

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в подразделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тавнеос, 10 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: авакопан.

Каждая капсула содержит 10 мг авакопана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: макрогола глицерилгидроксистеарат (ПЭГ-40 касторовое масло гидрогенизированное) (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы №0 с желтым корпусом и светло-оранжевой крышечкой, с прозрачным пояском, скрепляющим крышечку и корпус, и нанесенным черными чернилами идентификационным кодом «СХ168», содержащие непрозрачную воскообразную массу от белого цвета до слегка окрашенного.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Тавнеос применяется у взрослых пациентов в комбинации с ритуксимабом или циклофосфамидом для лечения тяжелого активного гранулематоза с полиангиитом (ГПА) или микроскопического полиангиита (МПА).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение следует начинать и проводить под контролем врача, имеющего опыт диагностики и лечения ГПА или МПА.

Режим дозирования

По 30 мг (3 твердых капсулы по 10 мг) два раза в день (утром и вечером) во время еды.

Препарат Тавнеос следует применять в комбинации с ритуксимабом или циклофосфамидом в дополнение к следующей схеме:

- ритуксимаб внутривенно 1 раз в неделю в течение 4 недель

или

- циклофосфамид внутривенно или перорально в течение 13 или 14 недель с последующим пероральным приемом азатиоприна или микофенолата мофетила

и

- глюкокортикоиды (по клиническим показаниям).

Подробную информацию о дозах, сопутствующем применении глюкокортикоидов и данные об эффективности и безопасности комбинаций см. в разделах 4.8 и 5.1.

Клинические данные ограничены результатами исследования, в котором препарат применяли в течение 52 недель, после чего осуществляли наблюдение за пациентами в течение 8 недель.

Пропуск дозы

Если пациент пропустил прием препарата, необходимо принять пропущенную дозу как можно быстрее, если до приема следующей дозы осталось более 3 часов. Если до приема следующей дозы осталось менее трех часов, пропущенную дозу принимать не следует.

Коррекция дозы

Необходимо временно прекратить лечение и переоценить его клиническую необходимость, если:

- уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы (ВГН).

Лечение необходимо временно прекратить, если:

- уровень АЛТ или АСТ более чем в 5 раз превышает ВГН;
- у пациента развивается лейкопения (количество лейкоцитов $< 2 \times 10^9/\text{л}$) или нейтропения (количество нейтрофилов $< 1 \times 10^9/\text{л}$) или лимфопения (количество лимфоцитов $< 0,2 \times 10^9/\text{л}$);
- у пациента развилась активная серьезная инфекция, при которой требуется госпитализация.

Лечение можно возобновить:

- при нормализации лабораторных показателей и после индивидуальной оценки пользы/риска применения препарата.

Если лечение возобновляется, необходим тщательный контроль уровней печеночных трансаминаз и общего билирубина в крови.

Следует рассмотреть вариант окончательного прекращения лечения, если:

- уровень АЛТ или АСТ более чем в 8 раз превышает ВГН;

- уровень АЛТ или АСТ более чем в 5 раз превышает ВГН в течение периода более 2 недель;
- уровень АЛТ или АСТ более чем в 3 раза превышает ВГН, при этом общий билирубин более чем в 2 раза превышает ВГН или международное нормализованное отношение (МНО) $> 1,5$;
- уровень АЛТ или АСТ более чем в 3 раза превышает ВГН, и у пациента появились утомляемость, тошнота, рвота, боль или болезненность в правом подреберье, лихорадка, сыпь и/или эозинофилия ($> 5\%$);
- установлена связь между применением авакопана и нарушением функции печени.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Необходимости в коррекции дозы у лиц пожилого возраста нет (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

Нет необходимости в коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (см. раздел 5.2.).

Применение авакопана у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) не изучалось, поэтому его не рекомендуется применять у таких больных.

Пациенты с нарушением функции почек

Нет необходимости в коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью (см. раздел 5.2.).

Применение авакопана у пациентов с васкулитом, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) ниже 15 мл/мин/1,73 м², которые находятся на диализе, нуждаются в диализе или плазмаферезе, не изучалось.

Тяжелое течение заболевания, которое проявляется альвеолярным кровотечением

Применение авакопана у пациентов с тяжелым течением ГПА или МПА, проявляющимся альвеолярным кровотечением, не изучалось.

Дети

Безопасность и эффективность авакопана у подростков (в возрасте от 12 до 17 лет) на данный момент не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.8. и 5.1., однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Безопасность и эффективность авакопана у детей в возрасте до 12 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Твердые капсулы следует принимать во время еды и проглатывать целиком, запивая водой. Капсулу нельзя измельчать, жевать или вскрывать.

Пациентам, получающим авакопан, следует избегать употребления грейпфрута и грейпфрутового сока (см. раздел 4.5.).

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к авакопану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Нарушения функции печени

У пациентов, получавших авакопан в комбинации с циклофосфамидом (с последующим назначением азатиоприна или микофенолата) или ритуксимабом, триметопримом и сульфаметоксазолом, наблюдали серьезные нежелательные реакции, связанные с повышением активности печеночных трансаминаз и общего билирубина.

Повышение уровня биохимических показателей функции печени считается нежелательной реакцией (см. раздел 4.8.).

Следует избегать назначения авакопана пациентам с признаками заболеваний печени, такими как повышение уровней АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы (ЩФ) или общего билирубина более чем в 3 раза по сравнению с ВГН.

До начала терапии необходимо оценить уровень печеночных трансаминаз и общего билирубина.

Оценку уровня печеночных трансаминаз и общего билирубина необходимо проводить как по клиническим показаниям, так и в рамках рутинного мониторинга течения основного заболевания (см. раздел 4.2.).

Кровь и иммунная система

До начала терапии необходимо определить количество лейкоцитов, и далее оценку необходимо проводить как по клиническим показаниям, так и в рамках рутинного мониторинга течения основного заболевания (см. раздел 4.2.).

Не следует начинать лечение авакопаном, если количество лейкоцитов составляет $< 3,5 \times 10^9/\text{л}$, или количество нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$, или количество лимфоцитов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$.

Пациенты, получающие авакопан, должны быть проинструктированы о необходимости немедленно сообщать о появлении любых признаков инфекции, спонтанных кровоподтеков, кровотечений или любых других проявлений недостаточности костного мозга.

Серьезные инфекции

Имеются сообщения о развитии серьезных инфекций у пациентов, получавших комбинированные препараты для лечения ГПА или МПА, включая авакопан в комбинации с ритуксимабом или циклофосфамидом (см. раздел 4.8.).

Пациенты должны быть обследованы на наличие любых серьезных инфекций.

Применение авакопана у пациентов с гепатитом В, гепатитом С или вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) не изучалось. До и во время лечения пациент должен сообщить своему врачу, если у него диагностирован туберкулез, гепатит В, гепатит С или ВИЧ-инфекция.

Необходимо соблюдать осторожность при использовании авакопана у пациентов с туберкулезом, гепатитом В, гепатитом С или ВИЧ-инфекцией в анамнезе.

Авакопан не снижает образование мембраноатакующего комплекса (C5b-9) или терминального комплекса комплемента. В клиническом исследовании авакопана не было выявлено ни одного случая инфицирования *Neisseria meningitidis*. У пациентов, получающих лечение по поводу АНЦА-ассоциированного васкулита, необходимо регулярно оценивать наличие клинических признаков и симптомов инфекций, вызванных *Neisseria spp.*

Профилактика пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*

Во время лечения авакопаном взрослым пациентам с ГПА или МПА рекомендуется проведение мероприятий по профилактике пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, в соответствии с местными клиническими рекомендациями.

Иммунизация

Безопасность иммунизации живыми вакцинами после терапии авакопаном не изучалась.

Предпочтительно проводить вакцинацию до начала лечения авакопаном или во время неактивной фазы заболевания.

Ангионевротический отек

Сообщалось о развитии ангионевротического отека у пациентов, получавших авакопан (см. раздел 4.8.).

Пациент должен сообщить врачу, если у него появятся такие симптомы, как отек лица, губ или языка, чувство дискомфорта в горле или затрудненное дыхание.

В случае развития ангионевротического отека прием авакопана следует прекратить.

Взаимодействие с сильными индукторами CYP3A4

Следует избегать одновременного использования авакопана и сильных индукторов фермента CYP3A4 (например, карбамазепина, энзалутамида, митотана, фенобарбитала, фенитоина, рифампицина и зверобоя продырявленного) (см. раздел 4.5.).

У пациентов, у которых планируется длительное применение этих лекарственных средств, не следует применять авакопан.

Если нельзя избежать кратковременного применения сильных индукторов фермента CYP3A4 у пациента, принимающего авакопан, необходимо тщательное наблюдение в связи с возможностью повышения активности заболевания.

Нарушения со стороны сердца

У пациентов с ГПА или МПА повышен риск развития заболеваний сердца, таких как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и васкулит коронарных артерий.

Имеются сообщения о серьезных нежелательных явлениях (СНЯ) со стороны сердца у пациентов, получавших авакопан. На фоне использования комбинации авакопана и циклофосфамида (с последующим назначением азатиоприна) риск развития сердечно-сосудистых заболеваний может быть выше по сравнению с использованием комбинации авакопана с ритуксимабом.

Злокачественные новообразования

Иммуномодулирующие лекарственные средства могут повышать риск появления злокачественных новообразований. Клинические данные о влиянии авакопана на развитие злокачественных новообразований в настоящее время ограничены (см. раздел 5.1).

Вспомогательные вещества

Препарат содержит макрогола глицерилгидроксистеарат (ПЭГ-40 касторовое масло гидрогенизированное), который может вызвать расстройство желудка и диарею.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Авакопан является субстратом CYP3A4. Одновременное применение индукторов или ингибиторов этого фермента может повлиять на фармакокинетику авакопана.

Сильные индукторы CYP3A4

Совместное применение авакопана с рифампицином, сильным индуктором фермента CYP3A4, приводило к уменьшению площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) и максимальной концентрации ($C_{\max}$) авакопана в плазме крови приблизительно на 93% и 79% соответственно. Поскольку это взаимодействие может привести к снижению эффективности авакопана, следует избегать использования сильных индукторов фермента CYP3A4 (например, карбамазепина, энзалутамида, митотана, фенobarбитала, фенитоина, рифампицина и зверобоя продырявленного) с авакопаном (см. раздел 4.4.). У пациентов, которым планируется длительное применение этих лекарственных средств, не следует применять авакопан.

Если нельзя избежать кратковременного применения сильных индукторов фермента CYP3A4 у пациента, принимающего авакопан, необходимо тщательное наблюдение в связи с возможностью повышения активности заболевания.

Умеренные индукторы CYP3A4

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении авакопана с умеренными индукторами CYP3A4 (например, бозентана, эфавиренца, этравирина и модафинила), и тщательно оценивать соотношение польза/риск.

Сильные ингибиторы CYP3A4

Одновременное применение авакопана с итраконазолом, сильным ингибитором фермента CYP3A4, приводило к увеличению AUC и $C_{\max}$ авакопана приблизительно в 2,2 и 1,9 раза

соответственно. Поэтому сильные ингибиторы фермента CYP3A4 (например, боцепревир, кларитромицин, кониваптан, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, мибефрадил, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин и вориконазол) следует применять с осторожностью у пациентов, получающих лечение авакопаном. Пациенты должны находиться под наблюдением в связи с возможным увеличением риска развития нежелательных реакций из-за повышения экспозиции авакопана.

Грейпфрут и грейпфрутовый сок могут увеличить концентрацию авакопана. Пациентам, получающим авакопан, следует избегать употребления грейпфрута и грейпфрутового сока.

Влияние авакопана на другие лекарственные средства

Авакопан является слабым ингибитором CYP3A4 *in vivo* и может повышать экспозицию в плазме лекарственных средств, которые являются субстратами CYP3A4, с узким терапевтическим индексом (например, альфентанила, циклоспорина, дигидроэрготамина, эрготамина, фентанила, сиролимуса и такролимуса). Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих лекарственных препаратов с авакопаном. Необходимо учитывать данные, представленные в общей характеристике используемого лекарственного препарата.

Влияние макрогола глицерилгидроксистеарата на чувствительные субстраты Р-гликопротеина

Не исключено клинически значимое влияние вспомогательного вещества макрогола глицерилгидроксистеарата на чувствительные субстраты Р-гликопротеина с относительно низкой биодоступностью (например, дабигатрана этексилат). Следует соблюдать осторожность при использовании субстратов Р-гликопротеина с низкой биодоступностью у пациентов, получающих авакопан.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данных о применении авакопана у беременных женщин нет.

В исследованиях на животных выявили репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3.).

Авакопан не рекомендуется применять во время беременности и женщинам детородного возраста, не использующим контрацепцию.

Лактация

Концентрацию авакопана в молоке лактирующих животных не определяли; однако авакопан был обнаружен в плазме крови потомства кормящих животных, явного влияния на потомство не наблюдали (см. раздел 5.3.).

Не исключен риск для новорожденных и младенцев. Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии авакопаном, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

Фертильность

Данных о влиянии авакопана на фертильность у человека нет. Исследования токсичности на животных не свидетельствуют о влиянии авакопана на фертильность у самцов или самок (см. раздел 5.3.)

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Тавнеос не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются тошнота (23,5%), головная боль (20,5%), снижение числа лейкоцитов (18,7%), инфекции верхних дыхательных путей (14,5%), диарея (15,1%), рвота (15,1%) и назофарингит (15,1%).

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями являются нарушения функции печени (5,4%) и пневмония (4,8%).

Табличное резюме нежелательных реакций

Представлены нежелательные реакции, выявленные в исследовании III фазы у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом, получавших авакопан. Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). При группировке по частоте встречаемости нежелательные реакции приведены в порядке уменьшения их тяжести (Таблица 1).

Таблица 1 Сведения о частоте нежелательных реакций, зарегистрированные в исследовании 3 фазы

Системно-органный класс (СОК)	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Очень часто	Инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит
	Часто	Пневмония, ринит, инфекции мочевыводящих путей, синусит, бронхит, гастроэнтерит, инфекции нижних дыхательных путей, целлюлит, инфекции, вызванные <i>Herpes zoster</i> , грипп, кандидоз ротовой полости, герпес ротовой полости, средний отит
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Нейтропения

Системно-органный класс (СОК)	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота, рвота, диарея
	Часто	Боль в верхних отделах живота
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень часто	Повышение показателей функциональных тестов печени*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Ангioneвротический отек
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Снижение уровня лейкоцитов в крови, включая лейкопению
	Часто	Повышение уровня креатинфосфокиназы в крови

* – повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение общего билирубина, нарушение функции печени, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение активности печеночных ферментов, повышение активности трансаминаз.

Описание отдельных нежелательных реакций

Повышение показателей функциональных тестов печени

В опорном исследовании III фазы, в котором приняли участие 330 пациентов, у 13,3% получавших авакопан, и у 11,6% пациентов, получавших преднизолон, наблюдались нежелательные реакции в виде повышения показателей функциональных тестов печени.

Среди пациентов, получавших авакопан, у которых наблюдали повышение показателей функциональных тестов печени, зарегистрировали гепатит (1,2%), холестатический гепатит (0,6%), в том числе у одного пациента был диагностирован гепатит и холестатический гепатит; повреждение клеток печени (0,6%) у одного пациента с бессимптомным гепатитом, цитолизом и безжелтушным холестазом без гепатоцеллюлярной недостаточности.

В опорном исследовании III фазы нежелательные реакции со стороны печени и желчевыводящих путей чаще встречались у пациентов, получавших лечение по схеме, основанной на комбинации циклофосфида с последующим назначением азатиоприна (10,2%), по сравнению с больными, получавшими терапию по схеме, основанной на комбинации с ритуксимабом (3,7%).

Применение исследуемого лекарственного препарата было приостановлено или окончательно прекращено из-за повышения показателей функциональных тестов печени у 5,4% пациентов, получавших авакопан, и у 3% пациентов, получавших преднизолон. Серьезные нежелательные реакции в виде повышения показателей функциональных тестов печени зарегистрировали у 5,4% пациентов, получавших авакопан, и у 3,7% больных, получавших преднизолон. Все серьезные нежелательные реакции со стороны печени

разрешились после отмены авакопана и/или других потенциально гепатотоксичных лекарственных средств, включая триметоприм и сульфаметоксазол.

Нейтропения

В опорном исследовании III фазы нейтропению зарегистрировали у 4 пациентов (2,4%) в каждой из групп лечения.

Сообщалось об одном случае агранулоцитоза в группе преднизолона и одном случае – в группе авакопана.

У пациента, получавшего авакопан, выявили нейтропению в биоптате костного мозга. Нейтропения разрешилась спонтанно без дополнительного лечения.

Повышение уровня креатинфосфокиназы

В исследовании III фазы у 6 пациентов (3,6%) из группы авакопана и у 1 пациента (0,6%) из группы преднизолона отмечали нежелательные реакции в виде повышения уровня креатинфосфокиназы.

Гиперчувствительность, включая ангионевротический отек

В опорном исследовании III фазы у 2 пациентов (1,2%) из группы авакопана развилась нежелательная реакция в виде ангионевротического отека, одного пациента госпитализировали. Терапию авакопаном приостановили, и обе нежелательные реакции разрешились без последствий. У одного пациента терапию авакопаном возобновили, ангионевротический отек при этом не развивался.

Желудочно-кишечные расстройства

В опорном исследовании III фазы нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались у 74,6% пациентов, получавших авакопан в составе схемы, основанной на комбинации циклофосфида с последующим назначением азатиоприна, по сравнению с 53,3% пациентов, которые получали авакопан в составе схемы, основанной на комбинации с ритуксимабом.

Прочие особые популяции

Дети

В исследовании III фазы приняли участие 3 подростка: один в группе преднизолона и двое в группе авакопана. Данные о применении у детей младше 12 лет отсутствуют (см. раздел 5.1).

Пожилые пациенты

В клинических исследованиях профиль безопасности был сходным у пациентов в возрасте ≥ 65 лет и взрослых пациентов в возрасте < 65 лет.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется

сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

В исследованиях авакопан назначали здоровым добровольцам в максимальной суточной дозе 200 мг (по 100 мг два раза в день) в течение 7 дней, дозолимитирующих токсических эффектов не наблюдали.

Лечение

В случае передозировки рекомендуется наблюдение за пациентом для выявления любых признаков или симптомов побочных эффектов и проведение соответствующей симптоматической и поддерживающей терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; ингибиторы комплемента.

Код АТХ: L04AJ05.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Авакопан, являясь селективным антагонистом человеческого рецептора 5a системы комплемента (C5aR1 или CD88), конкурентно ингибирует взаимодействие между C5aR1 и анафилатоксином C5a.

На фоне специфической и селективной блокады C5aR1 авакопаном снижаются провоспалительные эффекты C5a, включающие активацию нейтрофилов, их миграцию и адгезию к участкам воспаления мелких кровеносных сосудов, ретракцию и проницаемость эндотелиальных клеток сосудов.

Авакопан блокировал C5a-индуцированную активацию CD11b (интегрин альфа-M) на нейтрофилах, взятых у людей, получавших авакопан. CD11b способствует прикреплению

нейтрофилов к поверхности эндотелия сосудов, что является одним из этапов развития васкулита.

Клиническая эффективность и безопасность

В опорном рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании III фазы с двойной имитацией и активным контролем ADVOCATE, которое длилось 52 недели, приняли участие 330 пациентов в возрасте 13 лет и старше с ГПА (54,8%) или (МПА) (45,2%).

Дизайн исследования ADVOCATE представлен на Рисунке 1.

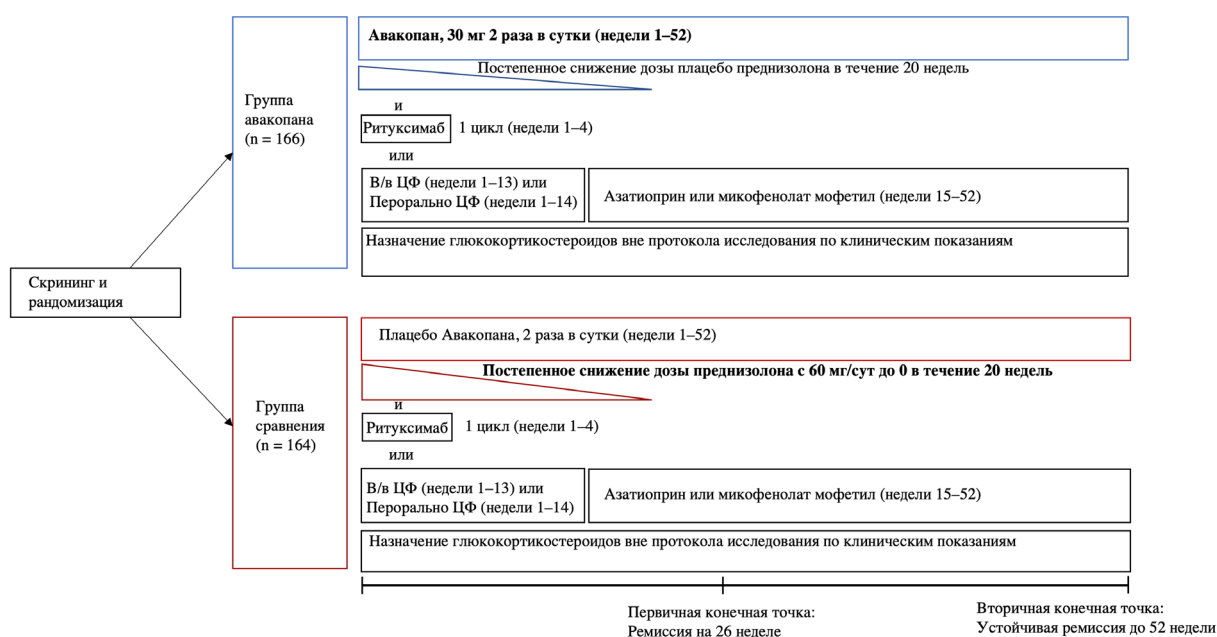


Рисунок 1 Дизайн исследования ADVOCATE

Примечания: ЦФ – циклофосфамид.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в одну из двух групп:

- Группа авакопана (n = 166): пациенты получали авакопан в дозе 30 мг два раза в сутки в течение 52 недель плюс режим постепенного снижения дозы плацебо преднизолона в течение 20 недель;
- Группа сравнения (n = 164): пациенты получали плацебо авакопана два раза в сутки в течение 52 недель плюс преднизолон (снижение дозы с 60 мг/день до 0 в течение 20 недель).

Пациенты из обеих групп получали лечение согласно стандартным иммуносупрессивным схемам:

- Ритуксимаб в дозе 375 мг/м² в течение 4 недель внутривенно, или
- Циклофосфамид внутривенно в течение 13 недель (от 15 мг/кг до 1,2 г каждые 2–3 недели), а затем, начиная с 15 недели, перорально азатиоприн 1 мг/кг в сутки с титрованием дозы до 2 мг/кг в сутки (было разрешено использование микофенолата

мофетила в дозе 2 г в сутки вместо азатиоприна. Если микофенолата мофетил плохо переносился или был недоступен, можно было использовать микофенолат натрия, покрытый кишечнорастворимой оболочкой, в целевой дозе 1440 мг/сутки), или

- Перорально циклофосфамид в течение 14 недель (2 мг/кг в сутки) с последующим пероральным приемом азатиоприна или микофенолата мофетила/натрия, начиная с 15 недели (такой же режим дозирования, как при внутривенном введении циклофосфамида).

При первом введении инфузии ритуксимаба, перед началом инфузии вводили метилпреднизолон в дозе 100 мг или его эквивалент. Допускалось введение глюкокортикостероидов перед второй, третьей и четвертой инфузиями ритуксимаба.

Снижение или коррекцию доз циклофосфамида, азатиоприна и микофенолата проводили в соответствии со стандартными рекомендациями для обеспечения максимальной безопасности при их использовании.

Использовали схему снижения дозы глюкокортикостероидов, представленную в Таблице 2.

Таблица 2 Схема снижения дозы глюкокортикостероидов, дозы преднизолона (мг/сут)

День исследования	Авакопан	Терапия сравнения	
	АП	Масса тела ≥ 55 кг	Масса тела < 55 кг
1 до 7	0	60	45
8 до 14	0	45	45
15 до 21	0	30	30
22 до 42	0	25	25
43 до 56	0	20	20
57 до 70	0	15	15
71 до 98	0	10	10
99 до 140	0	5	5
≥ 141	0	0	0

Следовало избегать, насколько это возможно, назначения глюкокортикоидов, не определенных протоколом исследования, за исключением случаев крайней необходимости при состояниях, требующих использования глюкокортикоидов (например, надпочечниковой недостаточности). Тем не менее, пациентов, у которых во время исследования наблюдалось ухудшение или рецидив АНЦА-ассоциированного васкулита, можно было применять глюкокортикоиды ограниченным курсом.

Пациентов стратифицировали во время рандомизации для достижения баланса между группами лечения с учетом 3 факторов:

- Впервые диагностированный или рецидивирующий АНЦА-ассоциированный васкулит,
- Протеиназа-3-позитивный или миелопероксидаза-позитивный АНЦА-ассоциированный васкулит,

- Применение ритуксимаба внутривенно, циклофосфамида внутривенно или перорально.

Группы лечения были сбалансированы в отношении исходных демографических данных и характеристик заболевания пациентов (Таблица 3).

Таблица 3 Характеристики пациентов в исследовании ADVOCATE (совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению)

Демографические характеристики	Авакопан (n = 166)	Терапия сравнения (n = 164)
Возраст на момент скрининга		
Среднее (СО), годы	61 (14,6)	61 (14,5)
Диапазон, годы	13–83	15–88
Статус АНЦА-ассоциированного васкулита, n (%)		
Впервые диагностированный	115 (69,3)	114 (69,5)
Рецидивирующий	51 (30,7)	50 (30,5)
АНЦА, n (%)		
Протеиназа-3-позитивный	72 (43,4)	70 (42,7)
Миелопероксидаза-позитивный	94 (56,6)	94 (57,3)
Тип АНЦА-ассоциированного васкулита, n (%)		
Гранулематоз с полиангиитом (ГПА)	91 (54,8)	90 (54,9)
Микроскопический полиангиит (МПА)	75 (45,2)	74 (45,1)
Бирмингемский индекс активности васкулита		
Среднее (СО), баллы	16,3 (5,87)	16,2 (5,69)
Расчетная скорость клубочковой фильтрации		
Среднее (СО), мл/мин/1,73 м ²	50,7 (30,96)	52,9 (32,67)
Предшествующее использование глюкокортикостероидов (во время скрининга)		
n (%)	125 (75,3)	135 (82,3)
Среднее (СО), доза в эквиваленте преднизолону, мг	907 (1145,9)	978 (1157,5)

Примечания: СО – стандартное отклонение; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

Целью исследования являлось определение эффективности авакопана при лечении пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом, а также возможности уменьшения дозы глюкокортикостероидов на фоне терапии авакопаном без снижения безопасности или эффективности.

Основной целью исследования была оценка эффективности вышеописанных схем терапии для индукции и поддержания ремиссии у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом на основе следующих двух основных конечных точек:

- доля пациентов в стадии ремиссии заболевания, которую определяли как достижение 0 баллов по Бирмингемской шкале активности васкулита и отсутствие

приема глюкокортикоидов для лечения АНЦА-ассоциированного васкулита в течение 4 недель до 26 недели,

- доля пациентов с устойчивой ремиссией, которую определяли как ремиссия на 26 неделе без рецидива до 52 недели, 0 баллов по Бирмингемской шкале активности васкулита и отсутствие приема глюкокортикостероидов для лечения АНЦА-ассоциированного васкулита в течение 4 недель до 52 недели.

Последовательно проводили оценку не меньшей эффективности и превосходства по двум первичным конечным точкам с использованием процедуры контроля доступа для сохранения частоты ошибок I типа на уровне 0,05.

Результаты исследования представлены в Таблице 4.

Таблица 4 Ремиссия на 26 неделе и устойчивая ремиссия на 52 неделе в опорном исследовании III фазы ADVOCATE (совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению)

	Авакопан n = 166 n (%)	Терапия сравнения n = 164 n (%)	Различия в %^a
Ремиссия на 26 неделе	120 (72,3)	115 (70,1)	3,4
95% ДИ	64,8, 78,9	62,5, 77,0	-6,0, 12,8
Устойчивая ремиссия на 52 неделе	109 (65,7)	90 (54,9)	12,5 ^b
95% ДИ	57,9, 72,8	46,9, 62,6	2,6, 22,3

Примечания: ДИ – доверительный интервал; ^a – двусторонние 95% ДИ рассчитывали путем корректировки факторов стратификации рандомизации; ^b – значение p для превосходства = 0,013 (двустороннее).

Эффективность была одинаковой для соответствующих подгрупп, т. е. для пациентов с впервые диагностированным заболеванием и рецидивом заболевания, с протеиназа-3-позитивным и миелопероксидаза-позитивным АНЦА-ассоциированным васкулитом, с ГПА и МПА, а также для мужчин и женщин. Результаты эффективности в соответствии с основной схемой терапии представлены в Таблице 5.

Таблица 5 Ремиссия на 26 неделе и устойчивая ремиссия на 52 неделе в опорном исследовании III фазы ADVOCATE в соответствии с основной схемой терапии (совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению)

	Авакопан n/N (%)	Терапия сравнения n/N (%)	Различия в %, 95% ДИ^a
Ремиссия на 26 неделе			
Пациенты, получавшие ритуксимаб внутривенно	83/107 (77,6)	81/107 (75,7)	1,9 (-9,5, 13,2)
Пациенты, получавшие циклофосфамид внутривенно или перорально	37/59 (62,7)	34/57 (59,6)	3,1 (-14,7, 20,8)
Устойчивая ремиссия на 52 неделе			
Пациенты, получавшие ритуксимаб внутривенно	76/107 (71,0)	60/107 (56,1)	15,0 (2,2, 27,7)

	Авакопан n/N (%)	Терапия сравнения n/N (%)	Различия в %, 95% ДИ ^a
Пациенты, получавшие циклофосфамид внутривенно или перорально	33/59 (55,9)	30/57 (52,6)	3,3 (-14,8, 21,4)

Примечания: ДИ – доверительный интервал; ^a – двусторонние 95% ДИ рассчитывали для разности в пропорции (авакопан минус терапия сравнения) с использованием метода Вальда.

Токсичность глюкокортикоидов

В опорном исследовании III фазы ADVOCATE средняя общая кумулятивная доза в эквиваленте преднизолона с 1 дня до окончания лечения была примерно в 2,3 раза выше в группе сравнения, чем в группе авакопана (3846,9 мг против 1675,5 мг соответственно).

С начала исследования до 26 недели 86,1% пациентов, принимавших авакопан, получали глюкокортикостероиды, не определенные протоколом исследования. В группе сравнения большая часть использования глюкокортикоидов была обусловлена курсом преднизолона, определенным протоколом исследования.

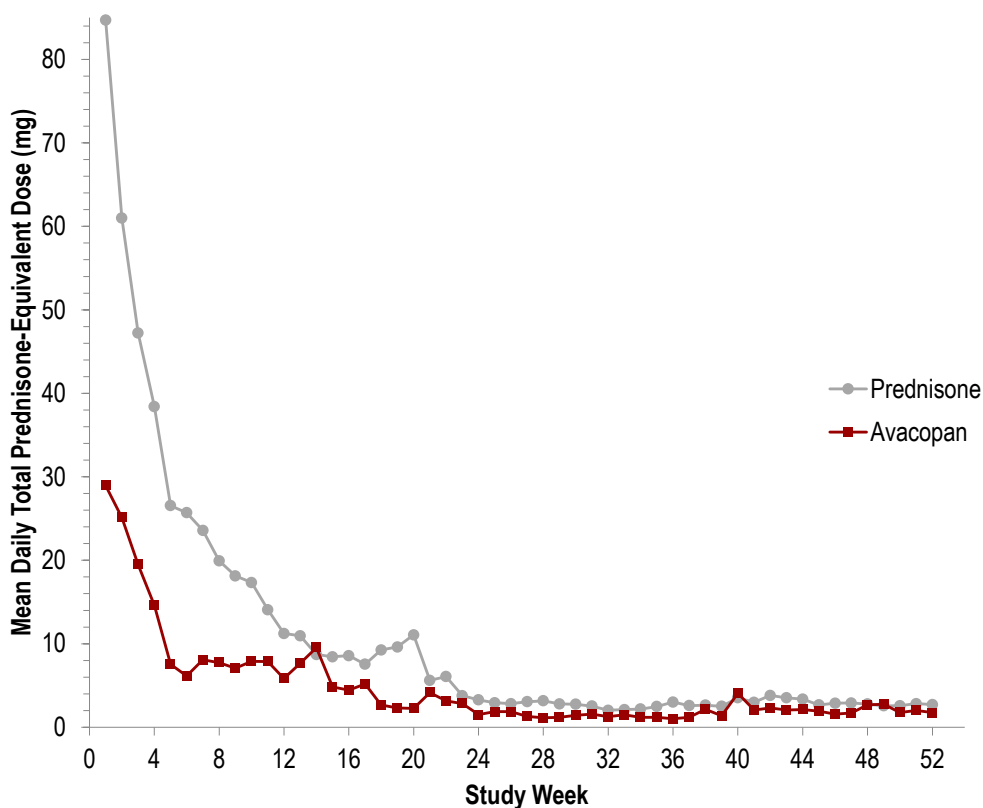


Рисунок 2 Средняя общая суточная доза глюкокортикоидов (в эквиваленте преднизолона) на пациента в исследовании ADVOCATE (совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению)

Индекс токсичности глюкокортикоидов (ИТГ) используют для оценки осложнений, связанных с использованием глюкокортикоидов, включая изменения индекса массы тела, толерантности к глюкозе, уровня липидов, а также стероидную миопатию, кожную токсичность, нейропсихиатрическую токсичность и развитие инфекций. Чем выше ИТГ, тем больше токсичность глюкокортикоидов. ИТГ включал оценку совокупного показателя

токсичности, определяющего кумулятивную токсичность с течением времени, и совокупного показателя уменьшения токсичности, определяющего как улучшение, так и ухудшение профиля токсичности с течением времени.

Две оценки ИТГ (совокупный показатель токсичности и совокупный показатель уменьшения токсичности) у пациентов из группы авакопана и группы сравнения представлены в Таблице 6. Параметры ИТГ являлись вторичными конечными точками исследования, для них множественные сравнения не проводили.

Таблица 6 Индекс токсичности глюкокортикоидов в опорном исследовании III фазы ADVOCATE (совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению)

	Авакопан n = 166	Терапия сравнения n = 164	Межгрупповые различия, 95% ДИ
Оценка по совокупному показателю токсичности, баллы			
Неделя 13 (среднеквадратичное среднее)	25,7	36,6	-11,0 (-19,7, -2,2)
Неделя 26 (среднеквадратичное среднее)	39,7	56,6	-16,8 (-25,6, -8,0)
Оценка по совокупному показателю уменьшения токсичности, баллы			
Неделя 13 (среднеквадратичное среднее)	9,9	23,2	-13,3 (-22,2, -4,4)
Неделя 26 (среднеквадратичное среднее)	11,2	23,4	-12,1 (-21,1, -3,2)

Дети

В опорном исследовании III фазы ADVOCATE приняли участие 3 подростка, двое в группе авакопана и один в группе сравнения. Один подросток в группе авакопана прекратил лечение из-за обострения почечного васкулита. Второй пациент-подросток, который завершил лечение авакопаном, достиг ремиссии на 26 неделе и устойчивой ремиссии на 52 неделе.

Подросток в группе сравнения прекратил лечение в связи с несоблюдением режима контрацепции.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При приеме внутрь натощак максимальная концентрация ($C_{\max}$) авакопана в плазме крови достигается в среднем через 2 ч ($t_{\max}$). В диапазоне доз от 10 до 30 мг системная экспозиция авакопана увеличивается примерно пропорционально дозе.

На фоне приема авакопана в лекарственной форме капсулы, 30 мг, одновременно с высококалорийной пищей с высоким содержанием жиров AUC авакопана в плазме крови увеличивается примерно на 72%, а $t_{\max}$ – примерно на 3 ч, но $C_{\max}$ не изменяется.

Распределение

Обратимое связывание авакопана и его метаболита М1 с белками плазмы (например, с альбумином и α 1-кислым гликопротеином) превышает 99,9%. Кажущийся объем распределения высокий ($V_z/F = 3000\text{--}11000$ л), что указывает на широкое распределение активного вещества в тканях.

Биотрансформация

Элиминация авакопана происходит преимущественно при I фазе метаболизма. После перорального приема меченого радиоактивным изотопом авакопана основная часть веществ, связанных с активным веществом, выводится с фекалиями в виде метаболитов I фазы. Один основной циркулирующий метаболит (М1), моногидроксилированный авакопан, присутствовал в плазме крови в количестве $\sim 12\%$ от общего количества связанных с активным веществом материалов. На этот метаболит приходится от 30 до 50% от экспозиции исходного вещества, он обладает практически такой же активностью, как авакопан, в отношении C5aR1. Цитохром P450 (CYP) 3A4 является основным ферментом, который влияет на клиренс авакопана, а также образование и клиренс метаболита М1.

Авакопан является слабым ингибитором CYP3A4 и CYP2C9, на что указывает умеренное увеличение в эксперименте AUC активных веществ мидазолама (в 1,81 раза) и целекоксиба (в 1,15 раза) соответственно.

In vitro авакопан не является ингибитором или индуктором других ферментов CYP.

В экспериментах *in vitro* авакопан незначительно или слабо ингибировал большинство транспортных белков. Таким образом, маловероятно наличие клинически значимых взаимодействий при одновременном применении авакопана с веществами, являющимися субстратами или ингибиторами этих переносчиков.

Элиминация

По результатам популяционного фармакокинетического анализа выявили, что общий кажущийся клиренс авакопана при пероральном приеме (CL/F) составляет 16,3 л/ч (95% ДИ: 13,1–21,1 л/ч), а медиана терминального периода полувыведения составляет 510 ч (21 день). Предполагается, что если прекратить прием авакопана после достижения равновесного состояния, его остаточная концентрация в плазме крови снизится до $\sim 20\%$, $< 10\%$ и $< 5\%$ от значений максимальной концентрации в равновесном состоянии примерно через 4 недели, 7 недель и 10 недель после последнего дозирования соответственно.

После перорального приема меченого радиоактивным изотопом авакопана около 77% радиоактивности выводится с фекалиями и около 10% – с мочой, а в виде неизмененного авакопана выделяется с фекалиями 7%, с мочой – $< 0,1\%$ от введенной радиоактивности. Полученные данные свидетельствуют о том, что авакопан метаболизируется с последующей экскрецией метаболитов с желчью в фекалии, а экскреция неизмененного авакопана с мочой или калом через желчь незначительна.

Лица пожилого возраста

По результатам популяционного фармакокинетического анализа не выявили значительного влияния возраста (среди взрослых лиц) на экспозицию авакопана в плазме крови; однако в клинических исследованиях данные по фармакокинетике авакопана у пациентов старше 75 лет были ограничены. Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется (см. раздел 4.2.).

Печеночная недостаточность

Фармакокинетические свойства авакопана изучали у 16 пациентов с легкой (класс А по Чайлд-Пью) или умеренной (класс В по Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью. Не выявили фармакологически значимых различий в экспозиции (среднее соотношение C_{max} и $AUC \leq 1,3$) авакопана или его основного метаболита М1 у пациентов с печеночной недостаточностью по сравнению с показателями у участников из группы контроля. Таким образом, коррекция дозы не требуется (см. раздел 4.2.).

Применение авакопана не изучалось у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) (см. раздел 4.2.).

Почечная недостаточность

По результатам популяционного фармакокинетического анализа выявили, что экспозиция авакопана в плазме крови была одинаковой у пациентов с почечной недостаточностью и у здоровых добровольцев. Таким образом, нет необходимости в коррекции дозы в зависимости от функции почек (см. раздел 4.2.).

Применение авакопана не изучалось у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом с расчетной СКФ ниже 15 мл/мин/1,73 м², находящихся на диализе, нуждающихся в диализе или плазмаферезе.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала особый вред для человека не выявлен.

Фертильность и раннее эмбриональное развитие

Авакопан не оказывал влияния на репродуктивную функцию самцов или самок (фертильность) или раннее развитие у хомяков при пероральном приеме в дозах, до 6,8 раз превышающих AUC, необходимую для достижения клинического эффекта.

Эмбриофетальное развитие

Авакопан не оказывал тератогенного действия при пероральном введении хомякам и кроликам. У хомяков наблюдалась повышение частоты развития скелетных нарушений (короткое грудопоясничное добавочное ребро) при экспозиции авакопана, в 5,3 раза превышающей значения AUC, необходимые для достижения клинического эффекта. У кроликов на фоне применения авакопана отмечали материнскую токсичность (неблагоприятные клинические признаки и аборт), но не выявили признаков токсичности

для плода при экспозиции, равной 0,6 от значений AUC, необходимых для достижения клинического эффекта.

Пре- и постнатальное развитие

При введении авакопана самкам хомяков во время беременности и в период лактации до отъема от груди у потомства не наблюдали побочных эффектов, при этом экспозиция авакопана у самок до 6,3 раза превышала значения AUC, необходимые для достижения клинического эффекта.

У самцов наблюдали небольшую задержку отделения слизистой оболочки препуция от основания полового члена при экспозиции авакопана в 3,7 раз превышающей значения AUC, необходимые для достижения клинического эффекта. Это явление расценили как имеющее низкую токсикологическую значимость и не связанное с каким-либо нарушением репродуктивной функции.

Авакопан присутствовал в плазме крови лактирующих самок и их детенышей, получавших грудное молоко, что свидетельствует о возможной секреции препарата в молоко лактирующих хомяков.

Канцерогенный потенциал

Канцерогенный потенциал авакопана оценивали в ходе двухлетнего исследования на крысах и хомяках.

Среди самцов крыс отмечали незначительное увеличение частоты развития С-клеточной аденомы щитовидной железы у животных, получавших авакопан. Увеличение не было статистически значимым, и частота патологии находилась в пределах ретроспективного контрольного диапазона. Авакопан не проявлял канцерогенных свойств в исследовании на хомяках, которые являются фармакологически релевантным видом животных.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы

Макрогола глицерилгидроксистеарат (ПЭГ-40 касторовое масло гидрогенизированное)

Макрогол 4000

Оболочка капсулы

Желатин

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Титана диоксид (E171)

Полисорбат 80

Чернила

Железа оксид черный (E172)

Шеллак

Калия гидроксид

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не требует специальных температурных условий хранения.

Хранить в оригинальной упаковке (флакон в пачке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 30 или 180 капсул во флаконе из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП), укупоренном крышкой из полипропилена с защитой от вскрытия детей и уплотнением. По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачку картонную с контролем первого вскрытия (перфорация).

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария / Switzerland

Вифор Фрезениус Медикал Кеа Ренал Фарма Лтд. / Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma Ltd.

Рехенштрассе 37, 9014 Ст. Галлен, Швейцария / Rechenstrasse 37, 9014 St. Gallen, Switzerland

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Филиал Общества с ограниченной ответственностью «Си Эс Эл Беринг Биотерапис ГмбХ»

115054, г. Москва, Космодамианская набережная, дом 52, стр. 5

Телефон: +7 (495) 788-52-89

Адрес электронной почты: inforussia@csllbehring.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Тавнеос доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>