

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tavneos 10 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 10 mg avakopanu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 245 mg glyceromakrogol-hydroxystearátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Tobolky se žlutým tělem a světle oranžovým víčkem. Na tobole je černým inkoustem uvedeno „CCX168“.

Délka jedné tobolky je 22 mm a její průměr je 8 mm (velikost 0).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tavneos je v kombinaci s režimem s rituximabem nebo cyklofosfamidem indikován k léčbě dospělých pacientů s aktivní a závažnou granulomatózou s polyangiitidou (GPA) nebo mikroskopickou polyangiitidou (MPA) (viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a sledována zdravotnickými pracovníky se zkušenostmi v diagnostice a léčbě GPA nebo MPA.

Dávkování

Doporučená dávka je 30 mg přípravku Tavneos (3 tvrdé tobolky po 10 mg) užívaných perorálně dvakrát denně, ráno a večer, s jídlem.

Přípravek Tavneos má být podáván v kombinaci s rituximabem nebo cyklofosfamidem v následujícím režimu:

- rituximab intravenózně jednou týdně po dobu 4 týdnů nebo
- cyklofosamid intravenózně nebo perorálně po dobu 13 nebo 14 týdnů a následně azathioprin nebo mofetil-mykofenolát perorálně a
- glukokortikoidy dle klinické indikace.

Podrobnosti o dávkování a současném podávání glukokortikoidů a data o účinnosti a bezpečnosti kombinací najdete v bodech 4.8 a 5.1.

Údaje z klinických studií jsou omezeny na 52 týdnů expozice následované 8 týdny pozorování.

Zmeškané dávky léku

Pokud pacient vynechá dávku, je třeba tuto zapomenutou dávku užít co nejdříve, pokud do další plánované dávky nezbyvá méně než tři hodiny. Pokud do další dávky zbývá méně než tři hodiny, pak vynechaná dávka nemá být užita.

Úprava dávkování

Léčba se musí klinicky přehodnotit a dočasně pozastavit, jestliže:

- alaninaminotransferáza (ALT) nebo aspartátaminotransferáza (AST) je vyšší než 3násobek horní hranice normálu (ULN).

Léčba se musí dočasně pozastavit, jestliže:

- jsou hodnoty ALT nebo $AST > 5 \times ULN$,
- u pacienta se rozvine leukopenie (počet leukocytů $< 2 \times 10^9/l$) nebo neutropenie (neutrofily $< 1 \times 10^9/l$) nebo lymfopenie (lymfocyty $< 0,2 \times 10^9/l$),
- u pacienta probíhá aktivní, závažná infekce (např. infekce vyžadující hospitalizaci nebo prodlouženou hospitalizaci).

Léčbu lze opět zahájit:

- na základě normalizace hodnot a na základě individuálního posouzení přínosů/rizik.

Při opětovném zahájení léčby je zapotřebí důkladně monitorovat jaterní transaminázy a celkovou hladinu bilirubinu.

Trvalé ukončení léčby je třeba zvážit, jestliže:

- ALT nebo $AST > 8 \times ULN$,
- ALT nebo $AST > 5 \times ULN$ po dobu více než 2 týdnů,
- ALT nebo $AST > 3 \times ULN$ a celkový bilirubin $> 2 \times ULN$ nebo mezinárodní normalizovaný poměr (INR) $> 1,5$,
- ALT nebo $AST > 3 \times ULN$ s projevem únavy, nevolnosti, zvracení, bolesti nebo citlivosti v pravém horním kvadrantu, horečky, vyrážky a/nebo eozinofilie ($> 5 \%$),
- byla zjištěna souvislost mezi avakopanem a jaterní dysfunkcí.

Zvláštní populace

Starší osoby

U pacientů pokročilejšího věku není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha jater

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou jater není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Avakopan nebyl hodnocen u subjektů se závažnou poruchou jater (třída C podle Child-Pugha), a proto se jeho použití u těchto populací pacientů nedoporučuje.

Porucha ledvin

S ohledem na renální funkce není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Avakopan nebyl hodnocen u pacientů s vaskulitidou spojenou s antineutrofilními cytoplazmatickými protilátkami (ANCA) s odhadem glomerulární filtrace (eGFR) pod $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, kteří podstupují dialýzu nebo potřebují dialýzu či výměnu plazmy.

Závažné onemocnění projevující se jako alveolární krvácení

Avakopan nebyl hodnocen u pacientů se závažným onemocněním projevujícím se jako alveolární krvácení.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost avakopan u dospívajících (ve věku 12 až 17 let) nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8 a 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování. U dětí mladších 12 let nebyla doposud stanovena bezpečnost a účinnost. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen k perorálnímu podání.

Tvrdé tobolky se užívají s jídlem a polykají se celé, zapijí se vodou a nesmí se drtit, žvýkat ani otevírat.

Pacienti léčení avakopanem se mají vyhnout konzumaci grapefruitu a grapefruitového džusu (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hepatotoxicita

U pacientů užívajících avakopan v kombinaci s cyklofosfamidem (a následně azathioprinem nebo mykofenolátem) nebo rituximabem a trimetoprimem a sulfametoxazolem, byly pozorovány závažné nežádoucí reakce zvýšených jaterních transamináz spolu se zvýšeným celkovým bilirubinem. Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno polékové poškození jater a syndrom mizejících žlučovýchodů (VBDS), včetně případů s fatálním výsledkem (viz bod 4.8).

Podávání avakopan je třeba se vyhnout u pacientů s příznaky onemocnění jater, jako jsou např. zvýšené AST, ALT, alkalická fosfatáza (ALP) nebo celkový bilirubin $> 3 \times \text{ULN}$.

Před zahájením léčby se musí vyšetřit jaterní transaminázy a celkový bilirubin.

Pacienti musí být sledováni, zda u nich nedošlo ke zvýšení jaterních transamináz a celkového bilirubinu, tak, jak je klinicky indikováno, a v rámci rutinního sledování pacientova základního onemocnění (viz bod 4.2).

Krev a imunitní systém

Je třeba vyšetřit počet leukocytů (WBC) před zahájením léčby a sledovat pacienty tak, jak je klinicky indikováno, a v rámci rutinního sledování pacientova základního onemocnění (viz bod 4.2).

Léčba avakopanem nesmí být zahájena, pokud je $\text{WBC} < 3,5 \times 10^9/\text{l}$, počet neutrofilů $< 1,5 \times 10^9/\text{l}$ nebo počet lymfocytů $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$.

Pacienti léčení avakopanem musí být poučeni, aby neprodleně hlásili jakékoli známky infekce, neočekávaná zhmždění, krvácení či jakékoli jiné projevy selhání kostní dřeně.

Závažné infekce

U pacientů užívajících kombinovaná léčiva k léčbě GPA nebo MPA, včetně avakopanu v kombinaci s rituximabem nebo cyklofosfamidem, byly hlášeny závažné infekce (viz bod 4.8).

U pacientů musí být provedeno vyšetření na přítomnost závažných infekcí.

Avakopan nebyl hodnocen u pacientů s infekcemi virem hepatitidy B, hepatitidy C nebo virem lidské imunodeficiency (HIV). Před léčbou a během ní musí pacienti informovat svého lékaře, pokud jim byla diagnostikována tuberkulóza, infekce virem hepatitidy B, hepatitidy C nebo HIV. Při léčbě pacientů s tuberkulózou, infekcí virem hepatitidy B, hepatitidy C nebo HIV v anamnéze postupujte se zvýšenou opatrností.

Avakopan nesnižuje tvorbu membránového atakujícího komplexu (C5b-9) ani terminálního komplementového komplexu (TCC). V rámci klinického programu avakopanu nebyly identifikovány žádné případy meningitidy vyvolané *Neisseria meningitidis*. Pacienty léčené na vaskulitidu spojenou s ANCA sledujte podle standardní praxe z hlediska výskytu klinických známek a příznaků neisseriových infekcí.

Profylaxe pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii*

Profylaxe pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii* se doporučuje u dospělých pacientů s GPA nebo MPA během léčby avakopanem, a to podle místních doporučených postupů klinické praxe.

Imunizace

Bezpečnost imunizace živými vakcínami po léčbě avakopanem nebyla hodnocena. Vakcinaci, pokud možno, proveďte před zahájením léčby avakopanem nebo během klidové fáze onemocnění.

Angioedém

U pacientů užívajících avakopan byly hlášeny případy angioedému (viz bod 4.8).

Pacienti musí informovat svého lékaře, pokud se u nich objeví příznaky, jako je otok obličeje, rtů nebo jazyka, pocit přiškrcení v hrdle nebo ztížené dýchání.

V případě angioedému musí být avakopan vysazen.

Interakce se silnými induktory CYP3A4

Je třeba se vyvarovat použití silných induktorů enzymů CYP3A4 (např. karbamazepinu, enzalutamidu, mitotanu, fenobarbitalu, fenytoinu, rifampicinu a třezalky tečkované) společně s avakopanem (viz bod 4.5).

Pacienti, u nichž se předpokládá, že budou vyžadovat dlouhodobou léčbu těmito léčivými přípravky, nejsou určeni k léčbě avakopanem.

Pokud se nelze vyhnout krátkodobému současnému podávání těchto přípravků pacientovi, který se již léčí avakopanem, musí být takový pacient pečlivě sledován z hlediska recidivy aktivity onemocnění.

Srdeční poruchy

Pacienti s GPA nebo MPA jsou ohroženi srdečními poruchami, jako jsou např. infarkt myokardu, srdeční selhání a srdeční vaskulitida.

U pacientů léčených avakopanem byly hlášeny závažné nežádoucí příhody (SAE) v podobě srdečních poruch. Režim léčby založený na kombinaci s cyklofosfamidem následovaným azathioprinem může

představovat zvýšené riziko srdečních poruch v porovnání s režimy založenými na kombinaci s rituximabem.

Maligní onemocnění

Imunomodulační léčivé přípravky mohou zvyšovat riziko vzniku maligních onemocnění. Klinické údaje o této problematice jsou prozatím omezené (viz bod. 5.1).

Obsah glyceromakrogol-hydroxystearátu

Tento léčivý přípravek obsahuje glyceromakrogol-hydroxystearát, který může způsobit podráždění žaludku a průjem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Avakopan je substrátem CYP3A4. Současné podávání induktorů nebo inhibitorů tohoto enzymu může ovlivnit farmakokinetiku avakopanu.

Účinek silných induktorů CYP3A4 na avakopan

Současné podávání avakopanu s rifampicinem, silným induktorem enzymu CYP3A4, mělo za následek snížení plochy pod křivkou koncentrací (AUC) avakopanu přibližně o 93 % a maximální plazmatické koncentrace ($C_{\max}$) avakopanu přibližně o 79 %. Protože tato interakce může vést ke ztrátě účinnosti avakopanu, je třeba se vyvarovat použití silných induktorů enzymů CYP3A4 (např. karbamazepinu, enzalutamidu, mitotanu, fenobarbitalu, fenytoinu, rifampicinu a třezalky tečkované) společně s avakopanem (viz bod 4.4). Pro pacienty, u nichž je nutné dlouhodobé podávání těchto léčivých přípravků, není léčba avakopanem vhodná. Pokud se nelze vyvarovat krátkodobému současnému podávání u pacienta, který již avakopan užívá, musí být takový pacient pečlivě sledován z hlediska recidivy aktivity onemocnění.

Účinek středně silných induktorů CYP3A4 na avakopan

Při předepisování středně silných induktorů CYP3A4 (např. bosentanu, efavirenzu, etravirinu a modafinilu) jako souběžných léčivých přípravků s avakopanem postupujte opatrně a pečlivě vyhodnocujte přínosy/rizika avakopanu.

Účinek silných inhibitorů CYP3A4 na avakopan

Současné podávání avakopanu s itakonazolem, silným inhibitorem enzymu CYP3A4, mělo za následek zvýšení AUC avakopanu přibližně 2,2krát a $C_{\max}$ avakopanu přibližně 1,9krát. Proto silné inhibitory enzymu CYP3A4 (např. boceprevir, klarithromycin, konivaptan, indinavir, itakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sachinavir, telaprevir, telithromycin a vorikonazol) mají být u pacientů, kteří jsou léčeni avakopanem, užívány s opatrností. Pacienti musí být pečlivě sledováni z hlediska možného nárůstu nežádoucích účinků v důsledku zvýšené expozice avakopanu.

Grapefruit a grapefruitový džus mohou zvýšit koncentraci avakopanu, a proto se pacienti léčení avakopanem musí jejich konzumaci vyhnout.

Vliv avakopanu na jiné léčivé přípravky

Avakopan je slabým inhibitorem CYP3A4 v prostředí *in vivo* a může zvyšovat plazmatické expozice souběžně užívaných léčivých přípravků, které jsou substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem (např. alfentanil, cyklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, sirolimus a takrolimus). Při užívání těchto léčivých přípravků s avakopanem postupujte opatrně. Léčba pacientů musí být nastavena podle souhrnu údajů o přípravku příslušných léčivých přípravků s úzkým terapeutickým indexem.

Vliv glyceromakrogol-hydroxystearátu na citlivé substráty P-glykoproteinu (P-gp)

Není možné vyloučit klinicky relevantní vliv pomocné látky glyceromakrogol-hydroxystearátu na citlivé substráty P-gp s relativně nízkou biologickou dostupností (např. dabigatran etexilát). Při používání substrátů P-gp s nízkou biologickou dostupností u pacientů léčených avakopanem postupujte opatrně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Těhotenství

Údaje o podávání avakopanu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání avakopanu se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Avakopan nebyl měřen v mateřském mléce laktujících zvířat. Avakopan však byl detekován v plazmě mláďat kojících zvířat bez zjevných účinků na mláďata (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání avakopanu.

Fertilita

Údaje o vlivu avakopanu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici. Údaje ze studií na zvířatech nenaznačují žádné poškození mužské ani ženské fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Tavneos nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou nevolnost (23,5 %), bolest hlavy (20,5 %), snížený počet leukocytů (18,7 %), infekce horních cest dýchacích (14,5 %), průjem (15,1 %), zvracení (15,1 %) a nazofaryngitida (15,1 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími reakcemi jsou abnormální jaterní funkce (5,4 %) a pneumonie (4,8 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v pilotní studii fáze 3 vaskulitidy spojené s ANCA u pacientů léčených avakopanem a po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v tabulce 1 podle třídy orgánových systémů (SOC) a frekvence.

Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí reakce řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Není známo
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida	Pneumonie, rinitida, infekce močových cest, sinusitida, bronchitida, gastroenteritida, infekce dolních cest dýchacích, celulitida, herpes zoster, chřipka, orální kandidóza, herpes úst, otitis media		
Poruchy krve a lymfatického systému		Neutropenie ¹		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy			
Gastrointestinální poruchy ¹	Nevolnost, průjem, zvracení	Bolest horní poloviny břicha		
Poruchy jater a žlučových cest	Funkční jaterní test zvýšený ^{1,2}			Polékové poškození jater ¹ , syndrom mizejících žlučových ¹
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Angioedém ¹	
Vyšetření	Počet leukocytů snížený ³	Kreatinfosfokináza v krvi zvýšená ¹		

¹ Viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

² Alaninaminotransferáza zvýšená, celkový bilirubin v krvi zvýšený, abnormální funkce jater, gamaglutamyltransferáza zvýšená, jaterní enzymy zvýšené, transaminázy zvýšené.

³ Zahrnuje leukopenii.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hepatotoxicita

V pilotní studii fáze 3, ve které byla podávána dávka 330 pacientům, mělo 13,3 % pacientů ve skupině s avakopanem a 11,6 % pacientů ve skupině s prednisonem nežádoucí účinek projevující se zvýšeným funkčním jaterním testem (LFT).

Ve skupině s avakopanem byl ve studii fáze 3 hlášen zvýšený LFT a zahrnoval hepatitidu (1,2 %), cholestatickou hepatitidu (0,6 %), z nichž jeden pacient uváděl jako diagnózu hepatitidu

i cholestatickou hepatitidu, hepatocelulární poškození (0,6 %) u jednoho pacienta s diagnostikovanou asymptomatickou hepatitidou, cytolýzou a anikterickou cholestázou bez hepatocelulární insuficience.

V pivotalní studii fáze 3 byly nežádoucí příhody v podobě poruch jater a žlučových cest častější u pacientů léčených režimem založeným na kombinaci s cyklofosfamidem následovaným azathioprinem (10,2 %) ve srovnání s pacienty v režimu založeném na kombinaci s rituximabem (3,7 %).

Hodnocený léčivý přípravek byl pozastaven nebo trvale vysazen kvůli zvýšení LFT u 5,4 % pacientů ve skupině s avakopanem a u 3,0 % pacientů ve skupině s prednisonem. Závažné nežádoucí účinky zvýšeného LFT byly hlášeny u 5,4 % pacientů ve skupině s avakopanem a u 3,7 % pacientů ve skupině s prednisonem. Všechny závažné příhody související s játry odezněly při vysazení avakopanu a/nebo jiných potenciálně hepatotoxických léčivých přípravků, včetně trimetoprimu a sulfametoxazolu.

Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno polékové poškození jater a syndrom mizejících žlučodů (VBDS) (viz bod 4.4).

Neutropenie

V pivotalní studii fáze 3 byla hlášena neutropenie u 4 pacientů (2,4 %) v každé léčebné skupině. Ve skupině s prednisonem i ve skupině s avakopanem byl zaznamenán jeden případ agranulocytózy.

U pacienta ve skupině s avakopanem byla zaznamenána centrální neutropenie při biopsii kostní dřeně, která spontánně odezněla bez další léčby.

Kreatinfosfokináza zvýšená

V pivotalní studii fáze 3 mělo 6 pacientů (3,6 %) ve skupině s avakopanem a 1 pacient (0,6 %) ve skupině s prednisonem nežádoucí účinek projevující se zvýšenou kreatinfosfokinázou (CPK).

Přecitlivělost včetně angioedému

V pivotalní studii fáze 3 měli 2 pacienti (1,2 %) ve skupině s avakopanem nežádoucí účinek angioedém. Jeden pacient byl z důvodu této příhody hospitalizován. Podávání avakopanu bylo pozastaveno a obě příhody odezněly bez následků. U jednoho pacienta bylo podávání avakopanu opětovně zahájeno a angioedém se již znovu nevyskytl.

Gastrointestinální poruchy

V pivotalní studii fáze 3 byly nežádoucí reakce v podobě gastrointestinálních poruch pozorovány u 74,6 % pacientů léčených avakopanem a režimem založeným na kombinaci s cyklofosfamidem a následně azathioprinem ve srovnání se subjekty v režimu založeném na kombinaci s rituximabem (53,3 %).

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Ve fázi 3 studie byli hodnoceni celkem 3 dospívající, jeden ve skupině s prednisonem a dva ve skupině s avakopanem. U dětí mladších 12 let nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 5.1).

Starší pacienti

Bezpečnostní profil byl v klinických studiích podobný u pacientů ve věku ≥ 65 let a dospělých pacientů ve věku < 65 let.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Avakopan byl hodnocen u zdravých subjektů v maximální celkové denní dávce 200 mg (podávané v dávce 100 mg dvakrát denně) po dobu 7 dnů bez známek toxicity omezující dávku. V případě předávkování se doporučuje, aby byl pacient sledován z hlediska výskytu jakýchkoli známek nebo příznaků nežádoucích účinků a aby byla poskytnuta odpovídající příznaková léčba a podpůrná péče.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory komplementu, ATC kód: L04AJ05

Mechanismus účinku

Avakopan je selektivní antagonist lidského komplementového receptoru 5a (C5aR1 nebo CD88) a kompetitivně inhibuje interakci mezi C5aR1 a anafylatoxinem C5a. Specifická a selektivní blokáda C5aR1 avakopanem snižuje prozánětlivé účinky C5a, které zahrnují aktivaci neutrofilů, migraci neutrofilů a adheenci k místům zánětu malých krevních cév, retrakci a permeabilitu vaskulárních endoteliálních buněk.

Farmakodynamické účinky

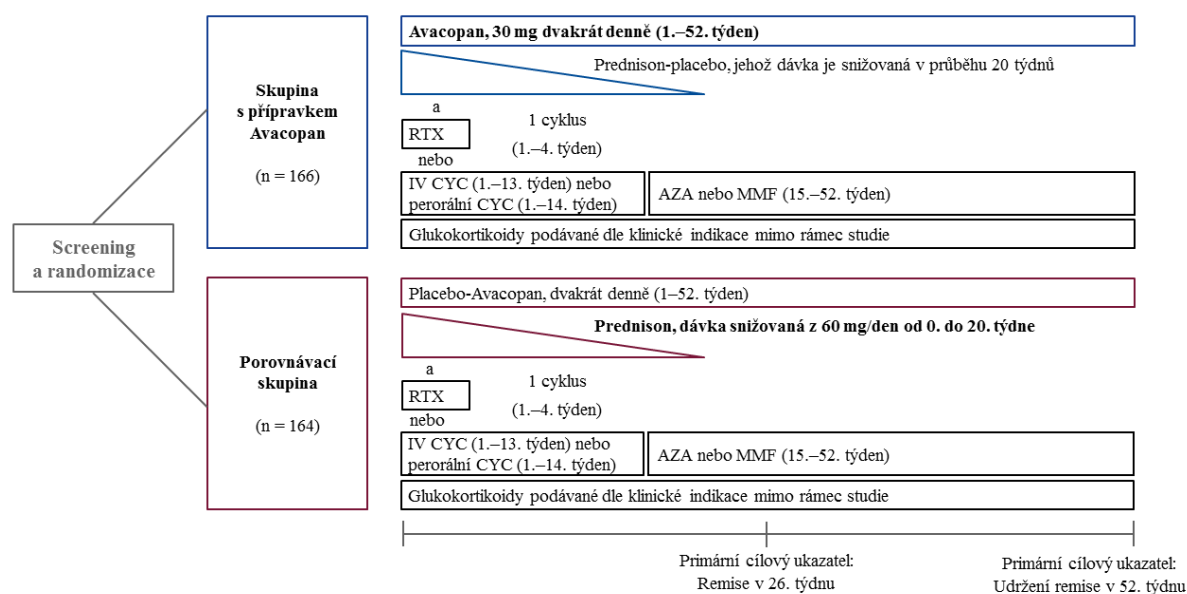
Avakopan blokuje upregulaci CD11b (integrin alfa M) indukovanou C5a na neutrofilech od lidí, kterým byl podáván avakopan. CD11b umožňuje adhezi neutrofilů na vaskulární endoteliální povrchy, což je jeden z kroků procesu onemocnění vaskulitidou.

Klinická účinnost a bezpečnost

Celkem 330 pacientů starších 13 let s granulomatózou s polyangiitidou (GPA) (54,8 %) nebo s mikroskopickou polyangiitidou (MPA) (45,2 %) bylo léčeno v randomizované, dvojité zaslepené, dvojité matoucí, multicentrické pivotní studii ADVOCATE fáze 3 s aktivním komparátorem po dobu 52 týdnů.

Uspořádání studie ADVOCATE je zobrazen na obrázku 1.

Obrázek 1 Uspořádání studie ADVOCATE



AZA = azathioprin; CYC = cyklofosfamid; IV = intravenózní; MMF = mofetil-mykofenolát; RTX = rituximab

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 do jedné ze dvou skupin:

- Skupina s avakopanem (N = 166): Pacientům bylo podáváno 30 mg avakopanu dvakrát denně po dobu 52 týdnů plus placebo odpovídající prednisonu v režimu snižování dávky (tzv. tapering) po dobu 20 týdnů.
- Porovnávací skupina (N = 164): Pacientům bylo podáváno placebo odpovídající avakopanu dvakrát denně po dobu 52 týdnů plus prednison (v postupně snižující se dávce z 60 mg/den na 0 po dobu 20 týdnů).

Všichni pacienti z obou skupin podstupovali léčbu standardními imunosupresivními režimy, a to buď:

- rituximabem v dávce 375 mg/m² intravenózně jednou týdně po dobu 4 týdnů nebo,
- intravenózním cyklofosfamidem po dobu 13 týdnů (15 mg/kg až 1,2 g každé 2 až 3 týdny) a poté počínaje 15. týdnem perorálním azathioprinem v dávce 1 mg/kg denně s titrací až 2 mg/kg denně (namísto azathioprinu bylo povoleno podávání mofetil-mykofenolátu v dávce 2 g denně. Pokud nebyl mofetil-mykofenolát tolerován nebo nebyl dostupný, bylo možné podat enterosolventní natrium-mykofenolát v cílové dávce 1 440 mg/den), nebo,
- perorálním cyklofosfamidem po dobu 14 týdnů (2 mg/kg denně) následovaným perorálním azathioprinem nebo mofetil-mykofenolátem / natrium-mykofenolátem počínaje 15. týdnem (stejný dávkovací režim jako v případě intravenózního cyklofosfamidů).

Při první infuzi rituximabu bylo před zahájením infuze rituximabu podáváno 100 mg methylprednisolonu nebo jiného odpovídajícího léku. Pro druhou, třetí a čtvrtou infuzi rituximabu byla povolena premedikace glukokortikoidy.

Bylo povoleno snižovat a upravovat dávky cyklofosfamidů, azathioprinu a mykofenolátu, což odpovídá standardním postupům pro zajištění maximální bezpečnosti těchto léčivých přípravků.

Byl použit následující plán snižování dávky glukokortikoidů podávaných v rámci studie (tabulka 2).

Tabulka 2: Plán snižování dávky glukokortikoidů – dávka prednisonu (mg na den)

Den studie	Avakopan	Porovnávací léčivo	
	Všichni	≥ 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

Podávání glukokortikoidů mimo rámec studie muselo být v jejím průběhu v největší možné míře omezeno, pokud nebylo nezbytné pro řešení stavu vyžadujícího podání glukokortikoidů (např. nedostatečnost nadledvin). Nicméně, pacienti, u nichž během studie došlo ke zhoršení nebo k relapsu vaskulitidy asociované s ANCA, mohli být v omezené míře léčeni glukokortikoidy.

Pacienti byli v době randomizace stratifikováni za účelem dosažení rovnováhy mezi léčebnými skupinami, a to na základě 3 faktorů:

- nově diagnostikovaná nebo relabující vaskulitida spojená s ANCA,
- vaskulitida spojená s ANCA pozitivní na proteinázu 3 (PR3) nebo myeloperoxidázu (MPO),
- léčba buď intravenózním rituximabem, intravenózním cyklofosfamidem nebo perorálním cyklofosfamidem.

Obě léčebné skupiny byly dobře vyvážené, co se týče výchozích demografických údajů a charakteristik onemocnění pacientů (tabulka 3).

Tabulka 3: Vybrané výchozí charakteristiky v rámci pilotní studie fáze 3 ADVOCATE (populace intent-to-treat)

Demografické údaje	Avakopan (N = 166)	Porovnávací léčivo (N = 164)
Věk v době screeningu		
Střední hodnota (SD), roky	61 (14,6)	61 (14,5)
Rozsah, roky	13–83	15–88
Status vaskulitidy spojené s ANCA, n (%)		
Nově diagnostikovaná	115 (69,3)	114 (69,5)
Relabující	51 (30,7)	50 (30,5)
Pozitivita ANCA, n (%)		
PR3	72 (43,4)	70 (42,7)
MPO	94 (56,6)	94 (57,3)
Typ vaskulitidy spojené s ANCA, n (%)		
Granulomatóza s polyangiitidou (GPA)	91 (54,8)	90 (54,9)
Mikroskopická polyangiitida (MPA)	75 (45,2)	74 (45,1)
Skóre BVAS		
Střední hodnota (SD)	16,3 (5,87)	16,2 (5,69)
eGFR		
Střední hodnota (SD), ml/min/1,73 m ²	50,7 (30,96)	52,9 (32,67)

Demografické údaje	Avakopan (N = 166)	Porovnávací léčivo (N = 164)
Předchozí užívání glukokortikoidů (během screeningu)		
n (%)	125 (75,3)	135 (82,3)
Střední hodnota (SD), dávka ekvivalentní prednisonu (mg)	907 (1 145,9)	978 (1 157,5)

ANCA = antineutrofilní cytoplazmatická autoprotilátka; BVAS = birminghamské skóre aktivity vaskulitidy; MPO = myeloperoxidáza; PR3 = proteináza-3, SD = směrodatná odchylka

Cílem studie bylo stanovit, zda avakopan může představovat účinnou léčbu pro pacienty s vaskulitidou spojenou s ANCA a zároveň umožnit nižší míru užívání glukokortikoidů bez dopadu na bezpečnost nebo účinnost.

Primárním cílem bylo vyhodnotit účinnost výše popsaných režimů léčby k navození a udržení remise u pacientů s vaskulitidou spojenou s ANCA na základě následujících dvou primárních cílových parametrů:

- podíl pacientů v remisi onemocnění definovaný jako dosažení Birminghamského skóre aktivity vaskulitidy (BVAS) 0 a neužívání glukokortikoidů k léčbě vaskulitidy spojené s ANCA během 4 týdnů před 26. týdnem,
- podíl pacientů s trvalou remisi definovaný jako remise k 26. týdnu bez relapsu k 52. týdnu a BVAS 0 a neužívání glukokortikoidů k léčbě vaskulitidy spojené s ANCA během 4 týdnů před 52. týdnem.

Oba primární cílové parametry byly sekvenčně testovány na non-inferioritu a superioritu pomocí tzv. postupu gatekeeping, aby byla zachována míra chybovosti typu I na 0,05.

Výsledky z této studie jsou zobrazeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Remise k 26. týdnu a trvalá remise k 52. týdnu v rámci pivotní studie fáze 3 ADVOCATE (populace intent-to-treat)

	Avakopan N = 166 n (%)	Porovnávací léčivo N = 164 n (%)	Odhad rozdílů v léčbě v % ^a
Remise k 26. týdnu	120 (72,3)	115 (70,1)	3,4
95% CI	64,8, 78,9	62,5, 77,0	-6,0, 12,8
Trvalá remise k 52. týdnu	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 spolehlivosti

^a Oboustranné 95% CI jsou vypočteny v závislosti na faktorech stratifikace randomizace.

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

Pozorovaná účinnost byla konzistentní napříč příslušnými podskupinami, tj. těmi s nově diagnostikovaným a relabujícím onemocněním, PR3 a MPO pozitivní na ANCA, GPA a MPA a mezi muži a ženami. Výsledky účinnosti s ohledem na další léčbu jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Remise k 26. týdnu a trvalá remise k 52. týdnu v rámci pivotní studie fáze 3 ADVOCATE s ohledem na další léčbu (populace intent-to-treat)

	Avakopan n/N (%)	Porovnávací léčivo n/N (%)	Rozdíl v %, 95% CI ^a
Remise k 26. týdnu			
Pacienti léčeni intravenózním rituximabem	83/107 (77,6)	81/107 (75,7)	1,9 (−9,5, 13,2)
Pacienti léčeni intravenózním nebo perorálním cyklofosfamidem	37/59 (62,7)	34/57 (59,6)	3,1 (−14,7, 20,8)
Trvalá remise k 52. týdnu			
Pacienti léčeni intravenózním rituximabem	76/107 (71,0)	60/107 (56,1)	15,0 (2,2, 27,7)
Pacienti léčeni intravenózním nebo perorálním cyklofosfamidem	33/59 (55,9)	30/57 (52,6)	3,3 (−14,8, 21,4)

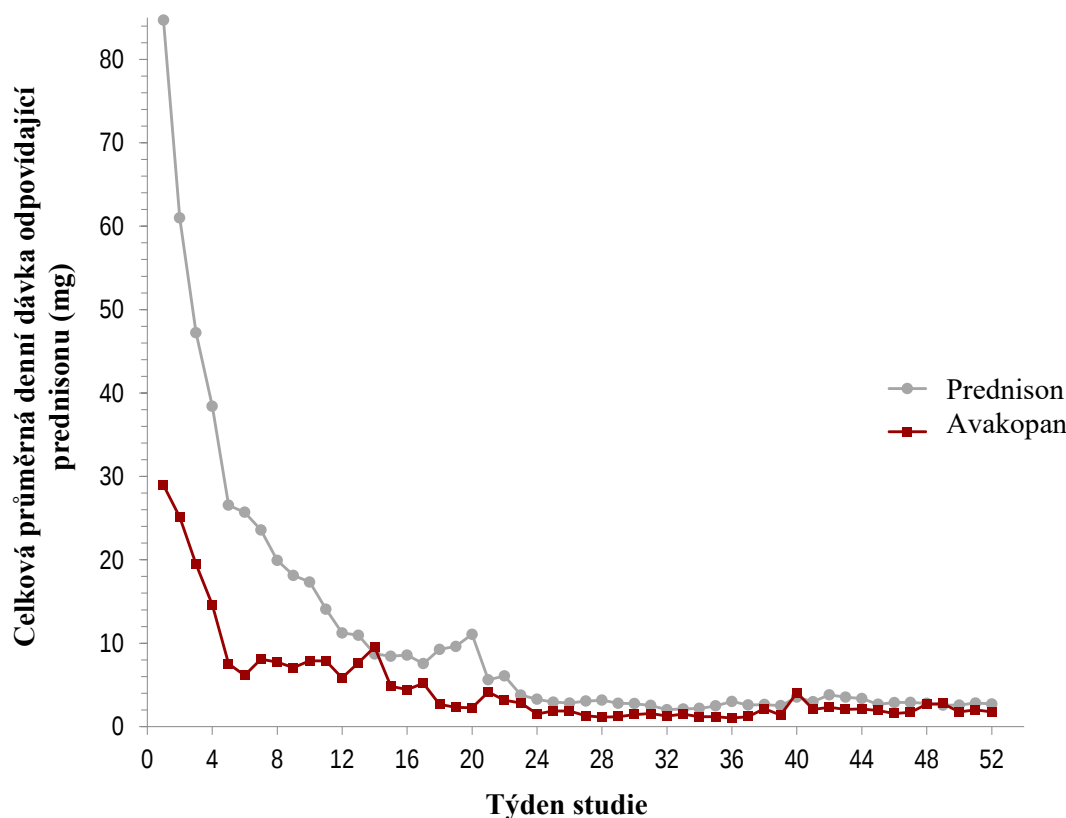
^a Oboustranné 95% intervaly spolehlivosti (CI) jsou vypočteny pro rozdíl v podílech (avakopan minus porovnávací léčivo) pomocí Waldovy metody.

Toxicita glukokortikoidů

V pivotní studii fáze 3 ADVOCATE byla střední celková kumulativní dávka odpovídající prednisonu od 1. dne do konce léčby přibližně 2,3krát vyšší v porovnávací skupině ve srovnání se skupinou s avakopanem (3 846,9 mg oproti 1 675,5 mg).

Od začátku studie do 26. týdne dostalo 86,1 % pacientů užívajících avakopan glukokortikoidy mimo rámec studie. V porovnávací skupině bylo použito glukokortikoidů většinou následkem protokolem definovaného postupu pro prednison.

Obrázek 2: Celková průměrná denní dávka glukokortikoidů odpovídající prednisonu na pacienta podle týdnu studie ve studii ADVOCATE (populace intent-to-treat)



Index toxicity glukokortikoidů (GTI) posuzuje morbiditu související s glukokortikoidy včetně měření indexu body mass index, glukózové tolerance, lipidů, steroidní myopatie, toxického poškození kůže, neuropsychiatrické toxicity a infekce. Vyšší GTI značí vyšší toxicitu glukokortikoidů. GTI obsahuje skóre Cumulative Worsening Score (CWS), které zachycuje kumulativní toxicitu v průběhu času, a skóre Aggregate Improvement Score (AIS), které zachycuje zlepšování a zhoršování toxicity v průběhu času.

Dvě skóre GTI (CWS a AIS) ve skupině s avakopanem oproti porovnávací skupině jsou shrnuta v tabulce 6). Měření GTI byla sekundárním cílem ve studii a nebyla u nich hodnocena multiplicita.

Tabulka 6: Index toxicity glukokortikoidů v rámci pivotní studie fáze 3 ADVOCATE (populace intent-to-treat)

	Avakopan N = 166	Porovnávací léčivo N = 164	Rozdíl mezi skupinami, 95% CI
Skóre kumulativního zhoršení (CWS)			
13. týden (střední hodnota dle tzv. metody nejmenších čtverců)	25,7	36,6	-11,0 (-19,7, -2,2)
26. týden (střední hodnota dle tzv. metody nejmenších čtverců)	39,7	56,6	-16,8 (-25,6, -8,0)
Skóre celkového zlepšení (AIS)			
13. týden (střední hodnota dle tzv. metody nejmenších čtverců)	9,9	23,2	-13,3 (-22,2, -4,4)
26. týden (střední hodnota dle tzv. metody nejmenších čtverců)	11,2	23,4	-12,1 (-21,1, -3,2)

Pediatrická populace

V rámci pivotní studie fáze 3 ADVOCATE byli hodnoceni celkem 3 dospívající, a to dva ve skupině s avakopanem a jeden v porovnávací skupině. Jeden dospívající ze skupiny s avakopanem ukončil léčbu z důvodu zhoršení renální vaskulitidy. Druhý dospívající pacient, kterému byl podáván avakopan, dokončil léčbu, k 26. týdnu dosáhl remise a k 52. týdnu dosáhl trvalé remise. Dospívající z porovnávací skupiny ukončil léčbu kvůli nedodržování pokynů týkajících se antikoncepce.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s avakopanem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace, u které je léčena vaskulitida spojená s ANCA (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Pokud je avakopan podáván bez jídla, pak je jeho vrcholové plazmatické koncentrace (C_{max}) dosaženo za medián doby (t_{max}) přibližně 2 hodin. Avakopan prokázal přibližné zvýšení systémové expozice v závislosti na dávce v rozmezí dávek od 10 do 30 mg.

Podávání dávky 30 mg ve formě tobolek spolu s jídlem s vysokým obsahem tuku a kalorií zvyšuje plazmatickou expozici (AUC) avakopanu přibližně o 72 % a oddaluje t_{max} přibližně o 3 hodiny, zatímco C_{max} není ovlivněna.

Distribuce

Reverzibilní vazba avakopanu a metabolitu M1 na plazmatický protein (např. na albumin a α 1-kyselé glykoprotein) je vyšší než 99,9 %. Zdánlivý distribuční objem je vysoký (V_z/F 3 000 – 11 000 l), což značí rozsáhlou distribuci účinné látky v tkáních.

Biotransformace

Avakopan je vylučován především prostřednictvím metabolismu fáze I. Po perorálním podání radioaktivně značeného avakopanu byla většina materiálu souvisejícího s účinnou látkou zachycena ve stolici ve formě metabolitů fáze I. Jeden hlavní cirkulující metabolit (M1), monohydroxylovaný produkt avakopanu, byl přítomen na ~12 % celkového materiálu souvisejícího s účinnou látkou v plazmě. Tento metabolit představuje 30 až 50 % primární expozice a má přibližně stejnou aktivitu jako avakopan na C5aR1. Cytochrom P450 (CYP) 3A4 je hlavním enzymem odpovědným za clearance avakopanu a za tvorbu a clearance metabolitu M1.

Avakopan je slabým inhibitorem CYP3A4 a CYP2C9, jak naznačuje mírné zvýšení AUC účinných látek midazolamu (1,81krát) a celekoxibu (1,15krát).

V prostředí *in vitro* není avakopan inhibitorem ani induktorem jiných enzymů CYP.

V prostředí *in vitro* avakopan vykazoval zanedbatelnou až slabou inhibici běžných transportérů. Klinicky relevantní interakce jsou proto nepravděpodobné, pokud je avakopan podáván současně s látkami, které jsou substráty nebo inhibitory těchto transportérů.

Eliminace

Na základě populační farmakokinetické analýzy je celková zdánlivá tělesná clearance (CL/F) avakopanu 16,3 l/h (95% CI: 13,1–21,1 l/h). Na základě populační farmakokinetické analýzy je medián terminálního eliminačního poločasu 510 hodin (21 dní). Po přerušení podávání avakopanu po dosažení ustáleného stavu se předpokládá, že reziduální plazmatická koncentrace avakopanu poklesne na ~20 % maximální koncentrace v ustáleném stavu za přibližně 4 týdny, na < 10 % za přibližně 7 týdnů a na < 5 % přibližně za 10 týdnů od poslední dávky.

Po perorálním podání radioaktivně značeného avakopanu bylo přibližně 77 % radioaktivity nalezeno ve stolici a přibližně 10 % v moči a 7 % radioaktivní dávky bylo nalezeno ve formě nezměněného avakopanu ve stolici a < 0,1 % v moči. Tyto výsledky naznačují, že hlavní cestou clearance avakopanu je metabolismus následovaný biliární exkrecí metabolitů do stolice a že přímé vylučování avakopanu do moči nebo stolice žlučí je zanedbatelné.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Populační farmakokinetická analýza nezjistila žádný významný vliv věku (u dospělých) na plazmatickou expozici avakopanu, nicméně v klinických studiích byly farmakokinetické údaje u pacientů starších 75 let omezené. U pacientů pokročilejšího věku není nutná žádná úprava dávky (viz bod 4.2).

Porucha jater

Farmakokinetické vlastnosti avakopanu byly hodnoceny u 16 subjektů s mírnou (třída A podle Child-Pugha) nebo středně těžkou (třída B podle Child-Pugha) poruchou jater. Ve srovnání s běžnými kontrolami nebyly pozorovány žádné farmakologicky relevantní rozdíly v expozici (střední poměry C_{max} a $AUC \leq 1,3$) avakopanu nebo jeho hlavního metabolitu M1. Žádná úprava dávky proto není nutná (viz bod 4.2).

Avakopan nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou jater (třída C podle Child-Pugha) (viz bod 4.2).

Porucha ledvin

Na základě populační farmakokinetické analýzy je plazmatická expozice avakopanu u pacientů s renálním poškozením a u zdravých subjektů podobná. S ohledem na renální funkce proto není nutná žádná úprava dávky (viz bod 4.2).

Avakopan nebyl hodnocen u pacientů s vaskulitidou spojenou s ANCA s eGFR pod 15 ml/min/1,73 m², kteří podstupují dialýzu nebo potřebují dialýzu či výměnu plazmy.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a karcinogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Fertilita a časný embryonální vývoj

Avakopan při perorálních dávkách odpovídajících až 6,8násobku klinické AUC nevykázal u křečků žádný vliv na reprodukční výkon (fertilitu) samců ani samic nebo na časný vývoj.

Embryofetální vývoj

Avakopan nebyl při perorálním podávání křečkům a králíkům teratogenní. U křečků byl pozorován zvýšený výskyt kosterních variací (krátké torakolumbální nadpočetné žebro) při expozici odpovídající 5,3násobku klinické AUC. U králíků avakopan vyvolával toxicitu pro matku (nepříznivé klinické příznaky a potraty), avšak při 0,6násobku klinické AUC nevyvolával žádnou toxicitu pro plod.

Pre- a postnatální vývoj

Při podávání avakopanu křečkům při expozicích až 6,3násobku klinické AUC během březosti a laktace až do odstavení nezpůsobil avakopan u samicích mláďat žádné nepříznivé účinky. U samců docházelo při 3,7násobku klinické AUC k mírnému zpoždění separace prepucia. Tomuto izolovanému nálezu je připisována malá toxikologická významnost a nález nebyl asociován s žádným poškozením reprodukčních funkcí.

Analýza plazmatických hladin avakopanu u kojících matek a plazmatických hladin u kojených mláďat vykazovala přítomnost avakopanu, což značí, že avakopan je pravděpodobně vylučován do mateřského mléka kojících křečků.

Karcinogenita

Karcinogenní potenciál avakopanu byl hodnocen ve 2leté studii u potkanů a u křečků. U samců potkanů léčených avakopanem byl zaznamenán mírně zvýšený výskyt C-buněčného adenomu štítné žlázy. Toto zvýšení nebylo statisticky významné a míra výskytu byla v rámci rozmezí dosavadních údajů o kontrole. Avakopan nebyl karcinogenní u křečků jakožto farmakologicky relevantního druhu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Glyceromakrogol-hydroxystearát
Makrogol (4000)

Pouzdro tobolky

Želatina

Červený oxid železitý (E172)

Žlutý oxid železitý (E172)

Oxid titaničitý (E171)

Polysorbát 80

Inkoust na potisk

Černý oxid železitý (E172)

Šelak

Hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s dětským bezpečnostním uzávěrem a indukčním těsněním.

Velikosti balení: 30 nebo 180 tvrdých tobolek nebo vícečetné balení s 540 tvrdými tobolkami (3 balení po 180).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1605/001

EU/1/21/1605/002

EU/1/21/1605/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. ledna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA – BALENÍ PO 30 A 180 TOBOLKÁCH****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tavneos 10 mg tvrdé tobolky
avakopan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 10 mg avakopanu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje glyceromakrogol-hydroxystearát.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

180 tvrdých tobolek
30 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolky se polykají celé a užívají se s jídlem.
Tobolky nedrtíte, nežvýkejte ani neotevírejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

„vložit QR kód“ + www.tavneos-patient.eu

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Tavneos

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA V RÁMCI VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUEBOXU)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tavneos 10 mg tvrdé tobolky
avakopan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 10 mg avakopanu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje glyceromakrogol-hydroxystearát.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

180 tvrdých tobolek.
Je součástí vícečetného balení. Nesmí se prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolky se polykají celé a užívají se s jídlem.
Tobolky nedrťte, nežvýkejte ani neotevírejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1605/003 – 540 tvrdých tobolek (3 balení po 180)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Tavneos

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNĚJŠÍ KRABÍČKA (CELÉ VÍCEČETNÉ BALENÍ) – 540 TVRDÝCH TOBOLEK
(3 BALENÍ PO 180) (S BLUEBOXEM)**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tavneos 10 mg tvrdé tobolky
avalopan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 10 mg avakopanu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje glyceromakrogol-hydroxystearát.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdé tobolky.

Vícečetné balení: 540 tvrdých tobolek (3 balení po 180)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolky se polykají celé a užívají se s jídlem.
Tobolky nedrtíte, nežvýkejte ani neotevírejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

„vložit QR kód“ + www.tavneos-patient.eu

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1605/003 – 540 tvrdých tobolek (3 balení po 180)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Tavneos

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tavneos 10 mg tvrdé tobolky
avakopan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 10 mg avakopanu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje glyceromakrogol-hydroxystearát.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

180 tvrdých tobolek
30 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tobolky se polykají celé a užívají se s jídlem.
Tobolky nedrťte, nežvýkejte ani neotevírejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Tavneos 10 mg tvrdé tobolky avakopan

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tavneos a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tavneos užívat
3. Jak se přípravek Tavneos užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tavneos uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Tavneos a k čemu se používá

Co je přípravek Tavneos?

Přípravek Tavneos obsahuje účinnou látku avakopan, která se váže na specifický protein v těle nazývaný receptor komplementu 5a.

K čemu se přípravek Tavneos používá?

Přípravek Tavneos se používá k léčbě dospělých s postupně se horšícími nemocemi způsobenými zánětem malých krevních cév, které se nazývají granulomatóza s polyangiitidou (GPA) a mikroskopická polyangiitida (MPA):

- **Granulomatóza s polyangiitidou**
Postihuje hlavně malé krevní cévy a tkáň v ledvinách, plicích, krku, nosu a dutinách, ale i v dalších orgánech. Pacientům se objeví malé bulky (granulomy) v krevních cévách a kolem nich, které vznikají kvůli poškození tkáň způsobenému zánětem.
- **Mikroskopická polyangiitida**
Postihuje menší krevní cévy. Často postihuje ledviny, ale může zasáhnout i jiné orgány.

Receptor komplementu 5a hraje klíčovou roli v podpoře zánětu. Tento přípravek se k němu váže a brání mu v činnosti, čímž snižuje zánět krevních cév při těchto nemocech.

Přípravek Tavneos lze použít společně s jinými léčivy, které Vám Váš lékař předepíše.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tavneos užívat

Neužívejte přípravek Tavneos

- jestliže máte alergii na avakopan nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Tavneos a během léčby se poraďte se svým lékařem, pokud máte nebo jste měl(a):

- příznaky poškození jater jako např. nevolnost (pocit na zvracení nebo zvracení), pocit únavy, ztrátu chuti k jídlu, zežloutnutí kůže nebo očí, tmavou moč, svědění, bolest v nadbříšku, zvýšenou hladinu celkového bilirubinu, což je žlutě zbarvený rozpadový produkt krevních barviv, nebo jaterních enzymů jako např. transamináz,
- jakoukoli infekci, neočekávané zhmožděny či krvácení (poslední dva jsou časté příznaky selhání kostní dřeně),
- infekci virem hepatitidy typu B, C nebo HIV či tuberkulózu,
- onemocnění srdce, jako např. srdeční záchvat, srdeční selhání, zánět krevních cév v srdci,
- jakýkoli typ rakoviny.

Přípravek Tavneos se nedoporučuje u pacientů s

- aktivním onemocněním jater, nebo,
- aktivní, závažnou infekcí.

Váš lékař provede před léčbou a případně i během ní krevní testy, aby zkontroloval:

- jakékoli potíže s Vašimi játry (změřením hladin jaterních enzymů a celkového bilirubinu v krvi),
- Vaše riziko vzniku infekcí (změřením počtu bílých krvinek).

Váš lékař se poté může rozhodnout, že léčbu pozastaví nebo trvale ukončí.

Váš lékař bude také sledovat, jestli nemáte projevy infekce zvané *Neisseria meningitidis*. Toto se doporučuje u dospělých pacientů s GPA nebo MPA.

Během léčby přípravkem Tavneos se doporučuje užívat také léčbu pro prevenci infekčního zápalu plic způsobeného *Pneumocystis jirovecii*.

Očkování se doporučuje provádět před léčbou přípravkem Tavneos nebo tehdy, když není u pacienta přítomno aktivní onemocnění (granulomatóza s polyangiitidou nebo mikroskopická polyangiitida).

Během léčby přípravkem Tavneos byly hlášeny závažné a bolestivé otoky pod kůží, zejména na obličeji. Pokud je postiženo hrdlo, může to ztížit dýchání. Pokud se u Vás objeví otoky obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla nebo dýchací potíže, ukončete léčbu a vyhledejte akutní lékařskou pomoc.

Děti a dospívající

Přípravek nepodávejte dětem mladším 18 let, protože není k dispozici dostatek informací, jestli je tento přípravek pro tuto věkovou skupinu bezpečný a účinný.

Další léčivé přípravky a přípravek Tavneos

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Je důležité informovat svého lékaře zvláště v případě, že užíváte některý z následujících léků:

- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin: léky k léčbě epilepsie a jiných nemocí,
- enzalutamid, mitotan: léky k léčbě rakoviny,

- rifampicin: lék k léčbě tuberkulózy nebo některých jiných infekcí,
- třezalka tečkovaná: rostlinný lék používaný k léčbě mírné deprese.

Pokud se nelze během léčby přípravkem Tavneos vyvarovat krátkodobého užívání některého z těchto léků, Váš lékař může pravidelně kontrolovat Váš stav, aby mohl sledovat, jak dobře přípravek Tavneos funguje.

Přípravek Tavneos může mít vliv na následující léky nebo jimi může být sám ovlivněn:

- alfentanil: lék proti bolesti užívaný během operace spolu s anestetiky (léky ke znecitlivění),
- boceprevir, telaprevir: léky k léčbě žloutenky typu C,
- bosentan: lék k léčbě vysokého krevního tlaku v plicích a vředů na prstech rukou a nohou zvaných sklerodermie,
- klarithromycin, telithromycin: antibiotické léky k léčbě bakteriálních infekcí,
- konivaptan: lék k léčbě nízkých hladin sodíku v krvi,
- cyklosporin: lék k potlačení imunitního systému a k prevenci odmítnutí transplantátu, k léčbě závažných kožních onemocnění a závažných zánětů očí nebo kloubů,
- dabigatran: léčivo k ředění krve,
- dihydroergotamin, ergotamin: léky k léčbě migrény,
- fentanyl: silný lék proti bolesti,
- indinavir, efavirenz, etravirin, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir: léky k léčbě infekce HIV,
- itraconazol, posakonazol, vorikonazol: léky k léčbě plísňových infekcí,
- ketokonazol: lék k léčbě příznaků způsobených nadměrnou tvorbou kortizolu v těle zvaných Cushingův syndrom,
- mibefradil: lék k léčbě nepravidelného srdečního rytmu a vysokého krevního tlaku,
- modafinil: lék k léčbě nadměrného usínání,
- nefazodon: lék k léčbě deprese,
- sirolimus, takrolimus: léky k potlačení imunitního systému a k prevenci odmítnutí transplantátu.

Přípravek Tavneos s jídlem a pitím

Během léčby přípravkem Tavneos se vyhněte konzumaci grapefruitu a grapefruitového džusu, protože mohou ovlivnit účinek léku.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- **Těhotenství**
Podávání tohoto přípravku se v těhotenství a u žen, které mohou otěhotnět a které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.
- **Kojení**
Není známo, zda avakopan přechází do mateřského mléka. Riziko pro kojene dítě nelze vyloučit. Váš lékař Vám pomůže s rozhodnutím, zda je třeba ukončit léčbu přípravkem Tavneos nebo přerušit kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je nepravděpodobné, že přípravek Tavneos ovlivní Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Tavneos obsahuje glyceromakrogol-hydroxystearát

Ten může způsobit podráždění žaludku a průjem.

3. Jak se přípravek Tavneos užívá

Tento přípravek vždy užívejte přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku jsou **3 tobolky ráno a 3 tobolky večer**.

Způsob podání

Tobolky polykejte celé a zapijte je sklenicí vody. Tobolky **nedrtěte, nežvýkejte ani neotevírejte**. Tobolky užívejte s jídlem, 3 tobolky ráno a 3 tobolky večer.

Níže je k dispozici kalendář s upomínkami dávek, který Vám pomůže se správným užíváním přípravku Tavneos.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Tavneos, než jste měl(a)

Okamžitě se obraťte na svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Tavneos

Pokud do Vaší příští plánované dávky zbývá **více než 3 hodiny**, užíjte vynechanou dávku co nejdříve a příští dávku užíjte ve správný čas.

Pokud do Vaší příští plánované dávky zbývají **méně než 3 hodiny**, neužívejte vynechanou dávku. Užíjte až další dávku v obvyklém čase.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Tavneos

Pokud u Vás dojde k otoku obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla nebo se objeví ztížené dýchání, přerušete léčbu a vyhledejte akutní lékařskou pomoc. V jakékoli jiné situaci nepřestávejte užívat tento lék, aniž byste se o tom poradil(a) se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Okamžitě kontaktujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytnou následující závažné nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)

- krevní testy se zvýšenými hladinami
 - jaterních enzymů (projev problémů s játry),
 - bilirubinu: žlutý produkt rozpadu krevního pigmentu.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- zánět plic (příznaky mohou být sípot, ztížené dýchání nebo bolesti na hrudi).

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)

- závažná alergická reakce, která způsobuje otoky pod kůží, především v oblasti obličeje a mohou způsobit potíže s dýcháním (angioedém).

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- závažné poškození jater a žlučových cest (příznaky mohou být nevolnost (pocit na zvracení nebo zvracení), pocit únavy, ztráta chuti k jídlu, zežloutnutí kůže nebo očí, tmavá moč, svědění nebo bolest v nadbříšku). (Viz bod 2.)

Další nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s následujícími četnostmi:

Velmi časté

- infekce horních cest dýchacích
- bolest a zánět hrdla a nosu
- bolest hlavy
- pocit na zvracení (nevolnost)
- průjem
- zvracení
- snížený počet bílých krvinek v krevních testech.

Časté

- zánět vnitřní výstelky nosu, který způsobuje kýchání, svědění, rýmu a ucpaný nos
- infekce močových cest
- zánět vedlejších nosních dutin nebo průdušek
- zánět sliznice žaludku nebo střeva
- zánět dolních cest dýchacích
- celulitida (zánět podkožních tkání)
- pásový opar
- chřipka
- kvasinková infekce způsobená rodem Candida nebo opar v ústech
- infekce středního ucha
- snížený počet bílých krvinek zvaných neutrofily (může se projevovat jako infekce, horečka nebo bolestivé polykání)
- bolest horní části břicha
- zvýšená hladina enzymu kreatinfosfokináza (může se projevovat jako bolest na hrudi, zmatenost, bolest svalů, náhlá slabost nebo necitlivost těla).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Tavneos uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Tavneos obsahuje

- Léčivou látkou je avakopan.
Jedna tvrdá tobolka obsahuje 10 mg avakopanu.
- Dalšími složkami jsou:
 - glyceromakrogol-hydroxystearát,
 - makrogol (4000),
 - želatina,
 - polysorbát 80,
 - červený oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172), černý oxid železitý (E172),
 - oxid titaničitý (E171),
 - šelak,
 - hydroxid draselný.

Jak přípravek Tavneos vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Tavneos tvrdé tobolky tvoří žluté tělo a světle oranžové víčko, černým inkoustem je uvedeno „CCX168“.

Tobolky jsou 22 mm dlouhé a mají průměr 8 mm.

Tobolky jsou baleny v plastových lahvičkách s dětským bezpečnostním uzávěrem.

Přípravek Tavneos je dostupný v:

- baleních obsahujících 30 tvrdých tobolek nebo
- baleních obsahujících 180 tvrdých tobolek nebo
- vícečetných baleních obsahujících 540 tvrdých tobolek (3 samostatná balení po 180 tvrdých tobolekách).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Informace o tomto přípravku získáte u držitele rozhodnutí o registraci.

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou také k dispozici na následující webové stránce:
<https://www.tavneos-patient.eu>.

Příloha IV

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) avakopan dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům o polékovém poškození jater (DILI) a syndromu mizejících žlučovýchodů (VBDS) ze spontánních hlášení a z literatury, včetně 8 případů DILI s kompatibilním časem nástupu reakce po podání (TTO) (< 90 dní) a s pozitivní dechallenge, přinejmenším 12 závažných případů zvýšení jaterních enzymů, které ukazovaly na DILI stupně 3 nebo 4 s kompatibilním TTO, a 3 případů bioticky potvrzeného VBDS s kompatibilním TTO (< 60 dní), považuje výbor PRAC kauzální vztah mezi avakopanem a DILI a mezi avakopanem a VBDS za přinejmenším opodstatněně možný. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku týkající se přípravků obsahujících avakopan dle seznamu EURD mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se avakopan výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího avakopan zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.