

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Tavneos 10 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 10 mg avakopana.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena trda kapsula vsebuje 245 mg makrogolglicerol hidroksistearata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Kapsule z rumenim telesom in svetlo oranžnim pokrovčkom s črnim napisom »CCX168«.
Ena kapsula je dolga 22 mm in ima premer 8 mm (velikost 0).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tavneos v kombinaciji z rituksimabom ali ciklofosfamidom je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s hudo, aktivno granulomatozo s poliangiitisom (GPA) ali mikroskopskim poliangiitisom (MPA) (glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem GPA ali MPA (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 30 mg zdravila Tavneos (3 trde kapsule po 10 mg) peroralno dvakrat na dan, zjutraj in zvečer, skupaj s hrano.

Zdravilo Tavneos je treba uporabljati v kombinaciji z rituksimabom ali ciklofosfamidom po sledečem režimu zdravljenja:

- rituksimab v obliki intravenskih odmerkov, danih enkrat tedensko 4 tedne, ali
- intravenski ali peroralni ciklofosfamid 13 ali 14 tednov, nato peroralni azatioprin ali mofetilmikofenolat in
- glukokortikoidi, kot je klinično indicirano.

Za podrobnosti o odmerkih, sočasnih glukokortikoidih ter podatkih o učinkovitosti in varnosti kombinacij glejte poglavji 4.8 in 5.1.

Podatki kliničnih študij so omejeni na 52 tednov izpostavitve, ki jim je sledilo 8 tednov opazovanja.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek, ga mora vzeti čim prej, razen v primeru, ko ima do naslednjega odmerka še manj kot tri ure časa. Če ima bolnik do naslednjega odmerka še manj kot tri ure časa, izpuščenega odmerka ne sme vzeti.

Prilagajanje odmerka

Zdravljenje mora biti ponovno klinično ocenjeno in začasno prekinjeno, če:

- je alanin aminotransferaza (ALT) ali aspartat aminotransferaza (AST) višja od 3-kratnika zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN).

Zdravljenje mora biti začasno prekinjeno, če:

- je ALT ali AST $> 5 \times \text{ZMN}$,
- bolnik razvije levkopenijo (število levkocitov $< 2 \times 10^9/\text{l}$), nevtropenijo (nevtrofilci $< 1 \times 10^9/\text{l}$) ali limfopenijo (limfociti $< 0,2 \times 10^9/\text{l}$),
- ima bolnik hudo aktivno okužbo (tj. potrebuje hospitalizacijo ali podaljšano hospitalizacijo).

Zdravljenje se lahko nadaljuje:

- po normalizaciji vrednosti in na podlagi individualne ocene razmerja med koristmi in tveganji.
- Če se zdravljenje nadaljuje, je treba skrbno spremljati jetrne transaminaze in skupni bilirubin.

O trajni prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti v naslednjih primerih:

- ALT ali AST $> 8 \times \text{ZMN}$,
- ALT ali AST $> 5 \times \text{ZMN}$ več kot 2 tedna,
- ALT ali AST $> 3 \times \text{ZMN}$ in skupni bilirubin $> 2 \times \text{ZMN}$ ali internacionalno normalizirano razmerje (INR) $> 1,5$,
- ALT ali AST $> 3 \times \text{ZMN}$ skupaj s pojavom utrujenosti, navzee, bruhanja, bolečine ali občutljivosti v zgornjem desnem kvadrantu, vročine, izpuščaja in/ali eozinofilije ($> 5\%$),
- če je bila ugotovljena povezava med avakopanom in jetrno disfunkcijo.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri starejših bolnikih ni treba prilagajati odmerka (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Avakopan ni bil raziskovan pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razreda C po Child-Pughu), zato njegova uporaba v teh skupinah bolnikov ni priporočljiva.

Okvara ledvic

Odmerka ni treba prilagajati na podlagi ledvične funkcije (glejte poglavje 5.2).

Avakopan ni bil raziskovan pri bolnikih z vaskulitisom, povezanim z antinevtrofilnimi citoplazemskimi protitelesi (ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibody), z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije (eGFR) pod $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, ki so na dializi oziroma potrebujejo dializo ali izmenjavo plazme.

Huda bolezen, ki se kaže kot alveolarna krvavitev

Avakopana niso raziskovali pri bolnikih s hudo boleznijo, ki se kaže kot alveolarna krvavitev.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost avakopana pri mladostnikih (starih od 12 do 17 let) še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. Varnost in učinkovitost avakopana pri otrocih, mlajših od 12 let, še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Zdravilo je namenjeno za peroralno uporabo.

Trde kapsule je treba vzeti skupaj s hrano in jih pogoltniti cele z vodo, ne sme se jih drobiti, žvečiti ali odpirati.

Bolniki, ki jemljejo avakopan, se morajo izogibati uživanju grenivke in pitju grenivkega soka (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hepatotoksičnost

Pri bolnikih, ki so prejeli avakopan v kombinaciji s ciklofosfamidom (ki mu je sledil azatioprin ali mikofenolat) ali rituksimabom, ter trimetoprimom in sulfametoksazolom, so opazili resne neželene reakcije povišanih jetrnih transaminaz s povišano ravno skupnega bilirubina. V obdobju trženja so poročali o poškodbah jeter zaradi zdravila in o sindromu izginjanja žolčevodov (VBDS-vanishing bile duct syndrome), vključno s primeri s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

Vrednosti jetrnih transaminaz in skupnega bilirubina je treba pridobiti pred začetkom zdravljenja.

Avakopanu se je treba izogniti pri bolnikih z znaki bolezni jeter, kot so povišane vrednosti AST, ALT, alkalne fosfataze (ALP) ali skupnega bilirubina > 3-kratne ZMN.

Bolnike je treba spremljati glede jetrnih transaminaz in skupnega bilirubina vsaj vsake 4 tedne po začetku zdravljenja prvih 6 mesecev zdravljenja, nato pa kot je klinično indicirano (glejte poglavje 4.2).

Kri in imunski sistem

Pred začetkom zdravljenja je treba določiti število levkocitov ter bolnike spremljati, kot je klinično indicirano in kot del rutinskega spremljanja osnovnega stanja bolnika (glejte poglavje 4.2).

Zdravljenja z avakopanom se ne sme začeti, če je število levkocitov $< 3,5 \times 10^9/l$, število nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$ ali število limfocitov $< 0,5 \times 10^9/l$.

Bolnikom, ki prejema avakopan, je treba naročiti, naj takoj poročajo o kakršnih koli znakih okužbe, nepričakovanih podplutbah, krvavitvah ali drugih znakih odpovedi kostnega mozga.

Resne okužbe

O resnih okužbah so poročali pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo učinkovin za zdravljenje GPA ali MPA, vključno z avakopanom v kombinaciji z rituksimabom ali ciklofosfamidom (glejte poglavje 4.8).

Bolnike se mora oceniti glede kakršnih koli resnih okužb.

Avakopan ni bil raziskan pri bolnikih, okuženih s hepatitisom B, hepatitisom C ali virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV). Bolniki morajo pred zdravljenjem in med njim obvestiti zdravnika, če jim je bila diagnosticirana tuberkuloza, hepatitis B, hepatitis C ali okužba s HIV.

Bodite previdni pri bolnikih, ki imajo v anamnezi tuberkulozo, hepatitis B, hepatitis C ali okužbo s HIV.

Avakopan ne zmanjša tvorbe membranskega napadalnega kompleksa (C5b-9) ali terminalnega litičnega kompleksa (TCC). V kliničnem programu, ki je vključeval avakopan, niso ugotovili primera okužbe z bakterijo *Neisseria meningitidis*. Bolnike, ki se zdravijo zaradi vaskulitisa, povezanega s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (ANCA), spremljajte skladno s standardno prakso glede kliničnih znakov in simptomov okužb z bakterijo *Neisseria*.

Profilaksa za pljučnico, ki jo povzroča gliva *Pneumocystis jirovecii*

Glede na lokalne smernice klinične prakse se pri odraslih bolnikih z GPA ali MPA med zdravljenjem z avakopanom priporoča profilaksa za pljučnico, ki jo povzroča gliva *Pneumocystis jirovecii*.

Cepljenje

Cepljenje z živimi cepivi po zdravljenju z avakopanom ni bilo raziskovano.

Cepljenje raje opravite pred začetkom zdravljenja z avakopanom ali v fazi mirovanja bolezni.

Angioedem

Pri bolnikih, ki so jemali avakopan, so poročali o angioedemu (glejte poglavje 4.8).

Če se bolnikom pojavijo simptomi, kot so otekanje obraza, ustnic ali jezika, stiskanje grla ali težave z dihanjem, morajo bolniki obvestiti zdravnika.

Zdravljenje z avakopanom je treba prekiniti v primerih angioedema.

Medsebojno delovanje z močnimi induktorji CYP3A4

Uporabi močnih induktorjev encima CYP3A4 (npr. karbamazepina, enzalutamida, mitotana, fenobarbitala, fenitoina, rifampicina in šentjanževke) v kombinaciji z avakopanom se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Bolnikov, pri katerih se pričakuje dolgotrajna uporaba teh zdravil, ni primerno zdraviti z avakopanom. Če se pri bolniku, ki že jemlje avakopan, kratkotrajni sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba bolnika skrbno spremljati za primer ponovitve aktivne bolezni.

Srčne bolezni

Pri bolnikih z GPA ali MPA obstaja tveganje za srčne bolezni, kot so miokardni infarkt, srčno popuščanje in srčni vaskulitis.

Pri bolnikih, zdravljenih z avakopanom, so poročali o resnih neželenih učinkih srčnih bolezni. Režim zdravljenja, ki temelji na kombinaciji s ciklofosfamidom, ki mu sledi azatioprin, lahko predstavlja povečano tveganje za srčne bolezni v primerjavi z režimom, ki temelji na kombinaciji z rituksimabom.

Malignost

Imunomodulacijska zdravila lahko povečajo tveganje za nastanek malignih obolenj. Klinični podatki so trenutno omejeni (glejte poglavje 5.1).

Vsebnost makroglicerol hidroksistearata

Zdravilo vsebuje makroglicerol hidroksistearat, ki lahko povzroči želodčne motnje in drisko.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Avakopan je substrat za encim CYP3A4. Sočasna uporaba z induktorji ali inhibitorji tega encima lahko vpliva na farmakokinetiko avakopana.

Učinek močnih induktorjev encima CYP3A4 na avakopan

Sočasna uporaba avakopana z rifampicinom, močnim induktorjem encima CYP3A4, je povzročila zmanjšanje površine pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) za 93 % ter zmanjšanje največje plazemske koncentracije ($C_{\max}$) avakopana za 79 %. Ker bi lahko tovrstno medsebojno delovanje zmanjšalo učinkovitost avakopana, se je treba izogibati uporabi močnih induktorjev encima CYP3A4 (npr. karbamazepina, enzalutamida, mitotana, fenobarbitala, fenitoina, rifampicina in šentjanževke) v kombinaciji z avakopanom (glejte poglavje 4.4). Bolnikov, pri katerih se pričakuje dolgotrajna uporaba teh zdravil, ni primerno zdraviti z avakopanom. Če se pri bolniku, ki že jemlje avakopan, ne gre izogniti kratkotrajni sočasni uporabi, je treba bolnika skrbno spremljati za kakršno koli ponovitev aktivne bolezni.

Učinek zmernih induktorjev encima CYP3A4 na avakopan

Če je sočasno z avakopanom predpisana uporaba zmernih induktorjev encima CYP3A4 (npr. bosentana, efavirenza, etravirina in modafinila), je potrebna previdnost in skrbna ocena koristi in tveganj uporabe avakopana.

Učinek močnih inhibitorjev encima CYP3A4 na avakopan

Sočasna uporaba avakopana z itraconazolom, močnim inhibitorjem encima CYP3A4, je povzročila povečanje AUC za 2,2-krat ter povečanje $C_{\max}$ avakopana za 1,9-krat. Zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z avakopanom, močne inhibitorje encima CYP3A4 (npr. boceprevir, klaritromicin, konivaptan, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromicin in vorikonazol) uporabljati previdno. Bolnike je treba spremljati za potencialno povečanje neželenih učinkov zaradi povečane izpostavljenosti avakopanu.

Grenivka in grenivkin sok lahko povišata koncentracijo avakopana, zato se morajo bolniki, ki se zdravijo z avakopanom, izogibati uživanju grenivke in pitju grenivkega soka.

Učinek avakopana na druga zdravila

Avakopan je *in vivo* zmeren inhibitor encima CYP3A4 in lahko poveča plazemsko izpostavljenost sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati za encim CYP3A4 (npr. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, sirolimus in takrolimus). Bolnike je treba obravnavati skladno s povzetkom glavnih značilnosti zdravila za sočasno uporabljena zdravila. Morda bo treba zmanjšati odmere ali spremljati neželene učinke.

V klinični študiji je sočasno jemanje avakopana s simvastatinom, občutljivim substratom za encim CYP3A4, povečalo skupno sistemsko izpostavljenost (AUC) simvastatinu za 3,5-krat, $C_{\max}$ pa za 3,2-krat. Za ustrezne prilagoditve odmerka glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za simvastatin.

Učinek makroglicerol hidroksistearata na občutljive substrate P-glikoproteina (P-gp)

Klinično pomembnega učinka pomožne snovi makroglicerol hidroksistearata na občutljive substrate P-gp z relativno nizko biološko uporabnostjo (npr. dabigatran eteksilat) ni mogoče izključiti. Bodite previdni pri uporabi substratov P-gp z nizko biološko uporabnostjo pri bolnikih, ki se zdravijo z avakopanom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Nosečnost

Podatki o uporabi avakopana pri nosečnicah niso na voljo.

Študije na živalih so pokazale reprodukcijsko toksičnost (glejte poglavje 5.3).

Uporaba avakopana ni priporočljiva med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

V mleku živali v laktaciji avakopan ni bil izmerjen, a so ga zaznali v plazmi sesnih mladičev brez opaznih učinkov na mladiče (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za novorojenčka/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z avakopanom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu avakopana na plodnost pri ljudeh. Študije na živalih niso pokazale nobenega vpliva na plodnost pri samcih ali samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tavneos nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so siljenje na bruhanje (23,5 %), glavobol (20,5 %), zmanjšano število levkocitov (18,7 %), okužba zgornjih dihal (14,5 %), driska (15,1 %), bruhanje (15,1 %) in nazofaringitis (15,1 %).

Najpogostejša resna neželena učinka sta nenormalno delovanje jeter (5,4 %) in pljučnica (4,8 %).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, opaženi v osrednji študiji 3. faze vaskulitisa, povezanega z ANCA, in v obdobju trženja pri bolnikih, ki so jih zdravili z avakopanom, so po organskih sistemih in pogostnosti navedeni v preglednici 1.

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) in neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki razvrstitvi pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)	Neznana
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal, nazofaringitis	pljučnica, rinitis, okužba sečil, sinusitis, bronhitis, gastroenteritis, okužba spodnjih dihal, celulitis, herpes zoster, gripa, oralna kandidiaza, oralni herpes, otitis media		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		nevtropenija ¹		
Bolezni živčevja	glavobol			
Bolezni prebavil ¹	siljenje na bruhanje, driska, bruhanje	bolečine v zgornjem delu trebuha		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	povišani rezultati testov delovanja jeter ^{*1,2}			poškodbe jeter zaradi zdravila ¹ , sindrom izginjanja žolčevodov ¹
Bolezni kože in podkožja			angioedem ¹	
Preiskave	zmanjšano število levkocitov ³	povišana raven kreatin fosfokinaze v krvi ¹		

1 Glejte poglavje »Opis izbranih neželenih učinkov«.

2 * Povišana vrednost alanin-aminotransferaze, povišanje skupnega bilirubina v krvi, nenormalni izvidi jetrnih testov, povišana aktivnost gama-glutamilttransferaze, povišana raven jetrnih encimov, povišanje transaminaz.

**3 Vključuje levkopenijo.

Opis izbranih neželenih učinkov*Hepatotoksičnost*

V osrednji študiji 3. faze, v kateri so zdravilo odmerjali 330 bolnikom, so pri 13,3 % bolnikov v skupini z avakopanom ter 11,6 % bolnikov v skupini s prednizonom opazili neželeni učinek povišanih rezultatov testov delovanja jeter (LFT, liver function test).

V skupini z avakopanom so poročali o povišanih LFT v študiji 3. faze in so vključevali hepatitis (1,2 %), holestatski hepatitis (0,6 %), pri čemer so pri enem bolniku poročali tako o hepatitisu kot o holestatskem hepatitisu, hepatocelularne poškodbe (0,6 %) pri enem bolniku z diagnozo asimptomatskega hepatitisa, citolizo in anikterično holestazo brez hepatocelularne insuficience.

V osrednji študiji 3. faze so bili neželeni učinki bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov pogostejši pri bolnikih, zdravljenih z režimom, ki temelji na kombinaciji s ciklofosfamidom, čemur je sledil

azatioprin (10,2 %), v primerjavi s tistimi, ki so se zdravili z režimom, ki temelji na kombinaciji z rituksimabom (3,7 %).

Zaradi povišanih LFT pri 5,4 % bolnikov v skupini z avakopanom in pri 3,0 % bolnikov v skupini s prednizonom so študijo preučevanega zdravila prekinili ali trajno ustavili. Resni neželeni učinki povišanih LFT so bili zabeleženi pri 5,4 % bolnikov v skupini z avakopanom in pri 3,7 % bolnikov v skupini s prednizonom. Vsi resni dogodki povezani z boleznimi jeter, žolčnika in žolčevodov so izzveneli z umikom avakopana in/ali drugih potencialno hepatotoksičnih zdravil, vključno s trimetoprimom in sulfametoksazolom.

V obdobju trženja so poročali o poškodbah jeter zaradi zdravila in o sindromu izginjanja žolčevodov (VBDS-vanishing bile duct syndrome) (glejte poglavje 4.4).

Nevtropenija

V osrednji študiji 3. faze se je nevtropenija pojavila pri 4 bolnikih (2,4 %) v vsaki skupini zdravljenja. Tako v skupini s prednizonom kot v skupini z avakopanom so poročali o enem samem primeru agranulocitoze.

Pri biopsiji kostnega mozga so opazili, da je imel bolnik v skupini z avakopanom centralno nevtropenijo, ki je spontano izzvenela brez dodatnega zdravljenja.

Povišana raven kreatin fosfokinaze

V osrednji študiji 3. faze so pri 6 bolnikih (3,6 %) v skupini z avakopanom in 1 bolniku (0,6 %) v skupini s prednizonom opazili neželeni učinek povišane ravni kreatin fosfokinaze.

Preobčutljivost, vključno z angioedemom

V osrednji študiji 3. faze sta 2 bolnika (1,2 %) v skupini z avakopanom doživela neželeni učinek v obliki angioedema. En bolnik je bil zaradi dogodka hospitaliziran. Odmerjanje avakopana so prekinili, oba dogodka pa sta izzvenela brez posledic. Pri enem bolniku so ponovno začeli z odmerjanjem avakopana in se angioedem ni ponovil.

Bolezni prebavil

V osrednji študiji 3. faze so neželene reakcije, povezane z boleznimi prebavil, opazili pri 74,6 % bolnikov, zdravljenih z avakopanom, in režimu zdravljenja, ki temelji na kombinaciji s ciklofosamidom, ki mu je sledil azatioprin, v primerjavi s tistimi, ki so se zdravili z režimom, ki temelji na kombinaciji z rituksimabom (53,3 %).

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Skupno trije mladostniki so bili preučevani v študiji 3. faze, eden v skupini s prednizonom in dva v skupini z avakopanom. Podatkov za otroke do 12. leta starosti ni (glejte poglavje 5.1).

Starejši bolniki

V kliničnih študijah sta bila varnostna profila za bolnike do vključno 65 let ter bolnike nad 65 let podobna.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Avakopan so preučevali pri zdravih preiskovancih v največjem skupnem dnevnem odmerku 200 mg (100 mg dvakrat na dan) 7 dni brez znakov toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo bolnika spremljati glede kakršnih koli znakov ali simptomov neželenih učinkov ter zagotoviti ustrezno simptomatsko zdravljenje in podporno oskrbo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: inhibitorji komplementa, oznaka ATC: L04AJ05

Mehanizem delovanja

Avakopan je selektivni antagonist receptorja za humani komplement 5a (C5aR1 ali CD88) in kompetitivno inhibira interakcijo med C5aR1 in anafilatoksinom C5a. Specifična in selektivna blokada C5aR1 z avakopanom zmanjša proinflamatorne učinke C5a, ki vključujejo aktivacijo, migracijo in oprijem nevtrofilcev na mestih vnetja malih krvnih žil, umik vaskularnih endotelijskih celic in prepustnost.

Farmakodinamični učinki

Avakopan blokira povišanje koncentracije CD11b (integrina alfa M), ki jo povzroča C5a, na nevtrofilcih oseb, ki jemljejo avakopan. CD11b olajša oprijem nevtrofilcev na vaskularnih endotelijskih površinah, kar je eden od korakov v bolezenskem procesu vaskulitisa.

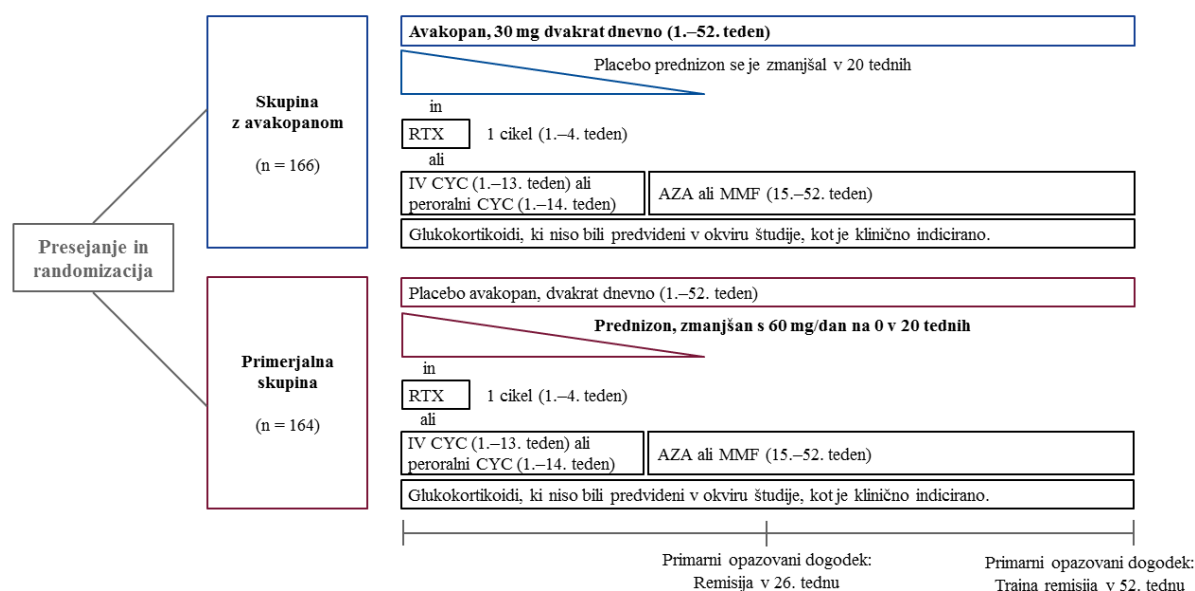
Klinična učinkovitost in varnost

V randomizirani, dvojno slepi, dvojno zakriti, multicentrični osrednji študiji 3. faze z aktivno primerjavo ADVOCATE so 52 tednov zdravili skupaj 330 bolnikov, starih 13 let ali več, z granulomatozo s poliangiitisom (GPA) (54,8 %) ali mikroskopskim poliangiitisom (MPA) (45,2 %).

Zasnova študije ADVOCATE je prikazana na Sliki 1.

Slika 1

Zasnova študije ADVOCATE



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

Bolniki so bili v razmerju 1 proti 1 randomizirani v eno od dveh skupin:

- skupina z avakopanom (N = 166): bolniki so 52 tednov prejeli 30 mg avakopana dvakrat na dan v kombinaciji s postopnim zmanjševanjem odmerka placeba, ki ustreza prednizonu, v trajanju nad 20 tednov,
- skupina s primerjalnim zdravilom (N = 164): bolniki so 52 tednov dvakrat na dan prejeli placebo, ki ustreza avakopanu, v kombinaciji s prednizonom (zmanjševanje odmerka s 60 mg/dan na 0 v 20 tednih).

Vsi bolniki iz obeh skupin so prejeli standardno zdravljenje z enim izmed imunosupresivov:

- rituksimab v odmerku 375 mg/m² v obliki intravenskih odmerkov, danih enkrat tedensko 4 tedne, ali
- ciklofosfamid intravensko 13 tednov (15 mg/kg do največ 1,2 g vsaka 2 do 3 tedne), nato z začetkom v 15. tednu peroralni azatioprin 1 mg/kg dnevno s postopnim povečevanjem odmerka na do 2 mg/kg dnevno (namesto azatioprina je bil dovoljen mofetilmikofenolat 2 g dnevno. Če mofetilmikofenolata bolnik ne prenaša ali ni na voljo, lahko prejme gastrorezistenten natrijev mikofenolat v ciljnem odmerku 1440 mg/dan) ali
- ciklofosfamid peroralno 14 tednov (2 mg/kg dnevno), čemur je sledil azatioprin ali mofetilmikofenolat/natrijev mikofenolat peroralno z začetkom v 15. tednu (enaka shema odmerjanja kot pri ciklofosfamidu intravensko).

Pri prvi infuziji rituksimaba je bilo odmerjeno 100 mg mofetilmikofenolata ali enakovredne učinkovine pred začetkom infuzije z rituksimabom. Pri drugi, tretji in četrti infuziji rituksimaba je bila dovoljena premedikacija z glukokortikoidom.

Zmanjšanje ali prilagoditev odmerka ciklofosfamida, azatioprina in mikofenolata je bilo dovoljeno v skladu s standardnimi pristopi za zagotovitev največje varnosti teh zdravil.

Uporabljen je bil naslednji študijsko predložen razpored zmanjševanja odmerka glukokortikoida (preglednica 2).

Preglednica 2: Razpored zmanjševanja odmerka glukokortikoida – odmerka prednizona (mg na dan)

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

Med študijo se je bilo treba izogibati glukokortikoidom, ki niso bili predvideni v okviru študije, razen če so bili nujno potrebni zaradi stanja, ki zahteva uporabo glukokortikoidov (kot je insuficienca nadledvične žleze). Bolnike, pri katerih je med študijo prišlo do poslabšanja ali ponovitve vaskulitisa, povezanega z ANCA, je bilo mogoče zdraviti z omejenim odmerjanjem glukokortikoidov.

Bolniki so bili v času randomizacije stratificirani, da bi dosegli ravnovesje med skupinami zdravljenja na podlagi 3 dejavnikov:

- na novo diagnosticiran ali ponovljeni vaskulitis, povezan z ANCA,
- vaskulitis, povezan z ANCA, pozitiven za proteinazo 3 (PR3) ali mieloperoksidazo (MPO),
- prejetje rituksimaba intravensko, ciklofosfamida intravensko ali ciklofosfamida peroralno.

Obe skupini zdravljenja sta bili dobro uravnoteženi glede izhodiščnih demografskih podatkov in značilnosti bolezni pri bolnikih (preglednica 3).

Preglednica 3: Izbrane izhodiščne značilnosti v osrednji študiji 3. faze ADVOCATE (populacija z namenom zdravljenja)

Demografske značilnosti	Avakopan (N = 166)	Primerjalno zdravilo (N = 164)
Starost ob presejanju		
povprečje (SD), leta	61 (14,6)	61 (14,5)
razpon, leta	13–83	15–88
Status vaskulitisa, povezanega z ANCA, n (%)		
na novo diagnosticirano	115 (69,3)	114 (69,5)
ponovitev	51 (30,7)	50 (30,5)
Pozitivnost za ANCA, n (%)		
PR3	72 (43,4)	70 (42,7)
MPO	94 (56,6)	94 (57,3)
Vrsta vaskulitisa, povezanega z ANCA, n (%)		
granulomatoza s poliangiitisom (GPA)	91 (54,8)	90 (54,9)
mikroskopski poliangiitis (MPA)	75 (45,2)	74 (45,1)
Ocena BVAS		
povprečje (SD)	16,3 (5,87)	16,2 (5,69)
eGFR		
povprečje (SD), ml/min/1,73 m ²	50,7 (30,96)	52,9 (32,67)
Predhodna uporaba glukokortikoidov (med presejanjem)		
n (%)	125 (75,3)	135 (82,3)
povprečje (SD), ekvivalentni odmerek prednizona (mg)	907 (1145,9)	978 (1157,5)

ANCA = antinevtrofilna citoplazemska avtoprotitelesa; BVAS = Birminghamska ocena aktivnosti vaskulitisa; MPO = mieloperoksidaza; PR3 = proteinaza 3, SD = standardni odklon

Študija je želela ugotoviti, ali lahko avakopan zagotovi učinkovito zdravljenje bolnikov z vaskulitisom, povezanim z ANCA, ob hkratni možnosti zmanjšanja uporabe glukokortikoidov brez ogrožanja varnosti ali učinkovitosti.

Primarni cilj je bila ocena učinkovitosti zgoraj opisanih režimov zdravljenja za inducirane in vzdrževanje remisije pri bolnikih z vaskulitisom, povezanim z ANCA, na podlagi naslednjih dveh primarnih opazovanih dogodkov:

- delež bolnikov z remisijo bolezni, ugotovljen na podlagi dosežene Birminghamske ocene aktivnosti vaskulitisa (BVAS) 0 ter neuporabe glukokortikoidov za zdravljenje vaskulitisa, povezanega z ANCA, v 4 tednih pred 26. tednom,
- delež bolnikov s trajno remisijo, definirano kot remisija v 26. tednu brez ponovitve do 52. tedna in ocena BVAS 0 ter neuporaba glukokortikoidov za zdravljenje vaskulitisa, povezanega z ANCA, v 4 tednih pred 52. tednom.

Oba primarna opazovana dogodka sta bila z uporabo postopka nadzora dostopa (en. gatekeeping procedure) zaporedno testirana za neinferiornost in superiornost za ohranjanje stopnje napak tipa I pri vrednosti 0,05.

Rezultati študije so prikazani v preglednici 4.

Preglednica 4: Remisija v 26. tednu in trajna remisija v 52. tednu v osrednji študiji 3. faze ADVOCATE (populacija z namenom zdravljenja)

	Avakopan N = 166 n (%)	Primerjalno zdravilo N = 164 n (%)	Ocena razlike v zdravljenju v %^a
Remisija v 26. tednu	120 (72,3)	115 (70,1)	3,4
95-% IZ	64,8; 78,9	62,5; 77,0	-6,0; 12,8
Trajna remisija v 52. tednu	109 (65,7)	90 (54,9)	12,5 ^b
95-% IZ	57,9; 72,8	46,9; 62,6	2,6; 22,3

IZ = interval zaupanja

^a Dvostranski 95 % IZ je izračunan s prilagajanjem dejavnikom randomizirane stratifikacije.

^b superiorna p-vrednost = 0,013 (dvostranska)

Opažena učinkovitost je bila dosledna v vseh zadevnih skupinah, tj. pri na novo diagnosticirani in ponovljeni bolezni, osebah, ANCA pozitivnih na PR3 in MPO, GPA in MPA ter pri moških in ženskah. Rezultate učinkovitosti osnovnega zdravljenja prikazuje preglednica 5.

Preglednica 5: Remisija v 26. tednu in trajna remisija v 52. tednu v osrednji študiji 3. faze ADVOCATE glede na osnovno zdravljenje (populacija z namenom zdravljenja)

	Avakopan n/N (%)	Primerjalno zdravilo n/N (%)	Razlika v %, 95 % IZ^a
Remisija v 26. tednu			
bolniki, ki so prejeli rituksimab intravensko	83/107 (77,6)	81/107 (75,7)	1,9 (-9,5; 13,2)
bolniki, ki so prejeli ciklofosfamid intravensko ali peroralno	37/59 (62,7)	34/57 (59,6)	3,1 (-14,7; 20,8)
Trajna remisija v 52. tednu			
bolniki, ki so prejeli rituksimab intravensko	76/107 (71,0)	60/107 (56,1)	15,0 (2,2; 27,7)
bolniki, ki so prejeli ciklofosfamid intravensko ali peroralno	33/59 (55,9)	30/57 (52,6)	3,3 (-14,8; 21,4)

^a Za razliko v deležih (avakopan minus primerjalno zdravilo) so dvostranski 95 % intervali zaupanja (IZ) izračunani z uporabo Waldove metode.

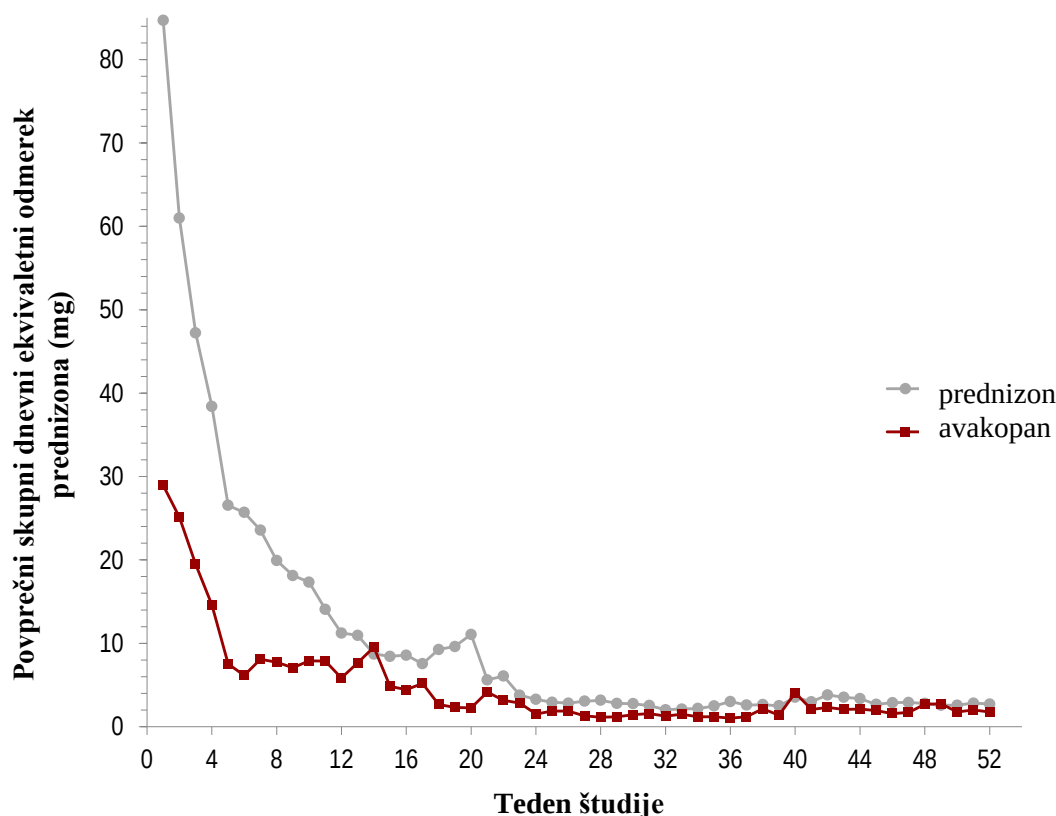
Toksičnost glukokortikoidov

V osrednji študiji 3. faze ADVOCATE je bil povprečni skupni kumulativni odmerek, enakovreden prednizonu, od 1. dne do konca zdravljenja približno 2,3-krat višji v skupini s primerjalnim zdravilom kot v skupini z avakopanom (3846,9 mg v primerjavi s 1675,5 mg).

Od izhodišča do 26. tedna je 86,1 % bolnikov, ki so uporabljali avakopan, prejelo glukokortikoide, ki niso bili predvideni v okviru študije. V primerjalni skupini je bila večina uporabe glukokortikoidov posledica postopka zdravljenja s prednizonom, določenega po protokolu.

Slika 2

Skupni povprečni dnevni odmerek glukokortikoidov, ekvivalenten prednizonu, (v mg) na bolnika po tednih študije po skupinah zdravljenja v okviru študije ADVOCATE (populacija z namenom zdravljenja)



Indeks toksičnosti glukokortikoidov (GTI) ocenjuje z glukokortikoidi povezane obolenosti, vključno z merjenjem indeksa telesne mase, toleranco za glukozo, lipidi, steroidno miopatijo, toksičnostjo za kožo, nevropsihiatrično toksičnostjo in okužbami. Višji indeks GTI pomeni večjo toksičnost glukokortikoidov. GTI vsebuje kumulativno stopnjo poslabšanja (CWS), ki zajema kumulativno toksičnost skozi čas, in agregatno oceno izboljšanja (AIS), ki zajema tako izboljšanje kot poslabšanje toksičnosti skozi čas.

Stopnji GTI (CWS in AIS) skupine z avakopanom v primerjavi s skupino s primerjalnim zdravilom sta povzeti v Preglednici 6. Meritve GTI so bile sekundarne končne točke v študiji in nobena ni bila kontrolirana glede množic.

Preglednica 6: Rezultati indeksa toksičnosti glukokortikoidov v osrednji študiji 3. faze ADVOCATE (populacija z namenom zdravljenja)

	Avakopan N = 166	Primerjalno zdravilo N = 164	Razlika med skupinama, 95-% IZ
Kumulativna stopnja poslabšanja (CWS)			
13. teden (povprečje najmanjših kvadratov)	25,7	36,6	-11,0 (-19,7; -2,2)
26. teden (povprečje najmanjših kvadratov)	39,7	56,6	-16,8 (-25,6; -8,0)
Skupna stopnja izboljšanja			
13. teden (povprečje najmanjših kvadratov)	9,9	23,2	-13,3 (-22,2; -4,4)
26. teden (povprečje najmanjših kvadratov)	11,2	23,4	-12,1 (-21,1; -3,2)

Pediatrična populacija

V osrednji študiji 3. faze ADVOCATE so bili preučevani skupno 3 mladostniki – dva v skupini z avakopanom in eden v skupini s primerjalnim zdravilom. En mladostnik iz skupine z avakopanom je prekinil zdravljenje zaradi poslabšanja renalnega vaskulitisa. Drugi mladostnik, ki je prejemal zdravljenje z avakopanom, je dosegel remisijo v 26. tednu in trajno remisijo v 52. tednu. Mladostnik iz skupine s primerjalnim zdravilom je prekinil zdravljenje zaradi neupoštevanja pogojev glede kontracepcije.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z avakopanom za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju vaskulitisa, povezanega z ANCA (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Kadar se avakopan daje s hrano, njegova najvišja plazemska koncentracija (C_{max}) nastopi z mediano časa (t_{max}) približno 2 uri. Avakopan je pokazal z odmerkom povezano povečanje sistemske izpostavitve v razponu odmerka od 10 do 30 mg.

Sočasna uporaba 30 mg v obliki kapsule z obrokom hrane z veliko količino maščob, ki vsebuje veliko kalorij, poveča plazemsko izpostavljenost (AUC) avakopana za okrog 72 % in zakasni t_{max} za približno 3 ure, ne vpliva pa na vrednost C_{max} .

Porazdelitev

Reverzibilna vezava avakopana in metabolita M1 na plazemske beljakovine (npr. na albumin in α 1-kisli-glikoprotein) je večja od 99,9 %. Navidezni volumen porazdelitve je visok (V_z/F 3000–11 000 l), kar kaže na široko porazdelitev učinkovine v tkivu.

Biotransformacija

Avakopan se večinoma izloča v I. fazi presnove. Po peroralni uporabi radioaktivno označenega avakopana je bila večina z učinkovino povezanih snovi v odvzetem blatu v obliki metabolitov I. faze. Glavni metabolit v obtoku (M1), monohidroksiliran produkt avakopana, je bil prisoten pri približno 12 % vseh z učinkovino povezanih snovi v plazmi. Ta metabolit predstavlja od 30 do 50 % izpostavljenosti nespremenjenemu zdravilu in učinkuje približno enako kot avakopan na C5aR1. Citokrom P450 (CYP) 3A4 je glavni encim, ki je odgovoren za očistek avakopana ter za tvorbo in očistek metabolita M1.

Klinične interakcije avakopana z občutljivim substratom CYP3A4 simvastatinom so opisane v poglavju 4.5. Avakopan je šibek inhibitor encima CYP2C9, kar dokazuje zmerno povišanje AUC testne učinkovine celekoksiba (1,15-krat).

In vitro avakopan ne inhibira drugih encimov CYP in ne inducira encimov CYP.

Avakopan je *in vitro* pokazal zanemarljivo do šibko inhibiranje običajnih transportnih poti. Zato so klinično pomembne interakcije malo verjetne, če se avakopan uporablja skupaj z učinkovinami, ki so substrati ali inhibitorji teh transportnih poti.

Izločanje

Na podlagi farmakokinetične analize populacije znaša skupni navidezni telesni očistek (CL/F) avakopana 16,3 l/h (95 % IZ: 13,1–21,1 l/h). Po farmakokinetični analizi populacije je mediani končni razpolovni čas izločanja 510 ur (21 dni). Če se avakopan po doseženem stanju dinamičnega ravnovesja preneha uporabljati, se preostala plazemska koncentracija avakopana po projekcijah zmanjša na okrog

20 % približno 4 tedne po zadnjem odmerku, na < 10 % 7 tednov po zadnjem odmerku, oziroma na < 5 % največje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja 10 tednov po zadnjem odmerku.

Po peroralni uporabi radioaktivno označenega avakopana se je 77 % radioaktivnosti izločilo z blatom in 10 % z urinom, 7 % radioaktivnega odmerka pa se je v blatu oziroma < 0,1 % v urinu izločilo kot nespremenjen avakopan. Ti rezultati kažejo, da je glavna pot očistka avakopana presnova, ki ji sledi izločanje metabolitov v blato, medtem ko je neposredno izločanje avakopana v urin ali blato preko žolča zanemarljivo.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Farmakokinetična analiza populacije ni pokazala pomembnega vpliva starosti (med odraslimi) na plazemsko izpostavljenost avakopanu, vendar so v kliničnih študijah na voljo omejeni podatki o farmakokinetiki pri bolnikih, starejših od 75 let. Pri starejših bolnikih ni treba prilagajati odmerka (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Farmakokinetične lastnosti avakopana so preučevali pri 16 bolnikih z blago okvaro jeter (razreda A po Child-Pughu) ali zmerno okvaro jeter (razreda B po Child-Pughu). V primerjavi s kontrolno skupino z normalnim delovanjem jeter niso opazili nobenih farmakološko pomembnih razlik v izpostavitvi (srednje razmerje C_{max} in $AUC \leq 1,3$) avakopanu ali njegovemu glavnemu metabolitu M1, zato prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.2).

Avakopana niso preučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razreda C po Child-Pughu) (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Na podlagi farmakokinetične analize populacije je plazemska izpostavitve avakopanu pri bolnikih z okvaro ledvic in zdravih preiskovancih podobna. Zaradi tega odmerka ni treba prilagajati na podlagi ledvične funkcije (glejte poglavje 4.2).

Avakopan ni bil raziskovan pri bolnikih z vaskulitisom, povezanim z ANCA, z eGFR pod 15 ml/min/1,73 m², ki so na dializi, potrebujejo dializo ali izmenjavo plazme.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Plodnost in zgodnji embrionalni razvoj

Peroralni odmerki avakopana v količini do 6,8-kratne klinične AUC pri hrčkih ni vplival na reproduktivno sposobnost (plodnost) samcev ali samic ali na zgodnji embrionalni razvoj.

Embrio-fetalni razvoj

Avakopan pri peroralnem odmerjanju hrčkom in kuncem ni bil teratogen. Pri hrčkih so opazili povečano incidenco skeletnih sprememb (kratko torakolumbalno nadštevilno rebro) pri izpostavitvi, enaki 5,3-kratniku klinične AUC. Pri kuncih je avakopan povzročil toksičnost za mater (neželene klinične znake in splave), vendar pri 0,6-kratniku klinične AUC fetalne toksičnosti niso zaznali.

Prenatalni in postnatalni razvoj

Avakopan pri mladičih hrčkov ženskega spola ni povzročil neželenih učinkov, ko so ga med brejostjo in sesanjem mladičev do odstavitve uporabljali z izpostavitvijo do 6,3-kratne klinične AUC. Pri samcih je prišlo do rahle zamude pri ločitvi prepucija pri 3,7-kratni klinični AUC. Ta izolirana ugotovitev je imela majhen toksikološki pomen in ni bila povezana s poslabšanjem kakršne koli reproduktivne sposobnosti.

Analiza plazemskih ravni avakopana pri samicah v laktaciji ter plazemskih ravni pri sesnih mladičih je pokazala prisotnost avakopana, kar kaže, da se avakopan verjetno izloča v mleko samic hrčkov v laktaciji.

Karcinogenost

Karcinogeni potencial avakopana je bil ocenjen pri podganah in hrčkih v 2-letni študiji.

Pri podganih samcih so po zdravljenju z avakopanom opazili rahlo povečano incidenco adenomov C-celic ščitnice, a povečanje ni bilo statistično pomembno, incidenca pa je ostala v pričakovanih okvirih za to živalsko vrsto. Pri hrčkih, farmakološko pomembni vrsti, avakopan ni bil karcinogen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

makroglicerol hidroksistearat
makrogol (4000)

Ovojnica kapsule

želatina
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)
polisorbat 80

Črnilo za tisk

črni železov oksid (E172)
šelak
kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni plastenki za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno indukcijsko zaporko.
Pakiranje po 30 ali 180 trdih kapsul ali skupno pakiranje po 540 trdih kapsul (3 pakiranja po 180).
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. januar 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN
(ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA (PAKIRANJI PO 30 IN 180 KAPSUL)****1. IME ZDRAVILA**

Tavneos 10 mg trde kapsule
avakopan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 10 mg avakopana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje makrogolglicerol hidroksistearat.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

180 trdih kapsul
30 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule je treba pogoltniti cele in jih vzeti med obrokom.
Kapsul ne drobite, žvečite ali odpirajte.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

»Vključiti QR kodo« + www.tavneos-patient.eu

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni plastenki za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1605/001 – 30 trdih kapsul
EU/1/21/1605/002 – 180 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Tavneos

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA NOTRANJI OVOJNINI**NOTRANJA ŠKATLA JE DEL SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA)****1. IME ZDRAVILA**

Tavneos 10 mg trde kapsule
avakopan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 10 mg avakopana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje makrogolglicerol hidroksistearat.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

180 trdih kapsul.
Sestavni del skupnega pakiranja. Ni mogoče prodajati ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule je treba pogoltniti cele in jih vzeti med obrokom.
Kapsul ne drobite, žvečite ali odpirajte.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni plastenki za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1605/003 – 540 trdih kapsul (3 pakiranja po 180)

13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Tavneos

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA (SKUPNO PAKIRANJE) – 540 (3 PAKIRANJA PO 180) TRDIH KAPSUL (Z MODRIM OKENCEM)

1. IME ZDRAVILA

Tavneos 10 mg trde kapsule
avakopan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 10 mg avakopana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje makrogolglicerol hidroksistearat.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Trde kapsule.
Skupno pakiranje: 540 (3 pakiranja po 180) trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule je treba pogoltniti cele in jih vzeti med obrokom.
Kapsul ne drobite, žvečite ali odpirajte.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Koda QR, ki jo je treba vključiti + www.tavneos-patient.eu

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni plastenki za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1605/003 – 540 trdih kapsul (3 pakiranja po 180)

13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Tavneos

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Tavneos 10 mg trde kapsule
avakopan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 10 mg avakopana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje makrogolglicerol hidroksistearat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

180 trdih kapsul
30 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule je treba pogoltniti cele in jih vzeti med obrokom.
Kapsul ne drobite, žvečite ali odpirajte.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni plastenki za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1605/001 – 30 trdih kapsul
EU/1/21/1605/002 – 180 trdih kapsul
EU/1/21/1605/003 – 540 trdih kapsul (3 pakiranja po 180)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Tavneos 10 mg trde kapsule avakopan

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tavneos in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tavneos
3. Kako jemati zdravilo Tavneos
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tavneos
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tavneos in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Tavneos?

Zdravilo Tavneos vsebuje učinkovino avakopan, ki se veže na posebno beljakovino v telesu, ki povzroča vnetje in se imenuje receptor za komplement 5a.

Za kaj uporabljamo zdravilo Tavneos?

Zdravilo Tavneos se uporablja za zdravljenje odraslih z boleznima s postopnim poslabšanjem, ki ju povzroča vnetje malih krvnih žil in se imenujeta granulomatoza s poliangiitisom (GPA) in mikroskopski poliangiitis (MPA):

- **Granulomatoza s poliangiitisom** večinoma prizadene male krvne žile ter tkivo v ledvicah, pljučih, grlu, nosu in sinusih, lahko pa tudi druge organe. Bolniki razvijejo majhne bulice (granulome) v krvnih žilah in okrog njih, ki jih tvorijo poškodbe tkiva, nastale zaradi vnetja.
- **Mikroskopski poliangiitis** prizadene manjše krvne žile. Pogosto prizadene ledvice, lahko pa tudi druge organe.

Receptor komplementa 5a ima ključno vlogo pri spodbujanju vnetja. To zdravilo se veže nanj in preprečuje njegovo delovanje, s čimer se zmanjša vnetje krvnih žil, ki se pojavi pri teh boleznih.

Zdravilo Tavneos se lahko uporablja z drugimi terapijami, ki vam jih je predpisal zdravnik.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tavneos

Ne jemljite zdravila Tavneos

- če ste alergični na avakopan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Tavneos in med zdravljenjem se posvetujte z zdravnikom, če ste imeli ali imate:

- simptome poškodbe jeter, kot so občutek slabosti (siljenje na bruhanje ali bruhanje), občutek utrujenosti, izguba apetita, porumenelost kože ali oči, temen urin, srbenje, bolečine v zgornjem delu trebuha, povišane ravni skupnega bilirubina, rumene razgradne snovi krvnega pigmenta, ali jetrnih encimov, kot so transaminaze,
- katero koli okužbo, nepričakovane podplutbe in krvavitve (ta dva znaka sta pogosta znaka odpovedi kostnega mozga),
- hepatitis B, hepatitis C, okužbo s HIV ali tuberkulozo,
- bolezen srca, kot je srčni infarkt, srčno popuščanje, vnetje srčnih žil,
- kakršno koli vrsto raka.

Zdravila Tavneos ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih z:

- aktivno boleznijo jeter ali
- aktivno, resno okužbo.

Zdravnik vam bo pred in po potrebi med zdravljenjem opravil krvne preiskave, da preveri:

- kakršne koli težave z jetri (z merjenjem jetrnih encimov in skupnega bilirubina v krvi),
- tveganje za okužbo (z merjenjem števila belih krvnih celic (levkocitov)).

Zdravnik se bo odločil začasno prekiniti ali trajno prekiniti zdravljenje.

Zdravnik vas bo tudi spremljal glede znakov in simptomov okužbe z bakterijo, imenovano *Neisseria meningitidis*. To je priporočljivo za odrasle bolnike z GPA ali MPA.

Priporočeno je, da se med zdravljenjem z zdravilom Tavneos zdravite, da preprečite pljučnico zaradi okužbe pljuč z bakterijo *Pneumocystis jirovecii*.

Priporočeno je, da se cepljenje opravi pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tavneos ali v fazi brez aktivne bolezni (granulomatoze s poliangiitisom oziroma mikroskopskega poliangiitisa).

Med zdravljenjem z zdravilom Tavneos so poročali o hudem in pogosto bolečem otekanju plasti pod kožo, predvsem na obrazu. Če to vpliva na grlo, lahko oteži dihanje. Če se pojavi otekanje obraza, ustnic, jezika, grla ali težave z dihanjem, prenehajte z zdravljenjem in poiščite nujno medicinsko pomoč.

Otroci in mladostniki

Zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 18 let, saj ni dovolj dokazov, da bi ugotovili, ali je to zdravilo varno in učinkovito za to starostno skupino.

Druga zdravila in zdravilo Tavneos

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Pomembno je, da obvestite svojega zdravnika, še posebej, če uporabljate katero od naslednjih zdravil:

- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin: zdravila za zdravljenje epilepsije in drugih bolezni,
- enzalutamid, mitotan: zdravili za zdravljenje raka,

- rifampicin: zdravilo za zdravljenje tuberkuloze in nekaterih drugih bolezni,
 - šentjanževko: zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje blage depresije.
- Če se med zdravljenjem z zdravilom Tavneos ni mogoče izogniti kratkotrajni uporabi katerega od teh zdravil, bo vaš zdravnik morda redno preverjal vaše stanje, da preveri, kako deluje zdravilo Tavneos.

Zdravilo Tavneos lahko vpliva na naslednja zdravila ali pa naslednja zdravila vplivajo na zdravilo Tavneos:

- alfentanil: zdravilo proti bolečinam, ki se uporablja med operacijo z anestetiki,
- boceprevir, telaprevir: zdravili za zdravljenje hepatitisa C,
- bosentan: zdravilo za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučih ter ran na prstih rok in nog, imenovanih skleroderma,
- klaritromicin, telitromicin: antibiotični zdravili za zdravljenje bakterijskih okužb,
- konivaptan: zdravilo za zdravljenje nizke koncentracije natrija v krvi,
- ciklosporin: zdravilo za zaviranje imunskega sistema in preprečevanje zavrnitve presadka, zdravljenje hudih kožnih bolezni in hudih vnetij oči ali sklepov,
- dabigatran: zdravilo za redčenje krvi,
- dihidroergotamin, ergotamin: zdravili za zdravljenje migrene,
- fentanil: močno zdravilo proti bolečinam,
- indinavir, efavirenz, etravirin, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir: zdravila za zdravljenje okužb s HIV,
- itakonazol, posakonazol, vorikonazol: zdravila za zdravljenje glivičnih okužb,
- ketokonazol: zdravilo za zdravljenje simptomov tako imenovanega Cushingovega sindroma, ki jih povzroči prekomerna proizvodnja kortizola
- mibefradil: zdravilo za zdravljenje nenormalnega bitja srca in visokega krvnega tlaka,
- modafinil: zdravilo za zdravljenje močne nagnjenosti k zaspanosti,
- nefazodon: zdravilo za zdravljenje depresije,
- simvastatin: zdravilo za zniževanje ravni skupnega holesterola, »slabega« holesterola (LDL-holesterol) in maščobnih snovi, imenovanih trigliceridi, v krvi,
- sirolimus, takrolimus: zdravili za zaviranje imunskega sistema in preprečevanje zavrnitve presadka.

Zdravilo Tavneos skupaj s hrano in pijačo

Med zdravljenjem z zdravilom Tavneos se izogibajte uživanju grenivke in pitju grenivkega soka, ki lahko vpliva na učinkovanje zdravila.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

- **Nosečnost**
Uporaba zdravila ni priporočljiva med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.
- **Dojenje**
Ni znano, ali se avakopan izloča v materino mleko. Tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti. Vaš zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali prekiniti zdravljenje z zdravilom Tavneos ali prenehati z dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zelo malo verjetno je, da bi imelo zdravilo Tavneos vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Zdravilo Tavneos vsebuje makrogolglicerol hidroksistearat

Lahko povzroči želodčne motnje in drisko.

3. Kako jemati zdravilo Tavneos

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je **3 kapsule zjutraj in 3 kapsule zvečer**.

Način uporabe

Kapsule pogoltnite s kozarcem vode. Kapsul **ne** drobite, žvečite ali odpirajte. Kapsule vzemite ob obroku, 3 kapsule zjutraj in 3 kapsule zvečer.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Tavneos, kot bi smeli

Takoj pokličite zdravnika.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Tavneos

Če imate do naslednjega načrtovanega odmerka **več kot 3 ure**, vzemite izpuščen odmerek čim prej in vzemite naslednji odmerek ob pravem času.

Če imate do naslednjega odmerka **manj kot 3 ure**, izpuščenega odmerka ne smete vzeti. Vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Tavneos

Če se pojavi otekanje obraza, ustnic, jezika ali grla ali težave z dihanjem, prekinite zdravljenje in poiščite nujno medicinsko pomoč. V nobenem drugem primeru ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se o tem posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj se posvetujte z zdravnikom, če opazite naslednje neželene učinke:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- rezultati preiskav krvi, ki kažejo na povišane ravni
 - jetrnih encimov (znak za težave z jetri)
 - bilirubina: rumena razgradna snov krvnega pigmenta.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- vnetje pljuč (simptomi so lahko piskanje, težave z dihanjem ali bolečine v prsih).

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- resna alergijska reakcija, ki povzroči otekanje pod kožo, predvsem na obrazu in lahko povzroči težave z dihanjem (angioedem).

Neznani (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- resne poškodbe jeter in žolčevodov (simptomi so lahko občutek slabosti (siljenje na bruhanje ali bruhanje), občutek utrujenosti, izguba apetita, porumenelost kože ali oči, temen urin, srbenje ali bolečine v zgornjem delu trebuha). (Glejte poglavje 2.)

Pojavijo se lahko tudi drugi neželeni učinki z naslednjimi pogostnostmi:

Zelo pogosti

- okužba zgornjih dihalnih poti
- vnetje nosu in grla
- glavobol
- občutek slabosti (siljenje na bruhanje)
- driska
- bruhanje
- zmanjšano število belih krvnih celic (levkocitov), kar se pokaže pri preiskavah krvi.

Pogosti

- vnetje sluznice nosu, ki povzroči kihanje, srbenje, izcedek in zamašen nos
- okužbe sečil
- vnetje sinusov ali bronhijev
- vnetje želodca in črevesne sluznice
- okužba spodnjih dihalnih poti
- vnetje kože in podkožja (celulitis)
- herpes zoster okužba (pasovec)
- gripa
- glivična okužba s kandido ali herpes v ustih
- vnetje srednjega ušesa
- zmanjšano število belih krvnih celic, imenovanih nevtrofilci (simptomi so lahko okužbe, povišana telesna temperatura ali boleče požiranje)
- bolečina v zgornjem delu trebuha
- povišana raven encima kreatin fosfokinaze v krvi (simptomi so lahko bolečine v prsih, zmedenost, bolečine v mišicah, nenadna šibkost ali odrevenelost telesa).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tavneos

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali platenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni platenki za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tavneos

- Učinkovina je avakopan.
Ena trda kapsula vsebuje 10 mg avakopana.

- Druge sestavine zdravila so:
 - makrogolglicerol hidroksistearat
 - makrogol (4000)
 - želatina
 - polisorbat 80
 - rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), črni železov oksid (E172)
 - titanov dioksid (E171)
 - šelak
 - kalijev hidroksid.

Izgled zdravila Tavneos in vsebina pakiranja

Trde kapsule zdravila Tavneos imajo rumeno telo in svetlo oranžen pokrovček s črnim napisom »CCX168«.

Kapsule so dolge 22 mm in imajo premer 8 mm.

Kapsule so pakirane v plastenkah z za otroke varno zaporko.

Zdravilo Tavneos je na voljo v

- pakiranju po 30 trdih kapsul ali
- pakiranju po 180 trdih kapsul ali
- skupnem pakiranju po 540 trdih kapsul (3 posamezna pakiranja po 180 trdih kapsul).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse informacije o tem zdravilu se obrnite na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Podrobne informacije o zdravilu so na voljo tudi na spletnem mestu <https://www.tavneos-patient.eu>.

Priloga IV

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo
dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUR) za avakopan so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke o času odkritja nenormalnih testov delovanja jeter, resnih primerih poškodb jeter zaradi zdravila, vključno s primeri s smrtnim izidom, o katerih so poročali v obdobju trženja, in odsotnost priporočil glede pogostnosti ali intervala spremljanja testov delovanja jeter v najnovejših priporočilih Evropske zveze revmatoloških združenj (EULAR) za zdravljenje vaskulitisa, povezanega z antinevtrofilnimi citoplazemskimi protitelesi, odbor PRAC meni, da je treba pogostnost spremljanja delovanja jeter (tj. jetrnih transaminaz in skupnega bilirubina) podrobneje opredeliti v informacijah o zdravilu. Odbor PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo avakopan, ustrezno spremeniti.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se odbor CHMP strinja z splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenja za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za avakopan odbor CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravila, ki vsebuje avakopan nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo dovoljenja za promet z zdravilom.