7)	1,9 (-9,5; 13,2)
Pacjenci otrzymujący cyklofosfamid drogą dożylną lub doustną	37/59 (62,7)	34/57 (59,6)	3,1 (-14,7; 20,8)
Utrzymująca się remisja w 52. tygodniu			
Pacjenci otrzymujący rytuksymab drogą dożylną	76/107 (71,0)	60/107 (56,1)	15,0 (2,2; 27,7)
Pacjenci otrzymujący cyklofosfamid drogą dożylną lub doustną	33/59 (55,9)	30/57 (52,6)	3,3 (-14,8; 21,4)

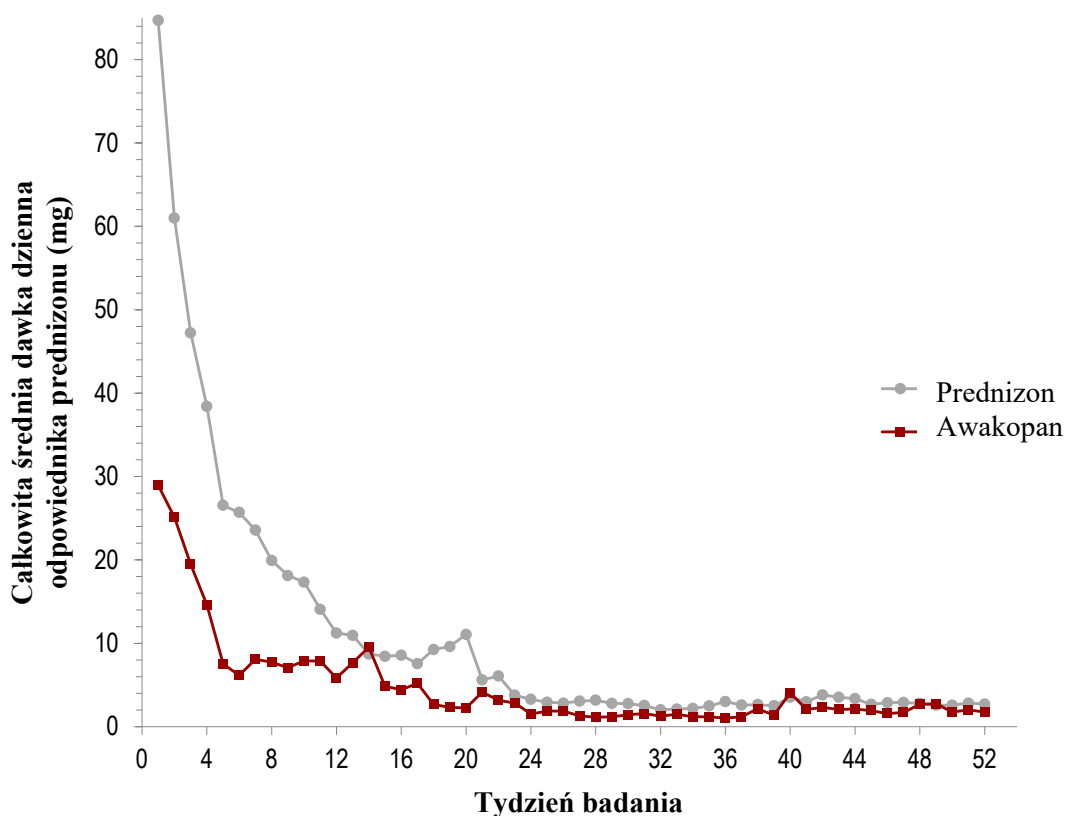
^a Dwustronne, 95% przedziały ufności (CI) obliczono dla różnicy w proporcjach (awakopan minus lek porównawczy) przy użyciu metody Walda.

Toksyczność glikokortykosteroidów

W kluczowym badaniu fazy III ADVOCATE średnia całkowita skumulowana dawka odpowiednika prednizonu od dnia 1. do zakończenia leczenia była około 2,3 raza większa w grupie leczonej lekiem porównawczym względem grupy leczonej awakopaniem (odpowiednio: 3846,9 mg w porównaniu z 1675,5 mg).

Od wizyty początkowej do 26. tygodnia 86,1% pacjentów z grupy leczonej awakopaniem otrzymało glikokortykosteroidy nieprzewidziane w ramach badania. W grupie leczonej lekiem porównawczym większość przypadków zastosowania glikokortykosteroidów wynikała ze zdefiniowanego w protokole leczenia prednizonem.

Rysunek 2: Całkowita średnia dawka dzienna odpowiednika prednizonu na pacjenta według tygodnia badania w badaniu ADVOCATE (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem)



Indeks toksyczności glikokortykosteroidów (GTI) -obrazował zachorowalność związaną z glikokortykosteroidami, uwzględniając pomiary wskaźnika masy ciała, tolerancji glukozy, lipidów, miopatii steroidowej, toksyczności skórnej, toksyczności neuropsychiatrycznej i zakażeń. Wyższa wartość GTI wskazuje na większą toksyczność glikokortykosteroidów. Indeks GTI jest oparty na skali skumulowanego pogorszenia (CWS), która obrazuje skumulowaną toksyczność w miarę upływu czasu oraz na skali łącznej poprawy (AIS), który obrazuje zarówno zmniejszenie, jak i zwiększenie toksyczności w miarę upływu czasu.

W tabeli 6 podsumowano dwa wyniki GTI (CWS i AIS) w grupie leczonej awakopaniem względem grupy leczonej lekiem porównawczym. Miary GTI stanowiły drugorzędowe punkty końcowe i nie korygowano ich ze względu na liczebność.

Tabela 6: Wyniki w indeksie toksyczności glikokortykosteroidów w kluczowym badaniu fazy III ADVOCATE (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem)

	Awakopan N = 166	Lek porównawczy N = 164	Różnica między grupami, 95% CI
Skala skumulowanego pogorszenia (CWS)			
Tydzień 13. (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów)	25,7	36,6	-11,0 (-19,7; -2,2)
Tydzień 26. (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów)	39,7	56,6	-16,8 (-25,6; -8,0)

	Awakopan N = 166	Lek porównawczy N = 164	Różnica między grupami, 95% CI
Skala łącznej poprawy (AIS)			
Tydzień 13. (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów)	9,9	23,2	-13,3 (-22,2; -4,4)
Tydzień 26. (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów)	11,2	23,4	-12,1 (-21,1; -3,2)

Dzieci i młodzież

W kluczowym badaniu fazy III ADVOCATE obserwowano łącznie 3 nastolatków: dwie osoby w grupie leczonej awakopaniem oraz jedną osobę w grupie leczonej lekiem porównawczym. Jeden nastolatek z grupy leczonej awakopaniem przerwał leczenie z powodu nasilenia zapalenia naczyń nerkowych. Drugi nastolatek, który otrzymywał awakopan, zakończył leczenie, osiągnął zarówno remisję w 26. tygodniu, jak i trwałą remisję w 52. tygodniu.

Nastolatek z grupy leczonej lekiem porównawczym przerwał leczenie z powodu nieprzestrzegania wymagań dotyczących antykoncepcji.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego awakopan w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zapalenia naczyń związanego z ANCA (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

W przypadku podawania bez jedzenia maksymalne stężenie awakopanu w osoczu (C_{max}) występuje po medianie czasu (t_{max}) wynoszącej mniej więcej 2 godziny. Awakopan charakteryzował się w przybliżeniu proporcjonalnym do dawki wzrostem ekspozycji ogólnoustrojowej w zakresie dawek od 10 mg do 30 mg.

Jednoczesne podanie 30 mg w postaci kapsulek z bogatotłuszczowym, wysokokalorycznym posiłkiem zwiększa ekspozycję w osoczu (AUC) na awakopan o około 72% i opóźnia t_{max} o około 3 godziny; nie ma jednak wpływu na C_{max} .

Dystrybucja

Odwracalne wiązanie awakopanu i metabolitu M1 z białkami osocza (np. z albuminą i α 1-kwaśną glikoproteiną) przekracza 99,9%. Pozorna objętość dystrybucji jest duża (V_z/F 3000–11 000 l), co wskazuje na szeroką dystrybucję substancji czynnej w tkance.

Metabolizm

Awakopan jest eliminowany głównie poprzez metabolizm pierwszego przejścia. Po podaniu doustnym awakopanu wyznakowanego radioaktywnie większość materiałów związanych z substancją czynną odzyskano w kale w postaci metabolitów pierwszego przejścia. Jeden z głównych metabolitów we krwi (M1), monohydroksylowany produkt awakopanu, był obecny w osoczu i stanowił około 12% wszystkich produktów związanych z substancją czynną. Metabolit ten stanowi od 30% do 50% ekspozycji na substancję macierzystą i ma mniej więcej taką samą aktywność jak awakopan względem C5aR1. Cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za klirens awakopanu oraz powstawanie i klirens metabolitu M1.

Awakopan jest słabym inhibitorem CYP3A4 i CYP2C9, na co wskazuje niewielki wzrost AUC sondujących substancji czynnych, midazolamu (1,81 raza) i celekoksybu (1,15 raza).

W warunkach *in vitro* awakopan nie jest inhibitorem ani induktorem innych enzymów CYP.

W warunkach *in vitro* awakopan charakteryzował się pomijalną lub słabą inhibicją powszechnych transporterów. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby wystąpiły istotne klinicznie interakcje w przypadku jednoczesnego podawania awakopanu z substancjami będącymi substratami lub inhibitorami tych transporterów.

Eliminacja

Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji całkowity pozorny klirens (CL/F) awakopanu wynosi 16,3 l/h (95% CI: 13,1–21,1 l/h). Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji mediana okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 510 godzin (21 dni). Przewiduje się, że po odstawieniu awakopanu po osiągnięciu stanu stacjonarnego resztkowe stężenie awakopanu w osoczu zmniejszy się do ok. 20%, <10% i < 5% maksymalnego stężenia w stanie stacjonarnym po, odpowiednio, około 4 tygodniach, 7 tygodniach i 10 tygodniach od podania ostatniej dawki.

Po podaniu doustnym wyznakowanego radioaktywnie awakopanu około 77% i 10% radioaktywności wykryto, odpowiednio, w kale i moczu, a 7% i < 0,1% dawki radioaktywnej odzyskano w postaci niezmienionego awakopanu, odpowiednio, w kale i moczu. Wyniki te sugerują, że główną drogą klirensu awakopanu jest metabolizm, po którym następuje wydalanie metabolitów z żółcią do kału oraz że bezpośrednie wydalanie awakopanu z moczem lub kałem za pośrednictwem żółci jest nieistotne.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Analiza farmakokinetyki w populacji nie wykazała istotnego wpływu wieku (wśród osób dorosłych) na ekspozycję na awakopan w osoczu; jednak istniały ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów w wieku powyżej 75 lat uczestniczących w badaniach klinicznych. U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikacji dawki (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Właściwości farmakokinetyczne awakopanu badano u 16 pacjentów z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. W porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej nie zaobserwowano farmakologicznie istotnych różnic w ekspozycji (średni stosunek C_{max} i AUC $\leq 1,3$) na awakopan ani jego główny metabolit M1; w związku z tym nie ma konieczności modyfikacji dawki (patrz punkt 4.2).

Awakopan nie był badany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji ekspozycja na awakopan w osoczu jest podobna u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz u osób zdrowych. W związku z tym nie ma konieczności modyfikacji dawki ze względu na czynność nerek (patrz punkt 4.2).

Awakopan nie był badany u pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z ANCA z eGFR poniżej 15 ml/min/1,73 m² pc., którzy są dializowani, wymagają dializy bądź wymiany osocza.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Płodność i wczesny rozwój zarodkowy

Awakopan nie wywierał wpływu na zdolność rozrodczą samców ani samic (płodność) ani na wczesny rozwój chomików po podaniu doustnym dawek odpowiadających 6,8-krotności klinicznej wartości AUC.

Rozwój zarodka i płodu

Awakopan nie miał działania teratogennego po podaniu doustnym u chomików i królików. U chomików obserwowano zwiększoną częstość występowania zmian w szkielecie (krótkie nadliczbowe żebro w odcinku piersiowo-lędźwiowym) przy ekspozycji odpowiadającej 5,3-krotności klinicznej wartości AUC. U królików awakopan miał toksyczny wpływ na matki (niepożądane objawy kliniczne i poronienia), ale nie był toksyczny dla płodu przy 0,6-krotności klinicznej wartości AUC.

Rozwój prenatalny i postnatalny

Awakopan nie powodował zdarzeń niepożądanych u potomstwa płci żeńskiej, kiedy był podawany chomikom przy ekspozycji do 6,3-krotności klinicznej wartości AUC w okresie ciąży i laktacji do momentu odsadzenia. U samców stwierdzono nieznaczne opóźnienie oddzielania się napletka przy ekspozycji na poziomie 3,7-krotności klinicznej wartości AUC. To pojedyncze znalezisko uznano za mało znaczące toksykologicznie i nie wpływało ono w żadnym stopniu na pogorszenie skuteczności reprodukcyjnej.

Analiza stężeń awakopanu w osoczu u matek w okresie laktacji oraz stężeń w osoczu u potomstwa karmionego mlekiem matki wykazała obecność awakopanu, co sugeruje, że awakopan jest prawdopodobnie wydzielany do mleka chomików w okresie laktacji.

Rakotwórczość

Rakotwórczy potencjał awakopanu był oceniany w dwuletnim badaniu na szczurach i chomikach. U samców szczurów leczonych awakopaniem odnotowano nieznacznie podwyższoną częstość występowania gruczolaka tarczycy z komórek C; wzrost ten nie był istotny statystycznie, a częstość występowania mieściła się w historycznym zakresie kontrolnym. Awakopan nie wykazywał działania rakotwórczego u chomików, gatunku o znaczeniu farmakologicznym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Makrogoglicerolu hydroksystearynian
Makrogol (4000)

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)
Polisorbat 80

Tusz do nadruku

Żelaza tlenek czarny (E172)
Szelak
Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka wykonana z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci i uszczelnieniem indukcyjnym.

Wielkości opakowań: 30 lub 180 kapsułek twardych lub opakowanie zbiorcze zawierające 540 kapsułek twardych (3 opakowania po 180).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 stycznia 2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE – OPAKOWANIE PO 30 I 80 KAPSULEK TWARDYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tavneos 10 mg kapsułki twarde
awakopan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg awakopanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera makrogloglicerolu hydroksystearynian.
Dalsze informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

180 kapsulek twardej.
30 kapsulek twardej.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Kapsułki należy połykać w całości w trakcie posiłku.
Nie należy ich kruszyć, rzuć ani otwierać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

„Należy dołączyć kod QR” + www.tavneos-patient.eu

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1605/001 – 30 kapsułek twardych
EU/1/21/1605/002 – 180 kapsułek twardych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Tavneos

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH WEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO WEWNĘTRZNE STANOWIĄCE CZĘŚĆ OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ RAMKI BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tavneos 10 mg kapsułki twarde
awakopan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg awakopanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera makroglicerolu hydroksystearynian.
Dalsze informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

180 kapsułek twardych.
Pojedynczy element opakowania zbiorczego. Nie jest przeznaczony do sprzedaży.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Kapsułki należy połykać w całości w trakcie posiłku.
Nie należy ich kruszyć, rzuć ani otwierać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1605/003 — 540 kapsułek twardej (3 opakowania po 180)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Tavneos

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE (OPAKOWANIE ZBIORCZE) — 540 (3 OPAKOWANIA PO 180) KAPSULEK TWARDYCH (Z RAMKĄ BLUEBOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tavneos 10 mg kapsułki twarde
awakopan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg awakopanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera makroglicerolu hydroksystearynian.
Dalsze informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułki twarde.

Opakowanie zbiorcze: 540 (3 opakowania po 180) kapsulek twardej.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Kapsułki należy połykać w całości w trakcie posiłku.
Nie należy ich kruszyć, rzuć ani otwierać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

„Należy dołączyć kod QR” + www.tavneos-patient.eu

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1605/003 — 540 kapsułek twardych (3 opakowania po 180)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Tavneos

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tavneos 10 mg kapsułki twarde
awakopan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg awakopanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera makrogloglicerolu hydroksystearynian.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

180 kapsułek twardych.
30 kapsułek twardych.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Kapsułki należy połykać w całości w trakcie posiłku.
Nie należy ich kruszyć, rzuć ani otwierać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1605/001 – 30 kapsułek twardych
EU/1/21/1605/002 – 180 kapsułek twardych
EU/1/21/1605/003 – 540 kapsułek twardych (3 opakowania po 180)

13. NUMER SERII

Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Tavneos 10 mg kapsułki twarde awakopan

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tavneos i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Tavneos
3. Jak przyjmować lek Tavneos
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tavneos
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Tavneos i w jakim celu się go stosuje

Co to jest Tavneos?

Lek Tavneos zawiera substancję czynną awakopan, która wiąże się w organizmie z pewnym białkiem, nazywanym receptorem dopełniacza 5a.

W jakim celu stosuje się lek Tavneos?

Lek Tavneos jest stosowany w leczeniu osób dorosłych ze stopniowo pogarszającymi się chorobami wywołanymi zapaleniem małych naczyń krwionośnych, zwanymi ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) oraz mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA):

- **Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń** dotyczy głównie małych naczyń krwionośnych i tkanek nerek, płuc, gardła, nosa i zatok, ale także innych narządów. U pacjentów dochodzi do tworzenia małych zgrubień (ziarniniaków) w naczyniach krwionośnych i wokół nich, które są tworzone przez uszkodzenia tkanek wywołane stanem zapalnym.
- **Mikroskopowe zapalenie naczyń** atakuje mniejsze naczynia krwionośne. Często atakuje nerki, ale może również wpływać na inne narządy.

Receptor dopełniacza 5a pełni kluczową rolę w rozwoju procesu zapalnego. Lek wiąże się z tym białkiem, blokując jego działanie, a tym samym ograniczając stan zapalny naczyń krwionośnych we wspomnianych chorobach.

Lek Tavneos może być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przepisany przez lekarza.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Tavneos

Kiedy nie przyjmować leku Tavneos

- jeśli pacjent ma uczulenie na awakopan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Tavneos oraz w trakcie leczenia należy omówić to z lekarzem, jeśli u pacjenta występuje lub występowały:

- choroba wątroby, taka jak podwyższone stężenie bilirubiny całkowitej (żółtego produktu rozkładu barwnika krwi) lub zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, takich jak transaminazy;
- jakiegokolwiek zakażenie, zasinienie lub krwawienie o nieznanym przyczynie (są to dwa częste objawy uszkodzenia szpiku kostnego);
- zapalenie wątroby typu B, zapalenie wątroby typu C, zakażenie wirusem HIV lub gruźlica;
- choroba serca, taka jak zawał serca, niewydolność serca, zapalenie naczyń krwionośnych serca;
- jakiegokolwiek rodzaj raka.

Lek Tavneos nie jest zalecany u pacjentów z

- aktywną chorobą wątroby, lub
- czynnym, ciężkim zakażeniem.

Lekarz zleci wykonanie badań krwi przed leczeniem i, w razie potrzeby, w trakcie leczenia, aby sprawdzić:

- czy u pacjenta nie występują problemy z wątrobą (na podstawie pomiaru aktywności enzymów wątrobowych oraz stężenia bilirubiny całkowitej we krwi);
- czy pacjent nie jest podatny na zakażenie (na podstawie pomiaru liczby białych krwinek).

Lekarz zdecyduje, czy należy czasowo wstrzymać lub całkowicie odstawić leczenie.

Lekarz będzie obserwował pacjenta również pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia wywołanego przez *Neisseria meningitidis*. Jest to zalecane postępowanie w przypadku dorosłych pacjentów z GPA oraz MPA.

Podczas leczenia lekiem Tavneos zaleca się zapobieganie zapaleniu płuc wywołanemu przez *Pneumocystis jirovecii*.

Zaleca się wykonanie szczepień przed rozpoczęciem leczenia lekiem Tavneos lub w okresie braku aktywnej choroby (ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowego zapalenia naczyń).

Podczas leczenia lekiem Tavneos zgłaszano bolesny i ciężki obrzęk podskórny, głównie twarzy. Jeśli obrzęk obejmie gardło, może uniemożliwić pacjentowi oddychanie. Należy przerwać leczenie i zwrócić się o pilną pomoc medyczną, jeśli wystąpi obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, lub trudności w oddychaniu.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak wystarczającej liczby danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w tej grupie wiekowej.

Lek Tavneos a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu któregośkolwiek z następujących leków:

- karbamazepina, fenobarbital, fenytoina: leki stosowane w leczeniu padaczki i innych chorób
- enzalutamid, mitotan: leki stosowane w leczeniu nowotworów złośliwych
- ryfampicyna: lek stosowany w leczeniu gruźlicy lub niektórych innych zakażeń
- ziele dziurawca: lek ziołowy stosowany w leczeniu łagodnej depresji.

Jeśli nie można uniknąć krótkotrwałego stosowania któregośkolwiek z tych leków w trakcie leczenia lekiem Tavneos, lekarz może regularnie sprawdzać stan zdrowia pacjenta, aby upewnić się, że lek Tavneos działa prawidłowo.

Na działanie leku Tavneos mogą również wpływać następujące leki lub lek Tavneos może wpływać na działanie następujących leków:

- alfentanyl: lek przeciwbólowy stosowany podczas operacji z lekami znieczulającymi
- boceprewir, telaprewir: leki stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C
- bozentan: lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi w płucach oraz owrzodzeń palców rąk i nóg zwanych twardziną skóry
- klarytromycyna, telitromycyna: leki (antybiotyki) stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych
- koniwaptan: lek stosowany w leczeniu niskiego stężenia sodu we krwi
- cyklosporyna: lek stosowany w celu supresji układu odpornościowego i zapobieganiu odrzuceniu przeszczepu, leczenia ciężkich chorób skóry i ciężkiego zapalenia oczu lub stawów
- dabigatran: lek rozrzedzający krew
- dihydroergotamina, ergotamina: leki stosowane w leczeniu migreny
- fentanyl: silny lek przeciwbólowy
- indynawir, efawirenz, etrawiryna, lopinawir/rytonawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir: leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV
- itrakonazol, pozakonazol, worykonazol: leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych
- ketokonazol: lek stosowany w leczeniu objawów spowodowanych nadmierną produkcją kortyzolu w organizmie, tzw. zespołu Cushinga
- mibefradyl: lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca i nadciśnienia tętniczego
- modafinil: lek stosowany w leczeniu skrajnej skłonności do zasypiania
- nefazodon: lek stosowany w leczeniu depresji
- syrolimus, takrolimus: leki stosowane w celu supresji układu odpornościowego oraz zapobiegające odrzuceniu przeszczepu

Stosowanie leku Tavneos z jedzeniem i pićm

Podczas leczenia lekiem Tavneos należy unikać grejpfrutów i soku grejpfrutowego, ponieważ mogą one wpływać na działanie leku.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- **Ciąża**
Ten lek nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.
- **Karmienie piersią**
Nie wiadomo, czy awakopan przenika do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka. Lekarz pomoże pacjentce podjąć decyzję, czy należy przerwać leczenie lekiem Tavneos, czy też karmienie piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek Tavneos wywierał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn przez pacjenta.

Lek Tavneos zawiera makroglicerolu hydroksystearynian.

Może on powodować niestrawność i biegunkę.

3. Jak przyjmować lek Tavneos

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to **3 kapsułki rano oraz 3 kapsułki wieczorem.**

Sposób podawania

Kapsułki należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Kapsułek **nie wolno** kruszyć, żuć ani otwierać. Kapsułki należy przyjmować podczas posiłku: 3 kapsułki rano i 3 kapsułki wieczorem.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Tavneos

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku Tavneos

Należy jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę, jeśli do pory przyjęcia następnej zaplanowanej dawki zostały **więcej niż 3 godziny**, a następnie przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

Nie należy przyjmować pominiętej dawki, jeśli do pory przyjęcia następnej dawki zostały **mniej niż 3 godziny**. Kolejną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Tavneos

Należy przerwać leczenie i zwrócić się o pilną pomoc medyczną, jeśli wystąpi obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, lub trudności w oddychaniu. W żadnej innej sytuacji nie należy przerywać stosowania tego leku bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią następujące ciężkie działania niepożądane:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- badanie krwi wykazujące podwyższony poziom
 - enzymów wątrobowych (objaw problemów z wątrobą)
 - bilirubiny — żółtego produktu rozkładu barwnika krwi.

Często (mogą występować maksymalnie u 1 na 10 pacjentów)

- zapalenie płuc (objawami mogą być świszczący oddech, trudności w oddychaniu lub ból w klatce piersiowej).

Niezbyt często (mogą występować maksymalnie u 1 na 100 pacjentów)

- ciężka reakcja alergiczna powodująca obrzęk podskórny, głównie twarzy, oraz mogąca powodować trudności w oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy).

Inne działania niepożądane mogą wystąpić z następującymi częstościami:

Bardzo często

- zakażenie górnych dróg oddechowych
- zapalenie oraz ból nosa i gardła
- ból głowy
- mdłości (nudności)
- biegunka
- wymioty
- zmniejszenie liczby białych krwinek widoczne w badaniach krwi.

Często

- zapalenie wewnętrznej wyściółki nosa powodujące kichanie, swędzenie, katar i zatkany nos
- zakażenia dróg moczowych
- zapalenie zatok przynosowych lub oskrzeli
- zapalenie wyściółki żołądka i jelit
- zakażenie dolnych dróg oddechowych
- zapalenie tkanki łącznej
- półpasiec
- grypa
- zakażenie drożdżakowe (grzybicze) jamy ustnej lub opryszczka wargowa
- zakażenie ucha środkowego
- zmniejszenie liczby białych krwinek nazywanych neutrofilami (objawami mogą być zakażenia, gorączka lub bolesne przełykanie)
- ból w nadbrzuszu
- zwiększenie aktywności enzymu, fosfokinazy kreatynowej, we krwi (objawami mogą być ból w klatce piersiowej, uczucie dezorientacji, ból mięśni, nagłe osłabienie lub drętwienie ciała).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tavneos

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku lub butelce po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tavneos

- Substancją czynną leku jest awakopan.
Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg awakopanu.
- Pozostałe składniki to:
 - makrogloglicerolu hydroksystearynian
 - makrogol (4000)
 - żelatyna
 - polisorbat 80
 - żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czarny (E172)
 - tytanu dwutlenek (E171)
 - szelak
 - potasu wodorotlenek.

Jak wygląda lek Tavneos i co zawiera opakowanie

Tavneos kapsułki twarde składają się z żółtego korpusu i jasnopomarańczowego wieczka z czarnym napisem „CCX168”.

Kapsułki mają długość 22 mm i średnicę 8 mm.

Kapsułki pakowane są w plastikowe butelki z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci.

Lek Tavneos jest dostępny w

- opakowaniach zawierających 30 kapsułek twardych lub
- opakowaniach zawierających 180 kapsułek twardych lub
- opakowaniach zbiorczych zawierających 540 kapsułek twardych (3 opakowania jednostkowe po 180 kapsułek twardych).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego.

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się również pod adresem:
<http://www.tavneos-patient.eu>.