

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Tavneos 10 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg avakopanu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 245 mg makrogolglycerol hydroxystearátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Kapsuly so žltým telom a svetlooranžovým uzáverom s potlačou „CCX168“ čiernym atramentom. Jedna kapsula má dĺžku 22 mm a priemer 8 mm (veľkosť 0).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tavneos je v kombinácii s rituximabovým alebo cyklofosfamidovým režimom indikovaný na liečbu dospelých pacientov so závažnou, aktívnou granulomatózou s polyangiitídou (GPA) alebo mikroskopickou polyangiitídou (MPA) (pozri časť 4.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu majú začať a monitorovať zdravotnícki pracovníci so skúsenosťami v diagnostike a liečbe GPA alebo MPA (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 30 mg Tavneosu (3 tvrdé kapsuly každá s obsahom 10 mg), ktorá sa užíva perorálne dvakrát denne, ráno a večer s jedlom.

Tavneos sa má podávať v kombinácii s rituximabom alebo cyklofosfamidom v nasledovnom režime:

- intravenózne (i.v.) podávané dávky rituximabu počas 4 týždňov alebo
- intravenózne alebo perorálne podávaný cyklofosfamid počas 13 alebo 14 týždňov, s následným perorálnym podávaním azatioprínu alebo mofetil-mykofenolátu a
- glukokortikoidy, ako je klinicky indikované.

Informácie týkajúce sa dávok, súbežného podávania glukokortikoidov a údaje o účinnosti a bezpečnosti uvedených kombinácií nájdete v častiach 4.8 a 5.1.

Údaje z klinickej štúdie sú obmedzené na 52 týždňov expozície, po ktorých nasledovalo 8 týždňov pozorovania.

Vynechanie dávky

Ak pacient vynechá dávku, má vynechanú dávku užiť čo najskôr, pokiaľ do ďalšej plánovanej dávky nezostáva menej ako tri hodiny. Ak do ďalšej dávky zostáva menej ako tri hodiny, vynechaná dávka sa nemá užiť.

Manažment dávkovania

Liečba musí byť klinicky prehodnotená a dočasne zastavená v prípade, ak:

- hladina alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST) je viac ako 3-násobne vyššia ako horná hranica referenčného rozpätia (upper limit of normal, ULN).

Liečba musí byť dočasne zastavená, ak:

- je hladina ALT alebo AST vyššia ako $5 \times \text{ULN}$,
- sa u pacienta vyvinie leukopénia (počet leukocytov $< 2 \times 10^9/\text{l}$), neutropénia (neutrofily $< 1 \times 10^9/\text{l}$) alebo lymfopénia (lymfocyty $< 0,2 \times 10^9/\text{l}$),
- u pacienta vypukne aktívna, závažná infekcia (ktorá si, napríklad, vyžaduje hospitalizáciu alebo predĺženie hospitalizácie).

V liečbe je možné pokračovať:

- po normalizácii hodnôt a na základe individuálneho posúdenia pomeru prínosu a rizika.

Ak sa liečba obnoví, je potrebné pozorne sledovať hodnoty pečenej transamináz a celkového bilirubínu.

Trvalé ukončenie liečby sa musí zvažovať, ak:

- je hladina ALT alebo AST $> 8 \times \text{ULN}$,
- je hladina ALT alebo AST $> 5 \times \text{ULN}$ dlhšie než 2 týždne,
- je hladina ALT alebo AST $> 3 \times \text{ULN}$ a hladina celkového bilirubínu $> 2 \times \text{ULN}$ alebo medzinárodný normalizovaný pomer (INR) $> 1,5$,
- je hladina ALT alebo AST $> 3 \times \text{ULN}$ s prejavmi únavy, nevoľnosti, vracania, bolesti alebo citlivosti v pravom hornom kvadrante, horúčky, vyrážky a/alebo eozinofílie ($> 5 \%$),
- stanovila sa súvislosť medzi avakopanom a dysfunkciou pečene.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Avakopan sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pughova trieda C), a preto sa jeho použitie v týchto populáciách pacientov neodporúča.

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky na základe funkcie obličiek nie je potrebná (pozri časť 5.2).

Avakopan sa neskúmal u pacientov s vaskulitídou spojenou s antineutrofilnými cytoplazmatickými protilátkami (ANCA) s hodnotou odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (estimated glomerular filtration rate, eGFR) nižšou ako $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, ktorí sú na dialýze, potrebujú dialýzu alebo výmenu plazmy.

Závažné ochorenie, ktoré sa prejavuje ako alveolárne krvácanie

Avakopan sa neskúmal u pacientov so závažným ochorením, ktoré sa prejavuje ako alveolárne krvácanie.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť avakopanu u dospievajúcich (vo veku od 12 do 17 rokov) neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8 a 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie. Bezpečnosť a účinnosť avakopanu neboli stanovené u detí mladších ako 12 rokov. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tento liek je na perorálne použitie.

Tvrdé kapsuly sa majú užívať s jedlom a prehĺtať vcelku a zapíjajú sa vodou. Nesmú sa drviť, žuvať ani otvárať.

Pacienti liečení avakopanom sa majú vyhýbať konzumácii grapefruitu a grapefruitovej šťavy (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hepatotoxicita

U pacientov užívajúcich avakopan v kombinácii s cyklofosfamidom (s následným podávaním azatioprínu alebo mykofenolátu) alebo rituximabom, a trimetoprímom a sulfametoxazolom sa pozorovali závažné nežiaduce reakcie zvýšených hladín pečeňových transamináz so zvýšenou celkovou hladinou bilirubínu. Po uvedení lieku na trh bolo hlásené poškodenie pečene vyvolané liekom a syndróm miznúcich žľčovodov (VBDS) vrátane prípadov s fatálnym koncom (pozri časť 4.8).

Pred začatím liečby sa musia zistiť hodnoty pečeňových transamináz a celkového bilirubínu.

Avakopanu je potrebné sa vyhnúť u pacientov s prejavmi ochorenia pečene, ako je zvýšená hladina ASL, ALT, alkalickéj fosfatázy (ALP) alebo celkový bilirubín je > 3 -násobok hodnoty ULN.

Pacientov je potrebné sledovať vzhľadom na hladiny pečeňových transamináz a celkového bilirubínu aspoň každé 4 týždne od začiatku liečby po dobu prvých 6 mesiacov liečby a následne tak, ako je to klinicky indikované (pozri časť 4.2).

Krv a imunitný systém

Pred začatím liečby je potrebné zistiť počet bielych krviniek (white blood cell, WBC) a sledovať pacienta, ako je to klinicky indikované, a ako súčasť rutínnej kontroly jeho zdravotného stavu (pozri časť 4.2).

Liečba avakopanom sa nesmie začať, ak je počet bielych krviniek $< 3,5 \times 10^9/l$, počet neutrofilov $< 1,5 \times 10^9/l$ alebo počet lymfocytov $< 0,5 \times 10^9/l$.

Pacientov, ktorým sa podáva avakopan, je potrebné poučiť, aby okamžite nahlásili akúkoľvek infekciu, neočakávané podliatiny, krvácanie alebo iné prejavy zlyhania kostnej drene.

Závažné infekcie

U pacientov užívajúcich kombinácie látok na liečbu GPA alebo MPA vrátane avakopan v kombinácii s rituximabom alebo cyklofosfamidom, sa hlásili závažné infekcie (pozri časť 4.8).

Pacientov je potrebné vyšetriť, či nemajú niektorú zo závažných infekcií.

Avakopan sa neskúmal u pacientov s infekciami vírusom hepatitídy B, hepatitídy C alebo ľudským imunodeficientným vírusom (human immunodeficiency virus, HIV). Pred liečbou a počas liečby musia pacienti informovať svojho lekára, ak im diagnostikovali infekciu tuberkulózy, hepatitídy B, hepatitídy C alebo HIV. Pri liečbe pacientov s tuberkulózou, infekciou vírusom hepatitídy B, hepatitídy C alebo HIV v anamnéze postupuje opatrne.

Avakopan neznižuje tvorbu komplexu atakujúceho membrány (C5b-9) ani komplexu terminálneho komplementu (terminal complement complex, TCC). V klinickom programe s avakopanom neboli zistené žiadne prípady infekcie baktériou *Neisseria meningitidis*. Sledujte pacientov liečených na vaskulitídu súvisiacu s ANCA v súlade so štandardným postupom, či nevykazujú klinické prejavy a symptómy infekcie spôsobenej baktériou *Neisseria*.

Profylaxia pneumónie spôsobenej *Pneumocystis jirovecii*

Profylaxia pneumónie spôsobenej baktériou *Pneumocystis jirovecii* sa odporúča u dospelých pacientov s GPA alebo MPA počas liečby avakopanom v súlade s miestnymi usmerneniami pre klinickú prax.

Imunizácia

Bezpečnosť imunizácie živými vakcínami po liečbe avakopanom sa neskúmala.

Vakcináciu podľa možnosti vykonajte pred začatím liečby avakopanom alebo počas pokojovej fázy ochorenia.

Angioedém

U pacientov užívajúcich avakopan sa hlásil angioedém (pozri časť 4.8).

Pacienti musia informovať svojho lekára, ak sa u nich prejavia akékoľvek symptómy, ako je opuch tváre, pier alebo jazyka, zvieranie v hrdle alebo ťažkosti s dýchaním.

V prípade angioedému sa musí liečba avakopanom ukončiť.

Interakcia so silnými induktormi CYP3A4

Vyhnite sa používaniu silných induktorov enzýmov CYP3A4 (napr. karbamazepínu, enzalutamidu, mitotanu, fenobarbitalu, fenytoínu, rifampicínu a ľubovníka bodkovaného) s avakopanom (pozri časť 4.5).

Pacienti, u ktorých sa predpokladá dlhodobé podávanie týchto liečiv, sa nemajú liečiť avakopanom. Ak sa u pacienta, ktorý už užíva avakopan, nie je možné vyhnúť ich krátkodobému súbežnému podávaniu, pacienta je potrebné pozorne sledovať z hľadiska recidívy aktivity ochorenia.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

U pacientov s GPA alebo MPA existuje riziko porúch srdca a srdcovej činnosti, ako je infarkt myokardu, zlyhanie srdca a zápal srdcových ciev.

U pacientov liečených avakopanom sa hlásili závažné nežiaduce udalosti (Serious adverse events, SAE) súvisiace s poruchami srdca a srdcovej činnosti. V prípade liečebného režimu založeného na kombinácii s cyklofosfamidom, po ktorom sa podáva azatioprín, môže vzniknúť vyššie riziko porúch srdca a srdcovej činnosti v porovnaní s režimom založeným na kombinácii s rituximabom.

Malignita

Imunomodulačné lieky môžu zvýšiť riziko malignít. Momentálne sú k dispozícii len obmedzené klinické údaje (pozri časť 5.1).

Obsah makrogolglycerol hydroxystearátu

Tento liek obsahuje makrogolglycerol hydroxystearát, ktorý môže spôsobovať žalúdočné ťažkosti a hnačku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Avakopan je substrátom enzýmu CYP3A4. Súbežné podávanie induktorov alebo inhibítorov tohto enzýmu môže ovplyvniť farmakokinetiku avakopanu.

Účinok silných induktorov CYP3A4 na avakopan

Súbežné podávanie avakopanu s rifampicínom, silným induktorom enzýmu CYP3A4, viedlo k zníženiu plochy pod krivkou koncentrácie a času (area-under-the-concentration time, AUC) a hodnoty maximálnej koncentrácie avakopanu v plazme (C_{max}) približne o 93 % a 79 %, v uvedenom poradí. Vzhľadom na to, že táto interakcia môže viesť k strate účinnosti avakopanu, je potrebné sa vyhnúť používaniu silných induktorov enzýmu CYP3A4 (napr. karbamazepínu, enzalutamidu, mitotanu, fenobarbitalu, fenytoínu, rifampicínu a ľubovníka bodkovaného) s avakopanom (pozri časť 4.4). Pacienti, u ktorých sa predpokladá potreba dlhodobého podávania týchto liekov, sa nemajú liečiť avakopanom. Ak nie je možné vyhnúť sa krátkodobému súbežnému podávaniu u pacienta, ktorý už užíva avakopan, pacienta je potrebné pozorne sledovať z hľadiska recidívy aktivity ochorenia.

Účinok stredne silných induktorov CYP3A4 na avakopan

Ak sú stredne silné induktory CYP3A4 (napr. bosentan, efavirenz, etravirin a modafinil) predpísané ako lieky súbežne podávané s avakopanom, je potrebné postupovať opatrne a starostlivo zhodnotiť pomer prínosov a rizík avakopanu.

Účinok silných inhibítorov CYP3A4 na avakopan

Súbežné podávanie avakopanu s itraconazolom, silným inhibítorom enzýmu CYP3A4, viedlo k približne 2,2-násobnému a 1,9-násobnému zvýšeniu AUC a C_{max} avakopanu, v uvedenom poradí. Preto je u pacientov liečených avakopanom potrebné postupovať opatrne pri užívaní silných inhibítorov enzýmu CYP3A4 (napr. bocepreviru, klaritromycínu, konivaptanu, indinaviru, itraconazolu, ketokonazolu, lopinaviru/ritonaviru, mibefradilu, nefazodónu, nelfinaviru, posakonazolu, ritonaviru, sachinaviru, telapreviru, telitromycínu a vorikonazolu). U pacientov je potrebné sledovať potenciálne zvýšenie vedľajších účinkov v dôsledku zvýšenej expozície avakopanu.

Grapefruit a grapefruitová šťava môžu spôsobiť zvýšenie koncentrácie avakopanu. Pacienti liečení avakopanom sa preto majú vyhýbať konzumácii grapefruitu a grapefruitovej šťavy.

Účinok avakopanu na iné lieky

Avakopan je stredne silným inhibítorom enzýmu CYP3A4 *in vivo* a môže spôsobiť zvýšenie expozície súbežne podávaných liekov v plazme, ktoré sú substrátmi CYP3A4 (napr. alfentanil, cyklosporín, dihydroergotamín, ergotamín, fentanyl, sirolimus a takrolimus). Pacientov je potrebné liečiť v súlade so súhrnom charakteristických vlastností súbežne podávaných liekov. Môže byť potrebné zníženie dávky alebo monitorovanie nežiaducich udalostí.

V klinickej štúdii zvýšilo súbežné podávanie avakopanu so simvastatínom, citlivým substrátom CYP3A4, celkovú systémovú expozíciu (AUC) simvastatínu 3,5-násobne a C_{max} 3,2-násobne. Pozrite si súhrn charakteristických vlastností lieku pre simvastatín, kde nájdete vhodné úpravy dávky.

Vplyv makrogolglycerol hydroxystearátu na citlivé substráty P-glykooproteínu (P-gp)

Nemožno vylúčiť klinicky závažný vplyv pomocnej látky makrogolglycerol hydroxystearátu na citlivé substráty P-gp s relatívne nízkou úrovňou biologickej dostupnosti (napr. dabigatran-etexilát). U pacientov liečených avakopanom je potrebné postupovať opatrne pri užívaní substrátov P-gp s nízkou biologickou dostupnosťou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití avakopanu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Avakopan sa neodporúča počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Prítomnosť avakopanu v materskom mlieku zvierat počas laktácie sa nemerala. Avakopan sa však zistil v plazme potomstva dojčiacich zvierat bez toho, aby vykazoval zjavné účinky na potomstvo (pozri časť 5.3).

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu avakopanom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve avakopanu na fertilitu u ľudí. Údaje získané zo štúdií na zvieratách nepoukazujú na žiadne poškodenie fertility u mužov ani žien (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tavneos nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami sú nevoľnosť (23,5 %), bolesť hlavy (20,5 %), zníženie počtu bielych krviniek (18,7 %), infekcia horných dýchacích ciest (14,5 %), hnačka (15,1 %), vracanie (15,1 %) a zápal nosohltanu (15,1 %).

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie sú abnormality funkcie pečene (5,4 %) a zápal pľúc (4,8 %).

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie pozorované v pivotnej štúdii fázy 3 a po uvedení lieku na trh u pacientov s vaskulitídou spojenou s ANCA liečených avakopanom sú uvedené v Tabuľke 1 podľa triedy orgánového systému (system organ class, SOC) a frekvencie výskytu.

Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a neznáme (z dostupných údajov nie je možné odhadnúť frekvenciu). V každej skupine frekvencie sú nežiaduce účinky zoradené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systému	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Neznáme
Infekcie a nákazy	Infekcia horných dýchacích ciest Zápal nosohltana	Zápal pľúc Rinitída Infekcia močového traktu Zápal prínosových dutín Bronchitída Gastroenteritída Infekcia dolných dýchacích ciest Celulitída Herpes zoster Chríпка Orálna kandidóza Orálny herpes Zápal stredného ucha		
Poruchy krvi a lymfatického systému		Neutropénia ¹		
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy			
Poruchy gastrointestinálneho traktu ¹	Nevôľnosť Hnačka Vracanie	Bolesť v hornej časti brucha		
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšené hodnoty testov funkcie pečene ^{1,2}			Poškodenie pečene vyvolané liekom ¹ Syndróm miznúcich žlčovodov ¹
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Angioedém ¹	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Znížený počet bielych krviniek ³	Zvýšená hladina kreatinínu fosfokinázy v krvi ¹		

1 Pozri časť „Opis vybraných nežiaducich reakcií“.

2 Zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina celkového bilirubínu v krvi, neobvyklá funkcia pečene, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy, zvýšená hladina pečenevých enzýmov, zvýšená hladina transamináz.

3 Vráťane leukopénie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hepatotoxicita

V pivotnej štúdii fázy 3, v ktorej dostávalo dávky 330 pacientov, sa u 13,3 % pacientov v skupine s avakopanom a u 11,6 % pacientov v skupine s prednizónom prejavila nežiaduca reakcia zvýšených hodnôt testov funkcie pečene (LFT).

Zvýšené hodnoty testov funkcie pečene (LFT) sa hlásili v štúdii fázy 3 v skupine s avakopanom a zahŕňali hepatitídu (1,2 %), cholestatickú hepatitídu (0,6 %), pričom jeden pacient uvádzal ako diagnózu hepatitídu aj cholestatickú hepatitídu; hepatocelulárne poškodenie (0,6 %) u jedného pacienta, ktorému diagnostikovali asymptomatickú hepatitídu, cytolýzu a anikterickú cholestázu bez hepatocelulárnej nedostatočnosti.

V pivotnej štúdii fázy 3 sa nežiaduce udalosti porúch pečene a žlčových ciest vyskytovali častejšie u pacientov liečených v režime, ktorý bol založený na kombinácii s cyklofosfamidom s následným podávaním azatioprínu (10,2 %) v porovnaní s tými, ktorí sa liečili v režime založenom na kombinácii s rituximabom (3,7 %).

Liečba skúšaným liekom bola pozastavená alebo natrvalo prerušená z dôvodu zvýšených hodnôt LFT u 5,4 % pacientov v skupine s avakopanom a u 3,0 % pacientov v skupine s prednizónom. Závažné nežiaduce reakcie prejavujúce sa zvýšenými hodnotami LFT sa hlásili u 5,4 % pacientov v skupine s avakopanom a u 3,7 % pacientov v skupine s prednizónom. Všetky závažné udalosti porúch funkcie pečene sa vyriešili buď vysadením avakopanu, alebo iných potenciálne hepatotoxických liekov vrátane trimetoprímu a sulfametoxazolu.

Po uvedení lieku na trh bolo hlásené poškodenie pečene vyvolané liekom a syndróm miznúcich žlčovodov (VBDS) (pozri časť 4.4).

Neutropénia

V pivotnej štúdii fázy 3 sa neutropénia hlásila u 4 pacientov (2,4 %) liečených v každej liečenej skupine.

Jeden prípad agranulocytózy sa hlásil v každej skupine, v skupine s prednizónom aj v skupine s avakopanom.

U pacienta v skupine s avakopanom sa pri biopsii kostnej drene zaznamenala centrálna neutropénia, ktorá spontánne odznela bez ďalšej liečby.

Zvýšená hladina kreatíninfosfokinázy

V pivotnej štúdii fázy 3 sa u 6 (3,6 %) pacientov v skupine s avakopanom a 1 pacienta (0,6 %) v skupine s prednizónom prejavili nežiaduce reakcie spojené so zvýšenou hladinou kreatíninfosfokinázy (creatine phosphokinase, CPK).

Precitlivenosť zahŕňajúca angioedém

V pivotnej štúdii fázy 3 sa u 2 (1,2 %) pacientov v skupine s avakopanom ako nežiaduca reakcia prejavil angioedém. Jeden pacient bol kvôli tejto udalosti hospitalizovaný. Liečba avakopanom bola pozastavená a obe udalosti odzneli bez následkov. U jedného pacienta sa liečba avakopanom obnovila a výskyt angioedému sa neopakoval.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

V pivotnej štúdii fázy 3 sa u 74,6 % pacientov liečených avakopanom v režime založenom na kombinácii s cyklofosfamidom s následným podávaním azatioprínu prejavili ako nežiaduce reakcie poruchy gastrointestinálneho traktu v porovnaní s tými, ktorí sa liečili v režime založenom na kombinácii s rituximabom (53,3 %).

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

V štúdií fázy 3 boli sledovaní celkovo 3 dospievajúci, jeden v skupine s prednisónom a dvaja v skupine s avakopanom. Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa detí mladších ako 12 rokov (pozri časť 5.1).

Starší pacienti

Bezpečnostný profil v klinických štúdiách bol podobný medzi pacientmi vo veku ≥ 65 rokov a dospelými pacientmi vo veku < 65 rokov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Avakopan sa skúmal u zdravých účastníkov pri maximálnej celkovej dennej dávke 200 mg (podávanej ako 100 mg dvakrát denne) počas 7 dní bez dôkazu toxických príznakov obmedzujúcich dávku.

V prípade

predávkovania sa odporúča sledovanie pacienta z hľadiska akýchkoľvek prejavov a nežiaducich účinkov a poskytnutie vhodnej symptomatickej liečby a podpornej starostlivosti.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory komplementu, ATC kód: L04AJ05

Mechanizmus účinku

Avakopan je selektívny antagonist receptoru ľudského komplementu 5a (C5aR1 alebo CD88) a kompetitívne inhibuje interakciu medzi C5aR1 a anafylatoxínom C5a.

Špecifická a selektívna blokáda C5aR1 avakopanom znižuje prozápalové účinky C5a zahŕňajúce aktiváciu, migráciu neutrofilov a adhérenciu k miestam zápalu malých krvných ciev, retrakciu vaskulárnych endoteliálnych buniek a permeabilitu.

Farmakodynamické účinky

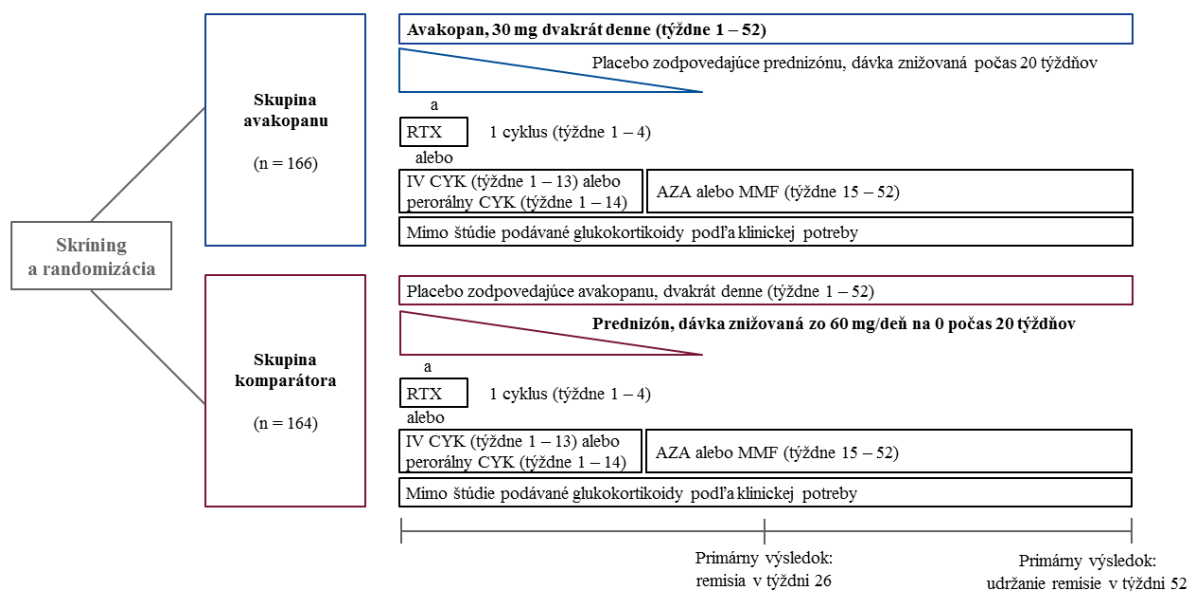
Avakopan blokuje upreguláciu CD11b (integrín alfa M) indukovanú C5a na neutrofiloch odobratých ľuďom, ktorým sa podával avakopan. CD11b uľahčuje príľnavosť neutrofilov k povrchom vaskulárneho endotelu, čo je jedným z krokov v procese ochorenia vaskulitídy.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Celkovo 330 pacientov vo veku 13 rokov alebo starších s granulomatózou s polyangiitídou (GPA) (54,8 %) alebo mikroskopickou polyangiitídou (MPA) (45,2 %) bolo liečených v aktívnej porovnávacej randomizovanej, dvojito zaslepenej, dvojito placebom kontrolovanej, multicentrickej pivotnej štúdií ADVOCATE fázy 3 počas 52 týždňov.

Dizajn štúdie ADVOCATE je zobrazený na obrázku 1.

Obrázok 1 Dizajn štúdie ADVOCATE



AZA = azatioprín, CYK = cyklofosfamid, IV = intravenózne, MMF = metofil-mykofenolát, RTX = rituximab

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 do niektorej z dvoch skupín:

- Skupina s avakopanom (N = 166) pacienti dostávali 30 mg avakopanu dvakrát denne počas 52 týždňov s postupným znižovaním dávkovacieho režimu placebo zodpovedajúceho prednizónu počas 20 týždňov,
- Skupina s komparátorom (N = 164): pacienti dostávali placebo zodpovedajúce avakopanu dvakrát denne počas 52 týždňov plus prednizón (postupne znižovaný zo 60 mg/deň na 0 počas 20 týždňov).

Všetci pacienti v oboch skupinách dostávali štandardné imunosupresívne režimy zahŕňajúce buď:

- rituximab podávaný intravenózne v dávke 375 mg/m² počas 4 týždňov, alebo
- intravenózne cyklofosfamid podávaný počas 13 týždňov (15 mg/kg až 1,2 g každé 2 až 3 týždne) a potom od 15. týždňa začali užívať perorálne azatioprín v dávke 1 mg/kg denne, s titráciou do 2 mg/kg denne (namiesto azatioprínu bol povolený mykofenolátmetofil, 2 g denne). Ak nebol mykofenolátmetofil tolerovaný alebo bol nedostupný, bolo možné podávať mykofenolát sodný s gastrorezistentným obalom v cieľovej dávke 1 440 mg/deň), alebo
- perorálny cyklofosfamid podávaný počas 14 týždňov (2 mg/kg denne), s následným podávaním perorálneho azatioprínu alebo mykofenolátmetofilu/mykofenolátu sodného so začiatkom od 15. týždňa (rovnaký dávkovací režim ako v prípade intravenózneho cyklofosfamidu).

Pri prvej infúzii rituximabu sa podalo 100 mg metylprednizolónu alebo jeho ekvivalentu ešte pred podaním infúzie rituximabu. Pre druhú, tretiu a štvrtú infúziu rituximabu bola povolená premedikácia glukokortikoidmi.

Povolené je zníženie alebo úprava dávky cyklofosfamidu, azatioprínu a mykofenolátu s cieľom vyhovieť štandardným prístupom na maximalizáciu bezpečnosti týchto liekov.

Ako súčasť štúdie sa použila nasledovná schéma postupného znižovania dávky glukokortikoidov (Tabuľka 2).

Tabuľka 2: Schéma postupného znižovania dávky glukokortikoidov – dávka prednizónu (mg denne)

Deň štúdie	Avakopan	Komparátor	
		≥ 55 kg	< 55 kg
1. až 7.	0	60	45
8. až 14.	0	45	45
15. až 21.	0	30	30
22. až 42.	0	25	25
43. až 56.	0	20	20
57. až 70.	0	15	15
71. až 98.	0	10	10
99. až 140.	0	5	5
≥ 141.	0	0	0

Podávanie iných glukokortikoidov mimo štúdie, ak sa nevyskytla podmienka výslovne si vyžadujúca použitie glukokortikoidov (ako je nedostatočnosť nadobličiek), sa muselo počas štúdie čo najviac obmedziť. U pacientov, u ktorých došlo počas štúdie k zhoršeniu alebo návratu vaskulitídy sporej s ANCA, však bolo možné podávať glukokortikoidy v obmedzenom režime.

Aby sa dosiahla rovnováha v oboch liečených skupinách, pacienti boli pri randomizácii stratifikovaní na základe 3 faktorov:

- novodiagnostikovaná alebo recidivujúca vaskulitída spojená s ANCA,
- vaskulitída spojená s ANCA s pozitivitou na proteinázu 3 (PR3) alebo myeloperoxidázu (MPO),
- pacienti, ktorým sa podával buď intravenózne rituximab, intravenózne cyklofosfamid alebo perorálny cyklofosfamid.

Obe liečené skupiny boli vyvážené z hľadiska základných demografie a charakteristiky ochorenia pacientov (tabuľka 3).

Tabuľka 3: Vybrané základné charakteristiky v pivotnej štúdii ADVOCATE fázy 3 (populácia s liečeným zámerom)

Demografická charakteristika	Avakopan (N = 166)	Komparátor (N = 164)
Vek pri skríningu		
Priemer (SD), v rokoch	61 (14,6)	61 (14,5)
Rozsah, v rokoch	13 – 83	15 – 88
Stav vaskulitídy spojenej s ANCA, n (%)		
Novodiagnostikované ochorenie	115 (69,3)	114 (69,5)
Recidivujúce ochorenie	51 (30,7)	50 (30,5)
ANCA pozitivita, n (%)		
PR3	72 (43,4)	70 (42,7)
MPO	94 (56,6)	94 (57,3)
Typ vaskulitídy spojenej s ANCA, n (%)		
Granulomatóza s polyangiitídou (GPA)	91 (54,8)	90 (54,9)
Mikroskopická polyangiitída (MPA)	75 (45,2)	74 (45,1)
BVAS skóre		
Priemer (SD)	16,3 (5,87)	16,2 (5,69)
eGFR		
Priemer (SD), ml/min/1,73 m ²	50,7 (30,96)	52,9 (32,67)
Predchádzajúce užívanie glukokortikoidov (počas skríningu)		
n (%)	125 (75,3)	135 (82,3)
Priemer (SD), dávka ekvivalentná prednizónu (mg)	907 (1 145,9)	978 (1 157,5)

ANCA = antineutrofilné cytoplazmatické autoprotilátky; BVAS = birminghamské skóre aktivity vaskulitídy; MPO = myeloperoxidáza; PR3 = proteináza 3, SD = štandardná odchýlka

Cieľom tejto štúdie bolo zistiť, či avakopan umožňuje poskytnutie účinnej liečby pacientom s vaskulitídou spojenou s ANCA pri súbežnom znížení používania glukokortikoidov bez ohrozenia bezpečnosti alebo účinnosti.

Primárnym cieľom bolo vyhodnotiť účinnosť vyššie uvedených liečebných režimov na indukciu a udržanie remisie u pacientov s vaskulitídou spojenou s ANCA na základe nasledovných dvoch primárnych koncových ukazovateľov:

- podiel pacientov v remisii ochorenia definovanej dosiahnutím birminghamského skóre aktivity vaskulitídy (BVAS) 0 neužívajúcich glukokortikoidy na liečbu vaskulitídy spojenej s ANCA do 4 týždňov pred 26. týždňom,
- podiel pacientov v trvalej remisii definovanej ako remisia v 26. týždni bez recidívy do 52. týždňa a skóre BVAS 0 neužívajúcich glukokortikoidy na liečbu vaskulitídy spojenej s ANCA do 4 týždňov pred 52. týždňom.

Dva primárne koncové ukazovatele sa postupne podrobili testu neinferiority a superiority použitím postupu „gatekeeping“, aby sa chybovosť typu I udržala na hodnote 0,05.

Výsledky z tejto štúdie sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Remisia v 26. týždni a trvalá remisia v 52. týždni v pivotnej štúdii ADVOCATE fázy 3 (populácia s liečebným zámerom)

	Avakopan N = 166 n (%)	Komparátor N = 164 n (%)	Odhad rozdielu v liečbe v %^a
Remisia v 26. týždni	120 (72,3)	115 (70,1)	3,4
95 % CI	64,8; 78,9	62,5; 77,0	-6,0; 12,8
Trvalá remisia v 52. týždni	109 (65,7)	90 (54,9)	12,5 ^b
95 % CI	57,9; 72,8	46,9; 62,6	2,6; 22,3

CI = interval spoľahlivosti

^a Obojstranný 95 % CI sa vypočíta úpravou zohľadňujúcou stratifikačné faktory randomizácie.

^b p-hodnota superiority = 0,013 (2-stranná)

Pozorovaná účinnosť bola konzistentná vo všetkých relevantných podskupinách, t. j. v skupine s novodiagnostikovaným aj recidivujúcim ochorením, prítomným PR3 a MPO ANCA, GPA a MPA, u mužov a žien. Výsledky účinnosti pri základnej liečbe sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Remisia v 26. týždni a trvalá remisia v 52. týždni v pivotnej štúdii ADVOCATE fázy 3 pri základnej liečbe (populácia s liečebným zámerom)

	Avakopan n/N (%)	Komparátor n/N (%)	Rozdiel v %, 95 % CI^a
Remisia v 26. týždni			
Pacienti dostávajúci intravenózne rituximab	83/107 (77,6)	81/107 (75,7)	1,9 (-9,5; 13,2)
Pacienti dostávajúci intravenózne alebo perorálne cyklofosfamid	37/59 (62,7)	34/57 (59,6)	3,1 (-14,7; 20,8)
Trvalá remisia v 52. týždni			
Pacienti dostávajúci intravenózne rituximab	76/107 (71,0)	60/107 (56,1)	15,0 (2,2; 27,7)
Pacienti dostávajúci intravenózne alebo perorálne cyklofosfamid	33/59 (55,9)	30/57 (52,6)	3,3 (-14,8; 21,4)

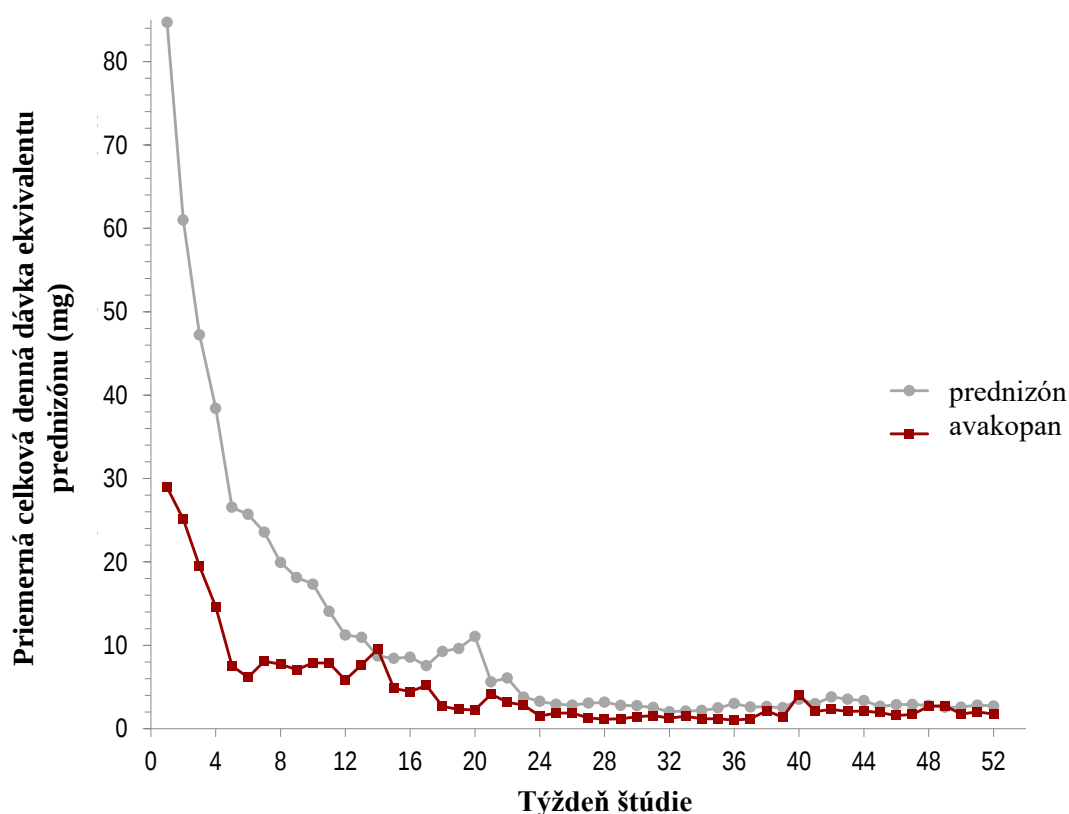
^a Obojstranný 95 % interval spoľahlivosti (CI) sa vypočíta pre rozdiel v pomeroch (avakopan mínus komparátor) pomocou Waldovej metódy.

Toxicita glukokortikoidov

V kľúčovej štúdii ADVOCATE fázy 3 bola priemerná celková kumulatívna dávka ekvivalentná prednizónu od 1. dňa do konca liečby približne 2,3-násobne vyššia v skupine s komparátorom v porovnaní so skupinou s avakopanom (3 846,9 mg oproti 1 675,5 mg).

Od začiatku do 26. týždňa dostalo 86,1 % pacientov užívajúcich avakopan glukokortikoidy podávané mimo štúdie. V skupine s komparátorom bolo použitie glukokortikoidov väčšinou z dôvodu protokolom definovanému priebehu liečby prednizónom.

Obrázok 2: Celková priemerná denná dávka glukokortikoidov ekvivalentných prednizónu (v mg) na pacienta podľa týždňa štúdie podľa skupiny liečby štúdie ADVOCATE (populácia so snahou liečiť (Intent-to-Treat, ITT))



Index toxicity glukokortikoidov (Glucocorticoid Toxicity Index, GTI) sa používa na hodnotenie úmrtnosti a zahŕňa merania hodnôt indexu telesnej hmotnosti, tolerancie glukózy, lipidov, steroidnej myopatie, kožnej toxicity, neuropsychiatrickej toxicity a infekcie. Vyšší index GTI indikuje vyššiu toxicitu glukokortikoidov.

Súčasťou indexu GTI je Kumulatívne skóre zhoršenia (Cumulative Worsening Score, CWS), ktoré zaznamenáva kumulatívnu toxicitu v priebehu času, a Agregované skóre zlepšenia (Aggregate Improvement Score, AIS), ktoré zaznamenáva zlepšenie aj zhoršenie toxicity v čase.

Dva indexy GTI (CWS a AIS) skupiny s avakopanom v porovnaní so skupinou s komparátorom sú zhrnuté v tabuľke 6. Hodnoty GTI boli sekundárnymi koncovými ukazovateľmi v štúdiu a neboli kontrolované ohľadom multiplicity.

Tabuľka 6: Výsledky indexu toxicity glukokortikoidov v pivotnej štúdii ADVOCATE fázy 3 (populácia s liečebným zámerom)

	Avakopan N = 166	Komparátor N = 164	Rozdiel medzi skupinami, 95 % CI
Kumulatívne skóre zhoršenia (CWS)			
13. týždeň (priemer najmenších štvorcov)	25,7	36,6	-11,0 (-19,7; -2,2)
26. týždeň (priemer najmenších štvorcov)	39,7	56,6	-16,8 (-25,6; -8,0)
Agregované skóre zlepšenia (AIS)			
13. týždeň (priemer najmenších štvorcov)	9,9	23,2	-13,3 (-22,2; -4,4)
26. týždeň (priemer najmenších štvorcov)	11,2	23,4	-12,1 (-21,1; -3,2)

Pediatrická populácia

V pivotalnej štúdii ADVOCATE fázy 3 sa celkovo sledovali 3 dospelí, z toho dvaja v skupine s avakopanom a jeden v skupine s komparátorom. Jeden dospelý pacient v skupine s avakopanom prerušil liečbu z dôvodu zhoršenia renálnej vaskulitídy. Druhý dospelý pacient, ktorý dostával avakopan, dokončil liečbu, dosiahol remisiu v 26. týždni aj trvalú remisiu v 52. týždni. Dospelá pacientka v skupine s komparátorom prerušila liečbu z dôvodu nedodržania antikoncepcie.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s avakopanom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe vaskulitídy spojenej s ANCA (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Maximálna plazmatická koncentrácia avakopanu ($C_{\max}$) pri podávaní bez jedla sa dosiahne pri mediáne času ($t_{\max}$) približne 2 hodín. Avakopan vykazuje približný nárast systémovej expozície úmerný k dávke v rozmedzí dávok 10 až 30 mg.

Súbežné podávanie 30 mg vo forme kapsúl s jedlom s vysokým obsahom tukov a kalórií zvyšuje plazmatickú expozíciu (AUC) avakopanu približne o 72 % a spôsobuje oneskorenie $t_{\max}$ približne o 3 hodiny. Nemá to však vplyv na $C_{\max}$.

Distribúcia

Reverzibilná väzba avakopanu a metabolitu M1 na plazmatické proteíny (napr. na albumín a kyslý glykoproteín α_1) je väčšia ako 99,9 %. Zdanlivý distribučný objem je vysoký (V_z/F 3 000 – 11 000 l), čo poukazuje na dobrú distribúciu liečiva do tkanív.

Biotransformácia

Avakopan sa vylučuje hlavne v metabolizme I. fázy. Po perorálnom podaní rádioaktívne označeného avakopanu sa väčšina látky súvisiacej s liečivom vylúčila v stolici vo forme metabolitov I. fázy. Jeden hlavný cirkulujúci metabolit (M1), monohydroxylovaný produkt avakopanu, bol prítomný približne v 12 % celkového množstva látky súvisiacej s liečivom v plazme. Tento metabolit predstavuje 30 až 50 % pôvodnej expozície a vykazuje približne rovnakú aktivitu na C5aR1 ako avakopan. Cytochróm P450 (CYP) 3A4 je hlavným enzýmom zodpovedným za klírens avakopanu a za tvorbu a klírens metabolitu M1.

Klinická interakcia avakopanu s citlivým substrátom CYP3A4 simvastatínom je opísaná v časti 4.5. Avakopan je slabým inhibítorom enzýmu CYP2C9, čo je indikované miernym zvýšením AUC substrátových látok celecoxibu (1,15-násobok).

In vitro avakopan nie je inhibítorom iných enzýmov CYP a nie je induktorom enzýmov CYP.

Avakopan vykazuje *in vitro* zanedbateľnú až slabú inhibíciu bežných transportérov. Preto nie sú klinicky významné interakcie pravdepodobné, keď sa avakopan podáva súbežne s látkami, ktoré sú substrátmi alebo inhibítormi týchto transportérov.

Eliminácia

Na základe farmakokinetickej analýzy populácie je zdanlivý celkový telesný klírens (CL/F) avakopanu 16,3 l/h (95 %: CI: 13,1 – 21,1 l/hod.). Na základe farmakokinetickej analýzy populácie je priemerný terminálny polčas eliminácie 510 hodín (21 dní). Keď sa podávanie avakopanu zastaví po dosiahnutí ustálených hladín, predpokladá sa, že zvyšková koncentrácia avakopanu v plazme klesne na približne

20 %, < 10 % a < 5 % maximálnej koncentrácie v ustálenom stave, približne 4 týždne, 7 týždňov a 10 týždňov, v uvedenom poradí, po podaní poslednej dávky.

Po perorálnom podaní rádioaktívne označeného avakopanu sa približne 77 % a 10 % rádioaktivity zistilo v stolici a v moči, v uvedenom poradí a 7 % a < 0,1 % rádioaktívnej dávky avakopanu sa vylúčilo v nezmenenej forme v stolici a v moči, v uvedenom poradí. Tieto výsledky poukazujú na to, že hlavnou cestou klírensu avakopanu je metabolizmus, po ktorom nasleduje vylučovanie metabolitov žľou do stolice a že miera priameho vylučovania avakopanu do moču alebo stolice žľou je zanedbateľná.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Farmakokinetická analýza populácie nepreukázala žiadny významný vplyv veku (u dospelých) na plazmatickú expozíciu avakopanu. Farmakokinetické údaje z klinických štúdií týkajúce sa pacientov starších ako 75 rokov sú však obmedzené. U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické vlastnosti avakopanu sa skúmali u 16 pacientov s miernou (Child-Pughova trieda A) alebo stredne závažnou (Child-Pughova trieda B) poruchou funkcie pečene. V porovnaní s normálnymi kontrolami sa nepozorovali žiadne farmakologicky významné rozdiely v expozícii (priemerné pomery C_{max} a $AUC \leq 1,3$) avakopanu alebo jeho hlavného metabolitu M1, nie je preto potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 4.2).

Avakopan sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pughova trieda C) (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Na základe farmakokinetickej analýzy populácie je plazmatická expozícia avakopanu u pacientov s poruchou funkcie obličiek podobná ako u zdravých účastníkov. Úprava dávky na základe funkcie obličiek preto nie je potrebná (pozri časť 4.2).

Avakopan sa neskúmal u pacientov s vaskulitídou spojenou s ANCA s hodnotou eGFR nižšou ako 15 ml/min/1,73 m², ktorí sú na dialýze, potrebujú dialýzu alebo výmenu plazmy.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, a karcinogenicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Fertilita a raný embryonálny vývoj

Avakopan nevykazoval pri perorálnych dávkach ekvivalentných až 6,8-násobku klinickej hodnoty AUC žiadne účinky na reprodukčnú schopnosť (plodnosť) samčiek alebo samičiek škrečkov ani na ich raný embryonálny vývoj.

Embryofetálny vývoj

Avakopan nevykazoval teratogénne účinky pri perorálnom podávaní škrečkom a králikom. U škrečkov sa pozorovala zvýšená incidencia skeletálnych rozdielov (krátke nadpočetné rebrá v torakolumbálnej oblasti) pri expozícii zodpovedajúcej 5,3-násobku klinickej hodnoty AUC . U králikov avakopan spôsoboval toxicitu matky (nežiaduce klinické príznaky a potraty), ale nevykazoval fetálnu toxicitu pri 0,6-násobku klinickej hodnoty AUC .

Prenatálny a postnatálny vývoj

Avakopan nevyvolával nežiaduce účinky u ženského potomstva, keď sa podával škrečkom pri expozíciách do 6,3-násobku klinickej hodnoty AUC počas gravidity a laktácie až do odstavenia. U samcov došlo k menšiemu oddialeniu prepuciálnej separácie v miere 3,7-násobku klinickej hodnoty AUC. Tento ojedinelý nález bol vyhodnotený ako málo dôležitý z hľadiska toxikológie a nesúvisí so žiadnym zhoršením reprodukčného potenciálu.

Analýza hladiny avakopanu v plazme dojčiacich matiek a v plazme potomstva dojčiacich zvierat preukázala prítomnosť avakopanu, čo poukazuje na to, že avakopan sa pravdepodobne vylučuje do mlieka škrečkov počas laktácie.

Karcinogenicita

Karcinogénny potenciál avakopanu sa vyhodnocoval v 2-ročnej štúdii u potkanov aj škrečkov. U samcov potkanov sa pozoroval mierne zvýšený výskyt adenómu C-buniek v štítnej žľaze potkanov liečených avakopanom. Toto zvýšenie nebolo štatisticky významné a incidencia bola v rozmedzí historickej kontroly. Avakopan nevykazoval karcinogenicitu u škrečkov, farmakologicky relevantných druhov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

makrogolglycerol hydroxystearát
makrogol (4 000)

Obal kapsuly

želatína
červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)
polysorbát 80

Tlačiarenský atrament

čierny oxid železitý (E172)
šelak
hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajúte v pôvodnej fľaške na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaška z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s uzáverom bezpečnostným pre deti a indukčným tesnením.

Veľkosti balenia: 30 alebo 180 tvrdých kapsúl alebo multibalenie 540 tvrdých kapsúl (3 balenia po 180).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1605/001

EU/1/21/1605/002

EU/1/21/1605/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. januára 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ)
ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATULKA – BALENIA PO 30 A 180 KAPSÚL

1. NÁZOV LIEKU

Tavneos 10 mg tvrdé kapsuly
avakopan

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg avakopanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje makrogolglycerol hydroxystearát
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

180 tvrdých kapsúl.
30 tvrdých kapsúl.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Kapsuly sa musia prehltnúť vcelku a užívať s jedlom.
Nedrvte ich, nežujte ani neotvárajte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

,Vloží sa QR kód‘ + www.tavneos-patient.eu

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v pôvodnej fľaške na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1605/001 – 30 tvrdých kapsúl
EU/1/21/1605/002 – 180 tvrdých kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Tavneos

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA – ČASŤ MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Tavneos 10 mg tvrdé kapsuly
avakopan

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg avakopanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje makrogolglycerol hydroxystearát
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

180 tvrdých kapsúl.
Súčasť multibalenia. Nemožno predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Kapsuly sa musia prehltnúť vcelku a užívať s jedlom.
Nedrvte ich, nežujte ani neotvárajte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnej fľaške na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1605/003 – 540 tvrdých kapsúl (3 balenia po 180)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Tavneos

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA (MULTIBALENIE) – 540 (3 BALENIA PO 180) TVRDÝCH KAPSÚL (VRÁTANE BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Tavneos 10 mg tvrdé kapsuly
avakopan

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg avakopanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje makrogolglycerol hydroxystearát
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrde kapsuly.
Multibalenie: 540 (3 balenia po 180) tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Kapsuly sa musia prehltnúť vcelku a užívať s jedlom.
Nedrvte ich, nežujte ani neotvárajte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

,Vloží sa QR kód' + www.tavneos-patient.eu

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnej fľaške na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1605/003 – 540 tvrdých kapsúl (3 balenia po 180)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Tavneos

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA FIAŠKE**

1. NÁZOV LIEKU

Tavneos 10 mg tvrdé kapsuly
avakopan

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg avakopanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje makrogolglycerol hydroxystearát.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

180 tvrdých kapsúl.
30 tvrdých kapsúl.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Kapsuly sa musia prehltnúť vcelku a užívať s jedlom.
Nedrvte ich, nežujte ani neotvárajte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnej fľaške na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1605/001 – 30 tvrdých kapsúl
EU/1/21/1605/002 – 180 tvrdých kapsúl
EU/1/21/1605/003 – 540 tvrdých kapsúl (3 balenia po 180)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Tavneos 10 mg tvrdé kapsuly avakopan

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tavneos a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tavneos
3. Ako užívať Tavneos
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tavneos
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tavneos a na čo sa používa

Čo je Tavneos?

Tavneos obsahuje liečivo avakopan viažuce sa na špecifickú bielkovinu v ľudskom tele, ktorá sa nazýva receptor komplementu 5a.

Na čo sa Tavneos používa?

Tavneos sa používa na liečbu dospelých s postupne sa zhoršujúcimi ochoreniami spôsobenými zápalom malých krvných ciev, ktoré sa volajú granulomatóza s polyangiitídou (GPA) a mikroskopická polyangiitída (MPA):

- **Granulomatóza s polyangiitídou** postihuje najmä malé krvné cievy a tkanivá v obličkách, pľúcach, hrdle, nose a dutinách, ale aj v iných orgánoch. U pacientov sa vyvinú malé uzlíky (granulómy) v krvných cievach a okolo krvných ciev, ktoré sú tvorené tkanivom poškodeným zápalom.
- **Mikroskopická polyangiitída** postihuje menšie krvné cievy. Často postihuje obličky, ale môže postihovať aj iné orgány.

Receptor komplementu 5a hrá pri stimulácii zápalu kľúčovú úlohu. Tento liek sa na neho naviaže, zabráni mu v činnosti, čím sa znižuje zápal krvných ciev, ktorý je sprievodným prejavom týchto ochorení.

Tavneos sa môže používať spolu s inými liekmi, ktoré vám predpíše váš lekár.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tavneos

Neužívajte Tavneos:

- ak ste alergický na avakopan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Tavneos alebo a liečby, obráťte sa na svojho lekára, ak ste mali alebo máte:

- príznaky poškodenia pečene, ako je nevoľnosť (nauzea alebo vracanie), pocit únavy, strata chuti do jedla, zožltnutie kože alebo očí, tmavý moč, svrbenie, bolesť v hornej časti žalúdka, zvýšená hladina celkového bilirubínu, žltej látky, ktorá vzniká rozpadom krvného pigmentu, alebo zvýšená hladina pečeňových enzýmov, ako napríklad transaminázy
- akúkoľvek infekciu, neočakávané vytváranie podliatin a krvácanie (tieto dva časté prejavy môžu poukazovať na zlyhanie kostnej drene)
- infekciu vírusom hepatitídy B, hepatitídy C, HIV alebo tuberkulózu
- ochorenie srdca, ako je infarkt, zlyhanie srdca, zápal krvných ciev srdca
- akýkoľvek typ rakoviny

Tavneos sa neodporúča u pacientov s

- aktívnym ochorením pečene alebo
- aktívnou, závažnou infekciou.

Váš lekár vykoná krvné testy pred liečbou a v prípade potreby aj počas liečby, aby zistil, či:

- nemáte akékoľvek problémy s pečeňou (stanovením hladiny pečeňových enzýmov a celkového bilirubínu v krvi)
- u vás nehrozí riziko infekcií (stanovením počtu bielych krviniek).

Váš lekár sa rozhodne dočasne prerušiť alebo natrvalo ukončiť liečbu.

Váš lekár bude sledovať aj to, či sa u vás neobjavia prejavy a príznaky infekcie vyvolané baktériou *Neisseria meningitidis*. Tento postup sa odporúča u dospelých pacientov s GPA a MPA.

Odporúča sa začatie liečby, ktorá zabráni infekcii pľúc vyvolanou baktériou *Pneumocystis jirovecii*, aby u vás počas liečby Tavneosom nedošlo k zápalu pľúc.

Najvhodnejšie je očkovanie vykonať pred začatím liečby Tavneosom alebo počas fázy, keď ochorenie nie je aktívne (granulomatóza s polyangiitídou alebo mikroskopická polyangiitída).

Počas liečby Tavneosom sa hlásili závažné a väčšinou bolestivé podkožné opuchy, predovšetkým na tvári. Ak tento opuch zasiahne hrdlo, môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním. Liečbu ukončíte a okamžite vyhľadajte lekárku pomoc, ak sa u vás vyskytne opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla alebo ťažkosti s dýchaním.

Deti a dospievajúci

Tento liek nepodávajú deťom do 18 rokov vzhľadom na to, že neexistuje dostatok údajov, ktoré by potvrdili bezpečnosť a účinnosť tohto lieku v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Tavneos

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Je dôležité to povedať vášmu lekárovi, najmä ak užívate niektoré z nasledovných liekov:

- karbamazepín, fenobarbital, fenytoín: lieky na liečbu epilepsie a iných ochorení

- enzalutamid, mitotan: lieky na liečbu rakoviny
- rifampicín: liek na liečbu tuberkulózy alebo niektorých iných infekcií
- ľubovník bodkovaný: rastlinný liek, ktorý sa používa pri miernej depresii

Ak sa počas liečby Tavneosom nedá vyhnúť krátkodobému používaniu jedného z týchto liekov, váš lekár môže pravidelne kontrolovať váš zdravotný stav, aby zistil, ako účinný je Tavneos.

Tavenos môže ovplyvňovať tiež nasledovné lieky alebo môže nimi byť ovplyvňovaný:

- alfentanil: liek na zmiernenie bolesti používaný počas operácie s anestetikami
- boceprevir, telaprevir: lieky na liečbu hepatitídy C
- bosentan: liek na liečbu vysokého krvného tlaku v pľúcach a vredov na rukách a nohách nazývaných sklerodermia
- klaritromycín, telitromycín: antibiotický liek na liečbu bakteriálnych infekcií
- konivaptan: liek na liečbu nízkych hladín sodíka v krvi
- cyklosporín: liek na potlačenie imunitného systému a prevenciu odmietnutia transplantátu, na liečbu závažných kožných ochorení a závažných zápalov očí alebo kĺbov
- dabigatran: liek na riedenie krvi
- dihydroergotamín, ergotamín: lieky na liečbu migrény
- fentanyl: silný liek na zmiernenie bolesti
- indinavir, efavirenz, etravirín, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir: lieky na liečbu infekcie HIV
- itraconazol, posakonazol, vorikonazol: lieky na liečbu plesňových infekcií
- ketokonazol: liek na liečbu príznakov spôsobených nadmernou produkciou kortizolu v organizme, nazývanou Cushingov syndróm
- mibefradil: liek na liečbu nepravidelného srdcového rytmu a vysokého krvného tlaku
- modafinil: liek na liečbu sklonov k nadmernej spavosti
- nefazodon: lieky na liečbu depresie
- simvastatín: liek na znižovanie hladín celkového cholesterolu, „zlého“ cholesterolu (LDL cholesterol) a tukových látok nazývaných triglyceridy v krvi
- sirolimus, takrolimus: lieky na potlačenie reakcií imunitného systému a prevenciu odmietnutia transplantátu.

Tavneos a jedlo a nápoje

Počas liečby Tavneosom sa vyhýbajte konzumácii grapefruitu a grapefruitovej šťavy, pretože môžu ovplyvňovať účinok lieku.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

- **Tehotenstvo**
Tento liek sa neodporúča užívať počas tehotenstva a u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.
- **Dojčenie**
Nie je známe, či avakopan prechádza do materského mlieka. Riziko u dojčat'a nemôže byť vylúčené. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či máte ukončiť liečbu Tavneosom alebo dojčenie.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Považuje sa za nepravdepodobné, že Tavneos ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Tavneos obsahuje makroglycerol hydroxystearát

Môže spôsobovať podráždenie žalúdka a hnačku.

3. Ako užívať Tavneos

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je **3 kapsuly ráno a 3 kapsuly večer**.

Spôsob podávania

Kapsuly prehltnite vcelku a zapite pohárom vody. Kapsuly **nedrvte, nežujte ani neotvárajte**. Kapsuly užívajte s jedlom, 3 kapsuly ráno a 3 kapsuly večer.

Ak užíjete viac Tavneosu, ako máte

Okamžite sa obráťte na svojho lekára.

Ak zabudnete užiť Tavneos

Ak do nasledujúcej plánovanej dávky zostávajú **viac ako 3 hodiny**, užite vynechanú dávku čo najskôr a ďalšiu dávku užite v správnom čase.

Ak do nasledujúcej dávky zostávajú **menej ako 3 hodiny**, neužívajte vynechanú dávku. Stačí užiť ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať Tavneos

Liečbu ukončíte a okamžite vyhľadajte lekárku pomoc, ak sa u vás vyskytne opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla alebo ťažkosti s dýchaním. V akejkoľvek inej situácii neprestaňte užívať tento liek bez toho, aby ste sa poradili so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás vyskytnú nasledovné závažné vedľajšie účinky, okamžite sa obráťte na svojho lekára:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- krvné testy poukazujúce na zvýšené hladiny
 - pečeňových enzýmov (ako je prejav problémov s pečeňou)
 - bilirubínu: žltej látky, ktorá vzniká rozpadom krvného pigmentu.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- zápaľ pľúc (príznakmi môže byť dýchavičnosť, ťažkosti s dýchaním alebo bolesť na hrudi).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- závažná alergická reakcia spôsobujúca opuch pod pokožkou, zvyčajne na tvári, a môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním (angioedém).

Neznáme (z dostupných údajov nie je možné odhadnúť frekvenciu)

- závažné poškodenie pečene a žlčových ciest (príznakmi môžu byť nevoľnosť (nauzea alebo vracanie), pocit únavy, strata chuti do jedla, zožltnutie kože alebo očí, tmavý moč, svrbenie alebo bolesť v hornej časti žalúdka). (Pozri časť 2.)

Ďalšie vedľajšie účinky sa môžu vyskytovať s touto frekvenciou:

Veľmi časté

- infekcia horných dýchacích ciest
- bolestivý zápal nosa a hrdla
- bolesť hlavy
- nevoľnosť (nauzea)
- hnačka
- vracanie
- znížený počet bielych krviniek pozorovaný v krvných testoch.

Časté

- zápal sliznice nosa spôsobujúci kýchanie, svrbenie, nádchu a upchatie nosa
- infekcie močových ciest
- zápal dutín alebo priedušiek
- zápal žalúdka alebo črevnej sliznice
- infekcia dolných dýchacích ciest
- celulitída
- herpes zoster
- chrípka
- plesňová infekcia kandidou alebo herpesom v ústnej dutine
- infekcia stredného ucha
- znížený počet bielych krviniek, ktoré sa nazývajú neutrofily (príznakom môžu byť infekcie, horúčka alebo bolestivé prehĺtanie)
- bolesť v hornej časti brucha
- zvýšená hladina enzýmu kreatinínfosfokinázy v krvi (príznakmi môžu byť bolesť na hrudníku, zmätenosť, bolesť svalov a bolesť, náhla slabosť alebo necitlivosť tela).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tavneos

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaške po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchováajte v pôvodnej fľaške na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tavneos obsahuje

- Liečivo je avakopan.
Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg avakopanu.
- Ďalšie zložky sú:
 - makrogolglycerol hydroxystearát
 - macrogol (4000)
 - želatína
 - polysorbát 80
 - červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172)
 - oxid titaničitý (E171)
 - šelak
 - hydroxid draselný.

Ako vyzerá Tavneos a obsah balenia

Tvrdé kapsuly Tavneosu pozostávajú zo žltého tela a svetlooranžového uzáveru s potlačou „CCX168“ čiernym atramentom.

Kapsuly majú dĺžku 22 mm a priemer 8 mm.

Kapsuly sú balené v plastových fľaškách s uzáverom bezpečnostným pre deti.

Tavneos je dostupný v

- baleniach obsahujúcich 30 tvrdých kapsúl,
- baleniach obsahujúcich 180 tvrdých kapsúl,
- multibaleníach obsahujúcich 540 tvrdých kapsúl (3 samostatné balenia po 180 tvrdých kapsúl).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné aj na nasledovnej URL adrese: <https://www.tavneos-patient.eu>.

Príloha IV

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti (PSUR) pre avakopan dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o načasovaní testov detegujúcich abnormálnu funkciu pečene, závažných prípadov poškodenia pečene vyvolaného liekom vrátane prípadov s fatálnym výstupom hlásenými po uvedení na trh a neprítomnosti odporúčaní týkajúcich sa frekvencie alebo intervalu monitorovania funkcie pečene testami v najnovších odporúčaniach Európskej aliancie asociácií pre reumatológiu (EULAR) na liečbu vaskulitídy spojennej s protineutrofilovými cytoplazmatickými protilátkami, PRAC uvážil, že frekvencia monitorovania funkcie pečene (t. j. pečeňové transaminázy a celkový bilirubín) by mala byť bližšie špecifikovaná v informácii o lieku. Výbor PRAC dospel k záveru, že informáciu o lieku v prípade liekov obsahujúcich avakopan je potrebné zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) preskúmal odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre avakopan je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku obsahujúceho avakopan je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii.