ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tavneos 10 mg capsule tari

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă tare conține avacopan 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă tare conține hidroxistearat de macrogolglicerol 245 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă tare

Capsule cu corpul galben și capacul portocaliu deschis cu inscripția „CCX168” cu cerneală neagră. O capsulă are o lungime de 22 mm și un diametru de 8 mm (dimensiune 0).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tavneos, în asociere cu o schemă terapeutică cu rituximab sau ciclofosfamidă, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu granulomatoză severă, cu poliangeită activă (PAG) sau poliangeită microscopică (PAM) (vezi pct. 4.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat de către profesioniști din domeniul sănătății cu experiență în diagnosticarea și tratarea PAG sau PAM (vezi pct. 4.4).

Doze

Doza recomandată este de 30 mg de Tavneos (3 capsule tari a câte 10 mg fiecare) administrate pe cale orală de două ori pe zi, dimineața și seara, împreună cu alimente.

Tavneos trebuie administrat în asociere cu rituximab sau ciclofosfamidă, după cum urmează:
- Rituximab timp de 4 săptămâni, doze administrate intravenos sau,
- Ciclofosfamidă cu administrare intravenoasă sau orală timp de 13 sau 14 săptămâni, urmată de administrarea orală de azatioprină sau micofenolat mofetil și
- Glucocorticoizi administrați conform indicațiilor clinice

Pentru detalii privind dozele, administrarea concomitentă cu glucocorticoizi și date privind eficacitatea și siguranța pentru combinații, vezi pct. 4.8 și pct. 5.1.

Datele studiilor clinice sunt limitate la 52 de săptămâni de expunere, urmate de 8 săptămâni de observație.

Doze omise

Dacă un pacient omite o doză, doza omisă trebuie administrată cât mai curând posibil, cu excepția cazului în care este la mai puțin de trei ore de următoarea doză programată. La mai puțin de trei ore de următoarea doză programată, doza omisă nu trebuie administrată.

Gestionarea dozelor

Tratamentul trebuie reevaluat clinic și întrerupt temporar dacă:
- alanin aminotransferaza (ALT) sau aspartat aminotransferaza (AST) este de peste 3 ori mai mare decât limita superioară a valorii normale (LSVN).

Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă:
- ALT sau AST > 5 × ULN,
- un pacient dezvoltă leucopenie (număr de globule albe $<2 \times 10^9$/l) sau neutropenie (neutrofile $<1 \times 10^9$/l) sau limfopenie (limfocite $<0,2 \times 10^9$/l),
- un pacient are o infecție activă, gravă (de ex: necesită spitalizare sau spitalizare prelungită).

Tratamentul poate fi reluat:
- după normalizarea valorilor și pe baza unei evaluări individuale a beneficiilor/riscurilor.

Dacă tratamentul este reluat, transaminazele hepatice și bilirubina totală trebuie monitorizate îndeaproape.

Întreruperea permanentă a tratamentului trebuie luată în considerare dacă:
- ALT sau AST >8 × LSVN,
- ALT sau AST >5 × LSVN pentru mai mult de 2 săptămâni,
- ALT sau AST >3 × LSVN și bilirubina totală >2 × LSVN sau raportul normalizat internațional (INR)>1,5,
- ALT sau AST >3 × LSVN cu apariția de oboseală, greață, vărsături, durere sau sensibilitate în cadranul superior drept, febră, erupție cutanată și/sau eozinofilie (>5%),
- a fost stabilită o asociere între avacopan și disfuncția hepatică.

Grupuri speciale de pacienți

Persoane vârstnice

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2).

Avacopanul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C) și, prin urmare, nu este recomandat pentru utilizare la aceste grupuri de pacienți.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pe baza funcției renale (vezi pct. 5.2).

Avacopanul nu a fost studiat la pacienți cu vasculită asociată anticorpilor citoplasmatici antineutrofilici (ANCA) cu o rată estimată de filtrare glomerulară (eGFR) mai mică de 15 ml/min/1,73 m² care fac dializă sau care au nevoie de dializă ori schimb de plasmă.

Boala severă manifestată ca hemoragie alveolară

Avacopan nu a fost studiat la pacienții cu boală severă manifestată ca hemoragie alveolară.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea avacopanului la copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani,nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8 și pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele. Siguranța și eficacitatea avacopanului la copii cu vârsta mai mică de 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Acest medicament este destinat administrării orale.

Capsulele tari trebuie administrate cu alimente și înghițite întregi cu apă și nu trebuie zdrobite, mestecate sau deschise.

Grepefrutul și sucul de grepefrut trebuie evitate la pacienții cărora li se administrează avacopan (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hepatotoxicitate

Au fost observate reacții adverse grave asociate valorilor crescute ale transaminazelor hepatice, cu o valoare a bilirubinei totale crescută la pacienții cărora li s-au administrat combinație de avacopan cu ciclofosfamidă (urmată de azatioprină sau micofenolat) sau rituximab, și trimetoprim și sulfametoxazol. În perioada ulterioară punerii pe piață, au fost raportate afecțiuni hepatice induse de medicament și sindromul de dispariție a canalului biliar (VBDS - vanishing bile duct syndrome), inclusiv cazuri cu rezultat letal (vezi pct. 4.8).

Valorile transaminazelor hepatice și ale bilirubinei totale trebuie obținute înainte de inițierea tratamentului.

Utilizarea avacopanului trebuie evitată la pacienții cu semne de afecțiuni hepatice, cum ar fi AST, ALT, fosfatază alcalină (ALP) crescută sau bilirubină totală > 3 ori LSVN.

Pacienții trebuie monitorizați în ceea ce privește valorile transaminazelor hepatice și ale bilirubinei totale cel puțin la fiecare 4 săptămâni după inițierea terapiei în primele 6 luni de tratament și ulterior conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.2).

Sânge și sistem imunitar

Numărul de leucocite trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului, iar pacienții trebuie monitorizați conform indicațiilor clinice și ca parte a urmăririi de rutină a stării de bază a pacientului (vezi pct. 4.2).

Tratamentul cu avacopan nu trebuie inițiat dacă numărul de leucocite este < $3,5 \times 10^9$/l sau numărul de neutrofile este < $1,5 \times 10^9$/l sau numărul de limfocite este < $0,5 \times 10^9$/l.

Pacienții cărora li se administrează avacopan trebuie instruiți să raporteze imediat orice semn de infecție, echimoze neobișnuite, sângerări sau orice alte manifestări ale insuficienței măduvei osoase.

Infecții grave

Au fost raportate infecții grave la pacienții cărora li s-au administrat combinații de medicamente pentru tratarea PAG sau PAM, inclusiv avacopan în asociere cu rituximab sau ciclofosfamidă (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie evaluați pentru a identifica orice infecție gravă.

Avacopanul nu a fost studiat la pacienți cu hepatită B, hepatită C sau infecții cu virusul imunodeficienței umane (HIV). Înainte și în timpul tratamentului, pacienții trebuie să își anunțe medicul dacă au fost diagnosticați cu tuberculoză, hepatită B, hepatită C sau infecție cu HIV. Trebuie manifestată prudență la tratarea pacienților cu antecedente de tuberculoză, hepatită B, hepatită C sau infecție cu HIV.

Avacopanul nu scade formarea complexului de atac membranar (C5b-9) sau a complexului complement terminal (CCT). Nu a fost identificat niciun caz de *Neisseria meningitidis* în întregul program clinic cu avacopan. Monitorizați pacienții tratați pentru vasculita asociată cu ANCA conform ghidurilor în vigoare pentru semnele și simptomele clinice ale infecțiilor cu Neisseria.

Profilaxia pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii*

Profilaxia pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* este recomandată pentru pacienți adulți cu PAG sau PAM în timpul tratamentului cu avacopan, după caz, în conformitate cu ghidurile clinice locale.

Imunizare

Siguranța imunizării cu vaccinuri vii, în urma tratamentului cu avacopan, nu a fost studiată. Administrați vaccinurile, de preferință, înainte de inițierea tratamentului cu avacopan sau în timpul fazei inactive a bolii.

Angioedem

Angioedemul a fost raportat la pacienții cărora li s-a administrat avacopan (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie să își anunțe medicul dacă prezintă simptome precum umflarea feței, a buzelor sau a limbii, senzație de strângere în gât sau dificultăți de respirație.

Tratamentul cu avacopan trebuie întrerupt în caz de angioedem.

Interacțiunea cu inductorii puternici ai CYP3A4

Trebuie evitată utilizarea de inductori puternici ai enzimei CYP3A4 (de exemplu: carbamazepină, enzalutamidă, mitotan, fenobarbital, fenitoină, rifampicină și sunătoare) cu avacopan (vezi pct. 4.5). Pacienților care se anticipează că vor necesita administrarea pe termen lung a acestor medicamente nu trebuie să li se administreze avacopan.
Dacă administrarea concomitentă pe termen scurt nu poate fi evitată la un pacient care utilizează deja avacopan, pacientul trebuie monitorizat atent pentru a identifica reapariția activității bolii.

Tulburări cardiace

Pacienții cu PAG sau PAM sunt expuși riscului de tulburări cardiace, cum ar fi infarctul miocardic, insuficiența cardiacă și vasculita cardiacă.

Au fost raportate evenimente adverse grave (SAE) asociate tulburărilor cardiace la pacienții cărora li se administrează avacopan. O schemă terapeutică bazată pe o combinație cu ciclofosfamidă urmată de

azatioprină poate avea un risc crescut de tulburări cardiace comparativ cu o schemă terapeutică bazată pe combinația cu rituximab.

Malignitate

Medicamentele imunomodulatoare pot crește riscul de malignitate. Datele clinice sunt în prezent limitate (vezi pct. 5.1).

Conținut de hidroxistearat de macrogolglicerol

Acest medicament conține hidroxistearat de macrogolglicerol, care poate provoca disconfort la nivelul stomacului și diaree.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Avacopanul este un substrat al CYP3A4. Administrarea concomitentă de inductori sau inhibitori ai acestei enzime poate afecta farmacocinetica avacopanului.

Efectul inductorilor puternici ai CYP3A4 asupra avacopanului

Administrarea concomitentă a avacopanului cu rifampicină, un inductor puternic al enzimei CYP3A4, a dus la o scădere a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) și a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) a avacopanului cu aproximativ 93% și, respectiv, 79%. Deoarece această interacțiune poate duce la pierderea eficacității avacopanului, trebuie evitată administrarea de inductori puternici ai enzimei CYP3A4 (de exemplu: carbamazepină, enzalutamidă, mitotan, fenobarbital, fenitoină, rifampicină și sunătoare) cu avacopan (vezi pct. 4.4). Pacienților la care se anticipează că vor necesita administrarea pe termen lung a acestor medicamente nu trebuie să li se administreze avacopan. Dacă administrarea concomitentă pe termen scurt nu poate fi evitată la un pacient căruia i se administrează deja avacopan, pacientul trebuie monitorizat atent pentru a identifica reapariția bolii.

Efectul inductorilor moderați ai CYP3A4 asupra avacopanului

Trebuie manifestată prudență atunci când se prescriu inductori moderați ai CYP3A4 (de exemplu, bosentan, efavirenz, etravirină și modafinil) ca medicamente administrate concomitent cu avacopan, și raportul beneficiul/risc al avacopanului trebuie evaluat cu atenție.

Efectul inhibitorilor puternici ai CYP3A4 asupra avacopanului

Administrarea concomitentă a avacopanului cu itraconazol, un inhibitor puternic al enzimei CYP3A4, a dus la o creștere a valorilor ASC și C_{max} ale avacopanului cu o creștere de aproximativ 2,2 mai mare și respectiv 1,9 mai mare. Prin urmare, inhibitorii puternici ai enzimei CYP3A4 (de exemplu: boceprevir, claritromicină, conivaptan, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodonă, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicină și voriconazol) trebuie utilizați cu prudență la pacienții cărora li se administrează avacopan. Pacienții trebuie monitorizați pentru a identifica o potențială creștere a reacțiilor adverse din cauza expunerii crescute la avacopan.

Grepefrutul și sucul de grepefrut pot crește concentrația plasmatică de avacopan; prin urmare, grepefrutul și sucul de grepefrut trebuie evitate la pacienții cărora li se administrează avacopan.

Efectul avacopanului asupra altor medicamente

Avacopanul este un inhibitor moderat al CYP3A4 *in vivo* și poate crește expunerile plasmatice ale produselor medicinale concomitente care sunt substraturi ale CYP3A4 (de exemplu: alfentanil, ciclosporină, dihidroergotamină, ergotamină, fentanil, sirolimus și tacrolimus). Pacienții trebuie

gestionați în conformitate cu Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentele concomitente. Este posibil să fie necesare reduceri ale dozei sau monitorizarea evenimentelor adverse.

În cadrul unui studiu clinic, administrarea concomitentă a avacopanului cu simvastatina, un substrat sensibil al CYP3A4, a crescut expunerea sistemică totală (ASC) a simvastatinei de 3,5 ori și C_{max} de 3,2 ori. Vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru simvastatină pentru ajustări adecvate ale dozei.

Efectul macrogolglicerolhidroxistearatului asupra substraturilor sensibile ale glicoproteinei P (P-gp)

Nu poate fi exclus un efect clinic relevant al excipientului macrogolglicerolhidroxistearat asupra substraturilor sensibile ale P-gp cu o biodisponibilitate relativ scăzută (de exemplu, dabigatran etexilat). Trebuie manifestată precauție atunci când utilizați substraturi ale P-gps cu biodisponibilitate scăzută la pacienții cărora li se administrează avacopan.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârstă fertilă/Însărcinate

Nu există date privind utilizarea avacopanului la femeile gravide.

Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Avacopanul nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Avacopanul nu a fost cuantificat în laptele animalelor care alăptează; cu toate acestea, avacopanul a fost detectat în plasma descendenților animalelor care alăptează, fără efecte aparente asupra descendenților (vezi pct. 5.3).

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu avacopan având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul avacopanului asupra fertilității la om. Datele obținute pe animale nu au indicat nicio afectare a fertilității la masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tavneos nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt greață (23,5%), cefalee (20,5%), scăderea numărului de globule albe (18,7%), infecții ale căilor respiratorii superioare (14,5%), diaree (15,1%), vărsături (15,1%) și nasofaringită (15,1%).
Cele mai frecvente reacții adverse grave sunt anomaliile funcției hepatice (5,4%) și pneumonia (4,8%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse observate în cadrul studiului pivot de fază 3 privind vasculita asociată cu ANCA și în perioada ulterioară punerii pe piață la pacienți tratați cu avacopan sunt enumerate în Tabelul 1, în clasificarea pe aparate, sisteme și organe (SOC) și în funcție de frecvență.
Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 și <1/10), mai puțin frecvente (≥ 1 / 1 000 și <1/100) și cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile). În fiecare grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	**Foarte frecvente (≥ 1/10)**	**Frecvente (≥1/100 și <1/10)**	**Mai puțin frecvente (≥1/1 000 și <1/100)**	**Cu frecvență necunoscută**
Infecții și infestări	Infecția tractului respirator superior, Rinofaringită	Pneumonie, Rinită, Infecții ale tractului urinar, Sinuzită, Bronșită, Gastroenterită, Infecție a tractului respirator inferior, Celulită, Herpes zoster, Gripă, Candidoză orală, Herpes oral, Otită medie		
Tulburări hematologice și limfatice		Neutropenie[1]		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee			
Tulburări gastro-intestinale[1]	Greață, Diaree, Vărsături	Dureri abdominale superioare		
Tulburări hepatobiliare	Valori crescute la teste privind funcția hepatică[1,2]			Afecțiuni hepatice induse de medicament[1], Sindromul de dispariție a canalului biliar[1]
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Angioedem[1]	
Investigații diagnostice	Numărul scăzut de leucocite[3]	Creștere a creatin-fosfokinazei din sânge[1]		

1 A se vedea secțiunea „Descrierea reacțiilor adverse selectate”.
2 Alanin aminotransferază crescută, bilirubină sanguină totală crescută, funcție hepatică anormală, gamma glutamil transferază crescută, enzimă hepatică crescută, transaminaze crescute.
3 Include leucopenia.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hepatotoxicitate

În studiul pivot de fază 3 în care au fost administrate doze la 330 de pacienți, 13,3% dintre pacienții din grupul cu avacopan și 11,6% dintre pacienții din grupul cu prednison au avut o reacție adversă de creștere a valorilor testului funcției hepatice.
În grupul cu avacopan, valorile crescute ale testului funcției hepatice raportate în studiul de fază 3 și au inclus hepatită (1,2%), hepatită colestatică (0,6%), din care un pacient a raportat ca diagnostic atât hepatită, cât și colestatică hepatică, insuficiență hepatocelulară (0,6%) la un pacient diagnosticat cu hepatită asimptomatică, citoliză și colestază anicterică fără insuficiență hepatocelulară.

În cadrul studiului pivot de fază 3, evenimentele adverse ale tulburărilor hepatobiliare au fost mai frecvente la pacienții tratați cu o schemă terapeutică bazată pe o combinație cu ciclofosfamidă urmată de azatioprină (10,2%) comparativ cu cei tratați cu o schemă terapeutică bazată pe o combinație cu rituximab (3,7 %).

Produsul medicinal din studiu a fost întreruptă sau oprită definitiv din cauza creșterii valorilor testului funcției hepatice la 5,4% dintre pacienții din grupul cu avacopan și la 3,0% dintre pacienții din grupul cu prednison și. Reacții adverse grave de creștere a valorilor testului funcției hepatice au fost raportate la 5,4% dintre pacienții din grupul cu avacopan și la 3,7% dintre pacienții din grupul cu prednison. Toate evenimentele hepatice grave s-au rezolvat fie prin stoparea administrării avacopanului și/sau a altor medicamente potențial hepatotoxice, inclusiv trimetoprim și sulfametoxazol.

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate afecțiuni hepatice induse de medicament și sindromul de dispariție a canalului biliar (VBDS) (vezi pct. 4.4).

Neutropenie

În cadrul studiului pivot de fază 3, neutropenia a fost raportată la 4 pacienți (2,4%) din fiecare grup de tratament.

A fost raportat un singur caz de agranulocitoză în fiecare grup cu prednison și în grupul cu avacopan.

La pacientul din grupul cu avacopan s-a observat, la o biopsie a măduvei osoase, o neutropenie centrală, care s-a rezolvat spontan fără tratament suplimentar.

Creștere a creatin-fosfokinazei

În cadrul studiului pivot de fază 3, 6 pacienți (3,6%) din grupul cu avacopan și 1 pacient (0,6%) din grupul cu prednison au avut reacții adverse de creștere a creatin-fosfokinazei (CPK).

Hipersensibilitate, inclusiv angioedem

În studiul pivot de fază 3, 2 pacienți (1,2%) din grupul cu avacopan au avut o reacție adversă de angioedem. Un pacient a fost spitalizat din cauza evenimentului. Administrarea de avacopan a fost întreruptă și ambele evenimente s-au rezolvat fără sechele. Administrarea de avacopan a fost reluată la un pacient și angioedemul nu a reapărut.

Tulburări gastrointestinale

În cadrul studiului pivot de fază 3 au fost observate reacții adverse manifestate prin tulburări gastro-intestinale la 74,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat avacopan și o schemă terapeutică bazată pe o combinație cu ciclofosfamidă urmată de azatioprină, comparativ cu cei cărora li se administrează o schemă terapeutică bazată pe o combinație cu rituximab (53,3%).

Grupuri speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Un total de 3 adolescenți au fost studiați în cadrul studiul de fază 3, unul în grupul cu prednison și doi în grupul cu avacopan. Nu există date privind copiii cu vârsta sub 12 ani (vezi pct. 5.1).
Pacienți vârstnici

În studiile clinice, profilul de siguranță a fost similar între pacienții cu vârsta ≥65 de ani și pacienții adulți cu vârsta <65 de ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Avacopanul a fost studiat la subiecți sănătoși la o doză zilnică totală maximă de 200 mg (administrată în doze de 100 mg de două ori pe zi) timp de 7 zile, fără a se evidenția toxicități care să limiteze doza. În caz de supradozaj, se recomandă monitorizarea pacientului pentru orice semne sau simptome de reacții adverse și instituirea unui tratament simptomatic și a unui tratament de susținere adecvate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Inhibitori de complement, codul ATC: L04AJ05

Mecanism de acțiune

Avacopanul este un antagonist selectiv al receptorului uman al complementului 5a (C5aR1 sau CD88) și inhibă în mod competitiv interacțiunea dintre C5aR1 și anafilatoxina C5a.
Blocarea specifică și selectivă a C5aR1 de către avacopan reduce efectele proinflamatorii ale C5a, care includ activarea, migrarea și aderența neutrofilelor la locurile de inflamație a vaselor sanguine mici, retragerea celulelor endoteliale vasculare și permeabilitate.

Efecte farmacodinamice

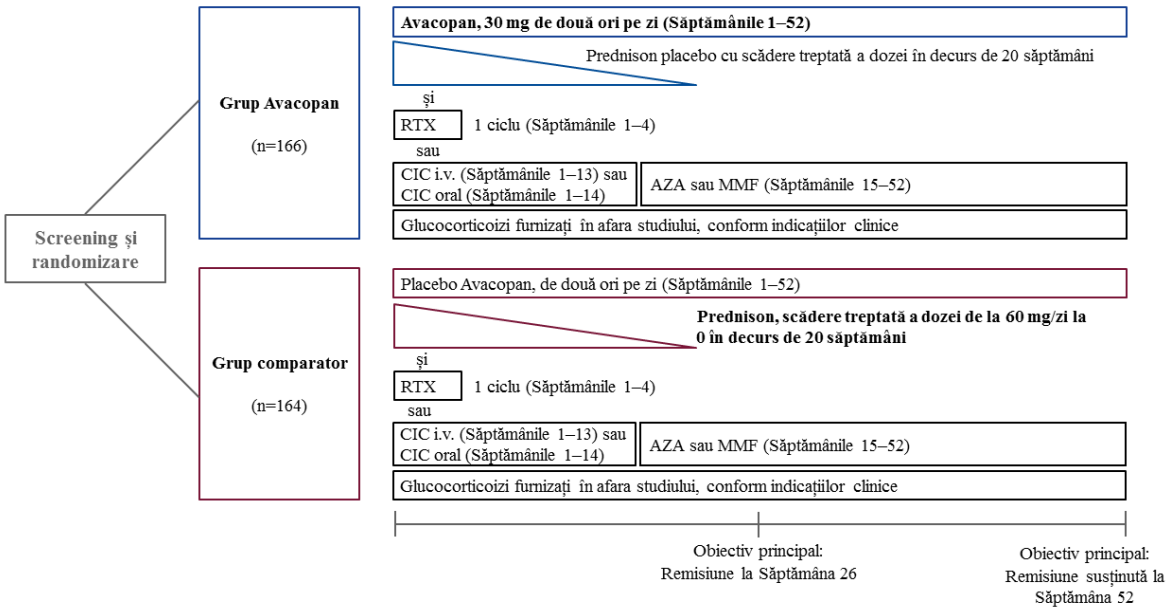
Avacopanul blochează reglarea în sens ascendent indusă de C5a a CD11b (integrina alfa M) pe neutrofilele prelevate de la oameni cărora li s-a administrat avacopan. CD11b facilitează aderența neutrofilelor la suprafețele endoteliale vasculare, una dintre etapele procesului bolii vasculită.

Eficacitate și siguranța clinică

Un total de 330 de pacienți în vârstă de 13 ani sau mai mult cu granulomatoză cu poliangeită (PAG) (54,8%) sau poliangeită microscopică (PAM) (45,2%) au fost tratați în cadrul studiului pivot de fază 3, randomizat, cu comparator activ, dublu-orb, cu mascarea formei farmaceutice, multicentric ADVOCATE timp de 52 de săptămâni.

Structura studiului ADVOCATE este descrisă în Figura 1.

Figura 1 Structura studiului ADVOCATE



AZA = azatioprină; CIC = ciclofosfamidă; i.v. = intravenos; MMF = micofenolat mofetil; RTX = rituximab.

Pacienții au fost randomizați într-un raport 1:1 la unul dintre cele două grupuri

- Grupul cu avacopan (N = 166): Pacienții au primit 30 mg de avacopan de două ori pe zi, timp de 52 de săptămâni, plus o schemă terapeutică de reducere treptată a dozei de placebo corespunzător prednisonului pe parcursul a 20 de săptămâni,
- Grupul de comparație (N = 164): Pacienții au primit placebo corespunzător avacopanului de două ori pe zi timp de 52 de săptămâni plus prednison (redus de la 60 mg/zi la 0 pe parcursul a 20 de săptămâni).

Toți pacienții din ambele grupuri au primit scheme terapeutice imunosupresoare standard de:

- Rituximab la doza de 375 mg/m² pentru 4 doze administrate intravenos săptămânal, sau
- administrare intravenoasă de ciclofosfamidă timp de 13 săptămâni (15 mg/kg până la 1,2 g la fiecare 2–3 săptămâni, iar apoi, începând cu săptămâna 15, administrare orală de azatioprină 1 mg/kg pe zi cu titrare până la 2 mg/kg zilnic (în locul azatioprinei a fost permisă administrarea de Micofenolat mofetil 2 g pe zi. Dacă micofenolatul de mofetil nu a fost tolerat sau nu a fost disponibil, micofenolatul de sodiu cu acoperire enterică poate începe la o doză țintă de 1 440 mg/zi), sau
- administrare orală de ciclofosfamidă timp de 14 săptămâni (2 mg/kg zilnic), urmată de administrare orală de azatioprină sau micofenolat mofetil/sodiu începând cu săptămâna 15 (același regim de dozare ca și administrarea intravenoasă de ciclofosfamidă).

Pentru prima perfuzie de rituximab s-au administrat 100 mg de metilprednisolon sau echivalent înainte de a începe perfuzia cu rituximab. A fost permisă premedicația cu glucocorticoizi pentru a doua, a treia și a patra perfuzie de rituximab.
Au fost permise reduceri ale dozelor sau ajustări ale ciclofosfamidei, azatioprinei și micofenolatului în vederea conformării cu abordările standard de maximizare a siguranței acestor produse medicinale.

A fost utilizat următorul program de scădere treptată a dozei de glucocorticoizi, furnizat în cadrul studiului (Tabelul 2).

Tabelul 2: Program de scădere treptată a dozei de glucocorticoizi – doză de prednison (mg pe zi)

Zi studiu	Avacopan	Comparator	
	Toți pacienții	≥55 kg	<55 kg
1 până la 7	0	60	45
8 până la 14	0	45	45
15 până la 21	0	30	30
22 până la 42	0	25	25
43 până la 56	0	20	20
57 până la 70	0	15	15
71 până la 98	0	10	10
99 până la 140	0	5	5
≥141	0	0	0

Glucocorticoizii administrați în afara studiului, cu excepția cazului în care este strict necesar ca urmare a unei afecțiuni care necesită folosirea glucocorticoizilor (cum ar fi insuficiența suprarenală), au trebuit evitați într-o măsură cât mai mare în timpul studiului. Cu toate acestea, pacienții care au prezentat o agravare sau o recidivă a vasculitei asociate cu ANCA în timpul studiului au putut fi tratați cu o schemă terapeutică limitată de glucocorticoizi.

Pacienții au fost stratificați în momentul randomizării pentru a se obține un echilibru între grupurile de tratament pe baza a 3 factori:

- Vasculită asociată cu ANCA nou-diagnosticată sau recidivată,
- Vasculită asociată cu ANCA pozitivă la proteinază 3 (PR3) sau pozitivă la mieloperoxidază (MPO),
- Administrarea de rituximab intravenos, ciclofosfamidă intravenos sau ciclofosfamidă oral.

Cele două grupuri de tratament au fost bine echilibrate în ceea ce privește datele demografice de bază și caracteristicile bolii pacienților (Tabelul 3).

Tabelul 3: Caracteristici inițiale selectate în studiul pivot de fază 3 ADVOCATE (populație cu intenție de tratament)

Caracteristică demografică	**Avacopan (N = 166)**	**Comparator (N = 164)**
Vârstă la screening		
Medie (DS), ani	61 (14,6)	61 (14,5)
Interval, ani	13–83	15–88
Status vasculită asociată cu ANCA, n (%)		
Nou diagnosticată	115 (69,3)	114 (69,5)
Recidivată	51 (30,7)	50 (30,5)
Pozitivitate ANCA, n (%)		
PR3	72 (43,4)	70 (42,7)
MPO	94 (56,6)	94 (57,3)
Tip de vasculită asociată cu ANCA, n (%)		
Granulomatoza cu poliangeită (PAG)	91 (54,8)	90 (54,9)
Poliangeită microscopică (PAM)	75 (45,2)	74 (45,1)
Scor BVAS		
Medie (DS)	16.3(5,87)	16.2 (5,69)
eGFR		
Medie (DS), ml/min/1,73 m^2	50.7 (30,96)	52.9 (32,67)
Utilizare anterioară de glucocorticoid (în timpul screeningului)		
n (%)	125 (75,3)	135 (82,3)
Medie (DS), doză echivalentă cu prednison (mg)	907(1 145,9)	978(1 157,5)

ANCA =Anticorpii anticitoplasmă neutrofilică; BVAS = scor de activitate a vasculitei Birmingham; MPO = mieloperoxidază; PR3 = proteinază-3, DS = deviație standard

Scopul studiului a fost de a se determina dacă avacopanul ar putea oferi un tratament eficace pentru pacienții cu vasculită asociată cu ANCA, permițând în același timp reducerea utilizării glucocorticoizilor fără a se compromite siguranța sau eficacitatea.

Obiectivul principal a fost evaluarea eficacității schemelor terapeutice descrise mai sus pentru inducerea și menținerea remisiunii la pacienți cu vasculită asociată cu ANCA, pe baza următoarelor două criterii de evaluare principale:

- proporția de pacienți aflați în remisiune a bolii, definită ca fiind atingerea unui scor de activitate a vasculitei Birmingham (BVAS) de 0 și care nu au mai primit glucocorticoizi pentru tratarea vasculitei asociate cu ANCA în cele 4 săptămâni anterioare săptămânii 26,
- proporția de pacienți în remisiune susținută definită ca remisiune în săptămâna 26 fără recidivă până în săptămâna 52 și BVAS de 0 și care nu au mai primit glucocorticoizi pentru tratarea vasculitei asociate ANCA în cele 4 săptămâni anterioare săptămânii 52.

Cele două criterii de evaluare principale au fost testate secvențial pentru non-inferioritate și superioritate folosind o procedură de control pentru păstrarea ratei de eroare de Tip I la 0,05.

Rezultatele acestui studiu sunt arătate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Remisiunea în săptămâna 26 și remisiunea susținută în săptămâna 52 în studiul pivot de fază 3 ADVOCATE (populație cu intenție de tratament)

	Avacopan N = 166 n (%)	Comparator N = 164 n (%)	Estimare a diferenței de tratament în %[a]
Remisiune în săptămâna 26	120 (72,3)	115 (70,1)	3,4
IÎ 95%	64,8; 78,9	62,5; 77,0	−6,0; 12,8
Remisiune susținută în săptămâna 52	109 (65,7)	90 (54,9)	12,5[b]
IÎ 95%	57,9; 72,8	46,9; 62,6	2,6; 22,3

IÎ = interval de încredere

[a] IÎ de 95% bilaterale sunt calculate prin ajustare pentru factorii de stratificare a randomizării.

[b] Valoare pe superioritate = 0,013 (bilateral)

Eficacitatea observată a fost consecventă în toate subgrupurile relevante, și anume, pacienți cu boală nou-diagnosticată și recidivată, PR3 și MPO ANCA pozitiv, PAG și PAM, precum și bărbați și femei. Rezultatele eficacității în funcție de tratamentul de fond sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Remisiunea în săptămâna 26 și remisiunea susținută în săptămâna 52 în studiul pivot de fază 3 ADVOCATE în funcție de tratamentul de fond (populație cu intenție de tratament)

	Avacopan n/N (%)	Comparator n/N (%)	Diferență în %, IÎ 95%[a]
Remisiune în săptămâna 26			
Pacienți cărora li se administrează intravenos rituximab	83/107 (77,6)	81/107 (75,7)	1,9 (−9,5, 13,2)
Pacienți cărora li se administrează intravenos sau oral ciclofosfamidă	37/59 (62,7)	34/57 (59,6)	3,1 (−14,7, 20,8)
Remisiune susținută în săptămâna 52			
Pacienți cărora li se administrează intravenos rituximab	76/107 (71,0)	60/107 (56,1)	15,0 (2,2, 27,7)
Pacienți cărora li se administrează intravenos sau oral ciclofosfamidă	33/59 (55,9)	30/57 (52,6)	3,3 (−14,8, 21,4)

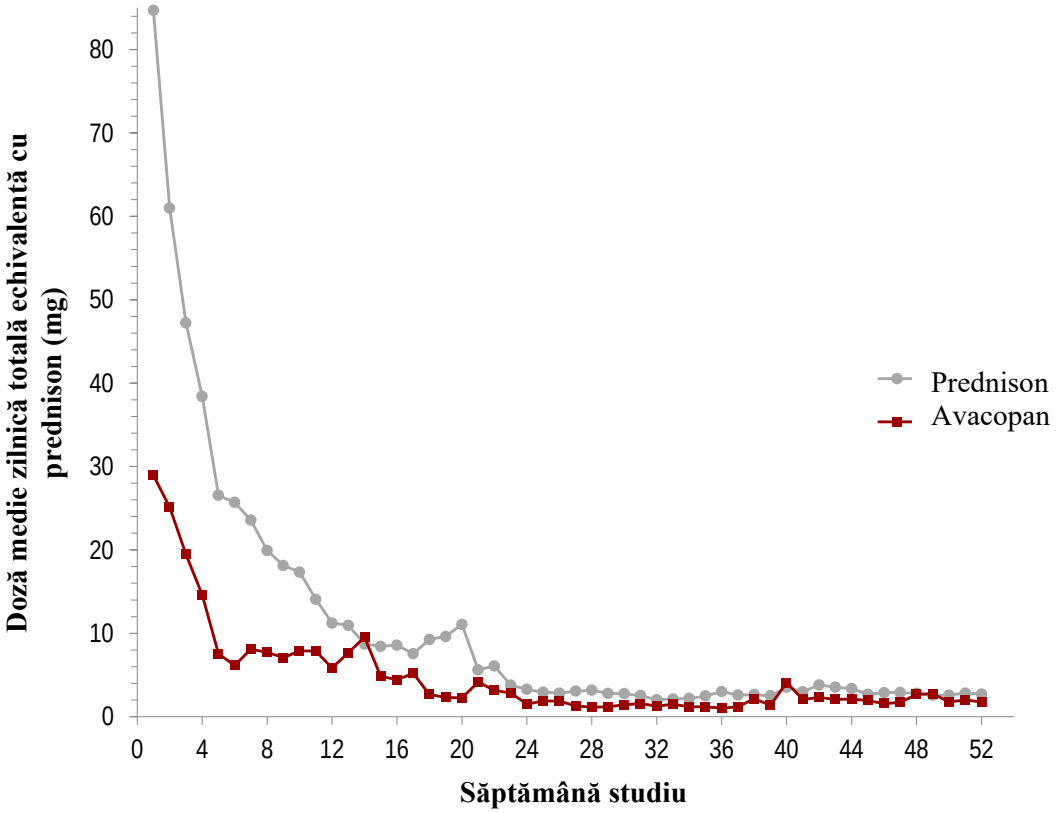
[a] Sunt calculate intervale de încredere (IÎ) bilaterale de 95% pentru diferența de proporții (avacopan minus comparator) folosindu-se metoda Wald.

Toxicitatea glucocorticoizilor

În studiul pivot de fază 3 ADVOCATE, doza medie totală cumulativă echivalentă de prednison din ziua 1 până la sfârșitul tratamentului a fost de aproximativ 2,3 ori mai mare în grupul comparator față de grupul cu avacopan (3 846,9 mg vs., respectiv, 1 675,5 mg).

De la momentul inițial până la Săptămâna 26, 86,1% dintre pacienții care au utilizat avacopan au primit glucocorticoizi care nu au fost furnizați în cadrul studiului. În grupul comparator, majoritatea utilizării glucocorticoizilor s-a datorat tratamentului cu prednison definit prin protocol.

Figura 2: Doza zilnică medie totală de glucocorticoizi echivalenți cu prednison (în mg) per pacient în funcție de săptămâna de studiu și de grupul de tratament în cadrul studiului ADVOCATE (populație cu intenție de tratament)



Indicele de toxicitate a glucocorticoizilor (ITG) evaluează morbiditatea legată de glucocorticoizi, incluzând măsurători ale indicelui de masă corporală, a toleranței la glucoză, a lipidelor, a miopatiei steroidiene, a toxicității cutanate, a toxicității neuropsihice și a infecției. Un ITG mai mare indică o toxicitate mai mare a glucocorticoizilor. GTI conține scorul cumulativ de înrăutățire (Cumulative Worsening Score - CWS), care surprinde toxicitatea cumulată în decursul timpului și scorul cumulat de îmbunătățire (Aggregate Improvement Score - AIS), care surprinde atât îmbunătățirea, cât și înrăutățirea toxicității în timp.

Cele două scoruri ITG (CWS și AIS) ale grupului cu avacopan față de grupul comparator sunt rezumate în Tabelul 6. Măsurătorile ITG au fost obiective secundare în cadrul studiului și nu au fost controlate pentru multiplicitate.

Tabelul 6: Rezultatele indicelui de toxicitate a glucocorticoizilor în studiul pivot de fază 3 ADVOCATE (populație cu intenție de tratament)

	Avacopan N = 166	**Comparator N = 164**	**Diferență între grupuri, IÎ 95%**
Scorul cumulativ de înrăutățire (CWS)			
Săptămâna 13 (media celor mai mici pătrate)	25,7	36,6	−11,0 (−19,7, −2,2)
Săptămâna 26 (media celor mai mici pătrate)	39,7	56,6	−16,8 (−25,6, −8,0)
Scorul agregat de îmbunătățire (AIS)			
Săptămâna 13 (media celor mai mici pătrate)	9,9	23,2	−13,3 (−22,2, −4,4)
Săptămâna 26 (media celor mai mici pătrate)	11,2	23,4	−12,1 (−21,1, −3,2)

Copii și adolescenți

Un total de 3 adolescenți au fost studiați în studiul pivot de fază 3 ADVOCATE, doi în grupul cu avacopan și unul în grupul comparator. Un adolescent din grupul cu avacopan a întrerupt tratamentul din cauza agravării vasculitei renale. Al doilea pacient adolescent care a primit avacopan a finalizat tratamentul, a obținut atât o remisiune în săptămâna 26, cât și o remisiune susținută în săptămâna 52. Adolescentul din grupul comparator a întrerupt tratamentul din cauza nerespectării contracepției.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu avacopan la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul vasculitei asociate cu ANCA (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Atunci când este administrat fără alimente, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) a avacopanului apare la un timp median (t_{max}) de aproximativ 2 ore. Avacopanul a prezentat o creștere aproximativ proporțională cu doza a expunerii sistemice în intervalul de doze de la 10 la 30 mg.

Administrarea concomitentă a 30 mg sub formă de capsule cu o masă bogată în grăsimi și calorii crește expunerea plasmatică (ASC) a avacopanului cu aproximativ 72% și întârzie t_{max} cu aproximativ 3 ore; cu toate acestea, valoarea C_{max} nu este afectată.

Distribuție

Legătura reversibilă cu proteinele plasmatice (de exemplu: cu albumina și glicoproteina α1-acidă) a avacopanului și a metabolitului M1 este mai mare de 99,9%. Volumul aparent de distribuție este ridicat (Vz/F 3 000 – 11 000 l), ceea ce indică o largă distribuție tisulară a substanței active.

Metabolizare

Avacopan este eliminat în principal prin metabolismul de fază I. În urma administrării orale de avacopan radiomarcat, cea mai mare parte a materialelor legate de substanța activă a fost recuperată în fecale sub formă de metaboliți de Fază I. Un metabolit major circulant (M1), un produs mono-hidroxilat al avacopanului, a fost prezent la ~12% din totalul materialelor legate de substanța activă în plasmă. Acest metabolit constituie 30% până la 50% din expunerea părinte și are aproximativ aceeași activitate ca și avacopanul asupra C5aR1. Citocromul P450 (CYP) 3A4 este principala enzimă responsabilă pentru clearance-ul avacopanului și de formarea și clearance-ul metabolitului M1.

Interacțiunea clinică a avacopanului cu substratul sensibil al CYP3A4 simvastatina este descrisă la pct. 4.5. Avacopan este un inhibitor slab al CYP2C9, după cum indică o creștere modestă a ASC-ului substanței active sondă celecoxib (de 1,15 ori).

In vitro, avacopanul nu este un inhibitor al altor enzime CYP și nu este un inductor al enzimelor CYP.

Avacopanul a prezentat o inhibare neglijabilă sau slabă a transportatorilor obișnuiți *in vitro*. Prin urmare, interacțiunile relevante din punct de vedere clinic sunt puțin probabile atunci când avacopan este administrat concomitent cu substanțe care sunt substraturi sau inhibitori ai acestor transportatori.

Eliminare

Pe baza analizei farmacocinetice a populației, clearance-ul corporal aparent total (CL/F) al avacopanului este de 16,3 l/h (IÎ 95%: 13,1 – 21,1 l/h). Timpul mediu aparent terminal de înjumătățire prin eliminare este de 510 ore (21 de zile), pe baza analizei farmacocinetice a populației. Atunci când administrarea de avacopan este oprită după atingerea stării de echilibru, se preconizează o scădere a concentrației plasmatice reziduale de avacopan ~20%, <10% și <5% din concentrația maximă la starea de echilibru la aproximativ 4 săptămâni, 7 săptămâni și, respectiv, 10 săptămâni după ultima doză.

În urma administrării orale de avacopan radiomarcat, aproximativ 77% și 10% din radioactivitate au fost recuperate în fecale și, respectiv, în urină, iar 7% și <0,1% din doza radioactivă au fost recuperate ca avacopan neschimbat în fecale și, respectiv, în urină. Aceste rezultate sugerează că principala cale de eliminare a avacopanului este metabolismul, urmată de excreția biliară a metaboliților în fecale, și că excreția directă a avacopan în urină sau în fecale prin bilă este neglijabilă.

Grupuri speciale de pacienți

Vârstnici

Analiza farmacocinetică a populației nu a constatat niciun efect semnificativ al vârstei (în rândul adulților) asupra expunerii plasmatice a avacopanului; cu toate acestea, au existat date farmacocinetice limitate la pacienții cu vârsta de peste 75 de ani în studiile clinice. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Proprietățile farmacocinetice ale avacopanului au fost examinate la 16 pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A) sau moderată (Child-Pugh clasa B). În comparație cu martorii normali, nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere farmacologic în ceea ce privește expunerea (rapoarte medii ale C_{max} și ASC ≤1,3) la avacopan sau la metabolitul său major M1; prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

Avacopanul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C) (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Pe baza analizei farmacocinetice a populației, expunerea plasmatică a avacopanului este similară între pacienții cu insuficiență renală și subiecții sănătoși. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei pe baza funcției renale (vezi pct. 4.2).

Avacopanul nu a fost studiat la pacienți cu vasculită asociată cu ANCA cu un eGFR mai mic de 15 ml/min/1,73 m² care fac dializă, care au nevoie de dializă sau de schimb de plasmă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

Fertilitatea și dezvoltarea embrionară timpurie

Avacopan nu a produs niciun efect asupra performanțelor reproductive masculine sau feminine (fertilitate) sau asupra dezvoltării timpurii la hamsteri la doze orale echivalente cu până la 6,8 ori valoarea ASC clinică.

Dezvoltarea embrionară și fetală

Avacopan nu a fost teratogen atunci când a fost administrat pe cale orală la hamsteri și la iepuri. La hamsteri, a fost observată o incidență crescută a variațiilor scheletice (coastă toracolombară supranumerară scurtă) la o expunere echivalentă cu de 5,3 ori valoarea ASC clinică. La iepuri, avacopanul a provocat toxicitate maternă (semne clinice adverse și avorturi), dar nu a provocat toxicitate fetală la 0,6 ori valoarea ASC.

Dezvoltarea prenatală și postnatală

Avacopan nu a cauzat reacții adverse la descendenți de sex feminin atunci când a fost administrat la hamsteri la expuneri de până la 6,3 ori valoarea ASC clinică în timpul gestației și în timpul alăptării până la înțărcare. La bărbați, a existat o ușoară întârziere în ceea ce privește separarea prepuțului, de 3,7 ori valoarea ASC clinică. Această constatare izolată a fost considerată a avea o semnificație toxicologică scăzută și nu a fost asociată cu nicio afectare a performanței reproductive.
Analiza valorilor plasmatice de avacopan la femele care alăptează și a valorilor plasmatice la descendenții alăptați a arătat prezența avacopanului, sugerând că avacopanul este probabil secretat în laptele femelelor de hamster care alăptează.

Carcinogenitatea

Potențialul carcinogen al avacopanului a fost evaluat în cadrul unui studiu de 2 ani atât la șobolani, cât și la hamsteri.
La șobolanii masculi s-a observat o incidență ușor crescută a adenomului tiroidian cu celule C la șobolanii cărora li s-a administrat avacopan; această creștere nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic, iar incidența s-a încadrat în intervalul de control istoric. Avacopanul nu a fost cancerigen la hamsteri, specia relevantă din punct de vedere farmacologic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Hidroxistearat de macrogolglicerol
Macrogol (4000)

Învelișul capsulei

Gelatină
Oxid roșu de fier (E172)
Oxid galben de fier (E172)
Dioxid de titan (E171)
Polisorbat 80

Cerneala utilizată la imprimare

Oxid negru de fier (E172)
Șelac
Hidroxid de potasiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEID) cu sistem de închidere securizat pentru copii și folie termosudată prin inducție.
Cutii cu 30 sau 180 de capsule tari sau ambalaj multiplu de 540 de capsule tari (3 ambalaje de 180).
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:11 ianuarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON EXTERIOARĂ- AMBALAJE DE 30 ȘI 180 CAPSULE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tavneos 10 mg capsule tari
avacopan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă tare conține 10 mg de avacopan.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține hidroxistearat de macrogolglicerol
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

180 capsule tari.
30 capsule tari.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Capsulele trebuie înghițite întregi și administrate în timpul meselor.
A nu se zdrobi, mesteca sau deschide.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

„Cod QR de inclus” + www.tavneos-patient.eu

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1605/001 – 30 capsule tari
EU/1/21/1605/002 – 180 capsule tari

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tavneos

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIA INTERIOR A AMBALAJULUI MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tavneos 10 mg capsule tari
avacopan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă tare conține 10 mg de avacopan.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține hidroxistearat de macrogolglicerol
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

180 capsule tari.
Componentă a unui ambalaj multiplu. Nu se poate vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Capsulele trebuie înghițite întregi și administrate în timpul meselor.
A nu se zdrobi, mesteca sau deschide.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1605/003 – 540 capsule tari (3 ambalaje de 180)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tavneos

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA EXTERIOARĂ (AMBALAJ MULTIPLU) - 540 (3 AMBALAJE DE 180) CAPSULE TARI (CU CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tavneos 10 mg capsule tari
avacopan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă tare conține 10 mg de avacopan.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține hidroxistearat de macrogolglicerol
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsule tari.
Ambalaj multiplu: 540 (3 ambalaje de 180) capsule tari

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Capsulele trebuie înghițite întregi și administrate în timpul meselor.
A nu se zdrobi, mesteca sau deschide.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

„Cod QR de inclus” + www.tavneos-patient.eu

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1605/003 - 540 capsule tari (3 ambalaje de 180)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tavneos

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tavneos 10 mg capsule tari
avacopan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă tare conține 10 mg de avacopan.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține hidroxistearat de macrogolglicerol.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

180 capsule tari.
30 capsule tari.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Capsulele trebuie înghițite întregi și administrate în timpul meselor.
A nu se zdrobi, mesteca sau deschide.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1605/001 – 30 capsule tari
EU/1/21/1605/002 – 180 capsule tari
EU/1/21/1605/003 – 540 capsule tari (3 ambalaje de 180)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Tavneos 10 mg capsule tari
avacopan

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tavneos și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tavneos
3. Cum să luați Tavneos
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tavneos
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tavneos și pentru ce se utilizează

Ce este Tavneos?

Tavneos conține substanța activă avacopan, care se atașează de o proteină specifică din organism, numită receptorul complementului 5a.

Pentru ce este utilizat Tavneos?

Tavneos este utilizat pentru tratarea adulții cu o boală cu agravare treptată, cauzată de inflamația vaselor mici de sânge, numită granulomatoză cu poliangeită (PAG) și poliangeită microscopică (PAM):
- **Granulomatoză cu poliangeită** afectează în principal vasele mici de sânge și țesuturile din rinichi, plămâni, gât, nas și sinusuri, dar și alte organe. Pacienții dezvoltă mici noduli (granuloame) în și în jurul vaselor de sânge, care sunt formați de leziuni ale țesuturilor, cauzate de inflamație.
- **Poliangeită microscopică** afectează vasele de sânge mai mici. Afectează frecvent rinichii, dar poate afecta și alte organe.

Receptorul complementului 5a are un rol cheie în stimularea inflamației. Acest medicament se atașează de acesta și îl împiedică să funcționeze, reducând astfel inflamația vaselor de sânge observată în cazul acestor boli.

Tavneos poate fi utilizat împreună cu alte medicamente prescrise de către medicul dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tavneos

Nu luați Tavneos

- dacă sunteți alergic la avacopan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua Tavneos și în timpul tratamentului dacă ați avut sau aveți:
- simptome ale unei afecțiuni hepatice, cum ar fi senzație de rău (greață sau vărsături), senzație de oboseală, pierdere a poftei de mâncare, îngălbenire a pielii sau a ochilor, urină închisă la culoare, mâncărime, dureri în partea superioară a stomacului, valori crescute ale bilirubinei totale, o substanță de degradare galbenă a pigmentului din sânge sau a enzimelor hepatice, cum sunt transaminazele
- orice infecție, vânătăi și sângerări neașteptate (aceste două sunt semne frecvente ale insuficienței măduvei osoase)
- hepatită B, hepatită C, infecție cu HIV sau tuberculoză
- oboală a inimii , cum sunt infarctul, insuficiență a inimii, inflamația vaselor de sânge ale inimii
- orice tip de cancer.

Tavneos nu este recomandat la pacienții cu
- boală activă a ficatului sau
- infecție activă, gravă.

Medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge înainte și atunci când este necesar în timpul tratamentului, pentru a verifica:
- orice probleme cu ficatul (prin măsurarea enzimelor hepatice și a bilirubinei totale din sânge)
- riscul de infectare (prin măsurarea numărului de celule albe din sânge).

Medicul dumneavoastră va decide să oprească temporar sau să întrerupă definitiv tratamentul.

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza, de asemenea, pentru a identifica semne și simptome ale unei infecții numită *Neisseria meningitidis*. Acest lucru este recomandat pacienților adulți cu PAG sau PAM

În timpul tratamentului cu Tavneos, este recomandată prevenirea infecției pulmonare cu *Pneumocystis jirovecii* pneumonia.

Se recomandă vaccinarea înainte de tratamentul cu Tavneos sau atunci când nu există o boală activă (granulomatoză cu poliangeită sau poliangeită microscopică).

În timpul tratamentului cu Tavneos au fost raportate umflături severe și adesea dureroase ale straturilor profunde ale pielii, în principal la nivelul feței. Dacă acest lucru afectează gâtul, respirația poate fi îngreunată. Opriți tratamentul și cereți de îndată sfatul medicului dacă apar umflături ale feței, buzelor, gâtului sau dificultăți de respirație.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există suficiente dovezi pentru a ști dacă acest medicament este sigur și eficient pentru această grupă de vârstă.

Tavneos împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Este important să spuneți medicului dumneavoastră mai ales dacă utilizați oricare dintre următoarele medicamente:
- carbamazepină, fenobarbital, fenitoină: medicamente pentru tratarea epilepsiei și a altor boli
- enzalutamidă, mitotan: medicamente pentru tratarea cancerului
- rifampicină: un medicament pentru tratarea tuberculozei sau a anumitor alte infecții
- sunătoare: un medicament pe bază de plante pentru depresie ușoară.

Dacă utilizarea pe termen scurt a unuia dintre aceste medicamente nu poate fi evitată în timpul tratamentului cu Tavneos, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice în mod regulat starea dumneavoastră pentru a vedea cât de bine funcționează Tavneos.

Tavneos poate afecta sau poate fi afectat de următoarele medicamente:
- alfentanil: un analgezic utilizat în timpul unei operații cu anestezice
- boceprevir, telaprevir: medicamente pentru tratarea hepatitei C
- bosentan: un medicament pentru tratarea hipertensiunii arteriale la nivelul plămânilor și a rănilor de pe degetele de la mâini și de la picioare, numite sclerodermie
- claritromicină, telitromicină: medicamente antibiotice pentru tratarea infecțiilor bacteriene
- conivaptan: un medicament pentru tratarea nivelului scăzut de sodiu din sânge
- ciclosporină: un medicament pentru suprimarea sistemului imunitar și prevenirea respingerii transplanturilor, tratarea bolilor grave de piele și a inflamațiilor oculare sau articulare grave
- dabigatran: un medicament care diluează sângele
- dihidroergotamină, ergotamină: medicamente pentru tratarea migrenei
- fentanil: un analgezic puternic
- indinavir, efavirenz, etravirină, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir: medicamente pentru tratarea infecțiilor cu HIV
- itraconazol, posaconazol, voriconazol: medicamente pentru tratarea infecțiilor fungice
- ketoconazol: un medicament pentru tratarea simptomelor cauzate de producția excesivă de cortizol în organism, numită sindromul Cushing
- mibefradil: un medicament pentru tratarea ritmului cardiac neregulat și a tensiunii arteriale ridicate
- modafinil: un medicament pentru tratarea unei tendințe extreme de a adormi
- nefazodonă: medicamente pentru tratarea depresiei
- simvastatină: un medicament utilizat pentru scăderea nivelurilor colesterolului total, colesterolului „rău” (colesterolul LDL) și substanțelor grase numite trigliceride din sânge
- sirolimus, tacrolimus: medicamente pentru suprimarea sistemului imunitar și prevenirea respingerii transplantului.

Tavneos împreună cu alimente și băuturi

Evitați grepfrutul și sucul de grepfrut în timpul tratamentului cu Tavneos, deoarece acestea pot influența efectul medicamentului.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- **Sarcina**
  Acest medicament nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive.
- **Alăptarea**
  Nu se cunoaște dacă avacopanul trece în laptele matern. Nu poate fi exclus un risc pentru copil. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă trebuie să întrerupeți tratamentul cu Tavneos sau să întrerupeți alăptarea.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Se consideră puțin probabil ca Tavneos să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Tavneos conține hidroxistearat de macrogolglicerol

Acesta poate provoca tulburări stomacale și diaree.

3. Cum să luați Tavneos

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de **3 capsule dimineața și 3 capsule seara**.

Mod de administrare

Înghițiți capsulele întregi cu un pahar de apă. **Nu** zdrobiți, nu mestecați și nu deschideți capsulele. Luați capsulele în timpul mesei, 3 capsule dimineața și 3 capsule seara.

Dacă luați mai mult Tavneos decât trebuie

Discutați imediat cu medicul dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Tavneos

Dacă aveți **mai mult de 3 ore** până la următoarea doză programată, luați doza omisă cât mai curând posibil și apoi luați următoarea doză la momentul potrivit.

Dacă mai sunt **mai puțin de 3 ore** până la următoarea doză, nu luați doza omisă. Luați doar următoarea doză la ora obișnuită.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Dacă încetați să luați Tavneos

Opriți tratamentul și solicitați sfatul medicului urgent dacă apar umflături la nivelul feței, buzelor, limbii sau gâtului sau dificultăți de respirație. În orice alte situații, nu încetați administrarea acestui medicament fără să discutați cu medicul dumneavoastră. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă prezentați următoarele reacții adverse grave:
Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- test de sânge care arată valori crescute de
  - enzime ale ficatului (un semn de afectarea ficatului)
  - bilirubină: o substanță galbenă de degradare a pigmentului din sânge.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- inflamație a plămânului (simptomele pot fi respirație șuierătoare, dificultăți de respirație sau dureri în piept).

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)
- reacție alergică gravă care provoacă umflături sub piele, în special la nivelul feței, și poate provoca dificultăți de respirație (angioedem).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)
- afecțiuni grave ale ficatului și ale căilor biliare (simptomele pot fi senzație de rău (greață sau vărsături), senzație de oboseală, pierdere a poftei de mâncare, îngălbenire a pielii sau a ochilor, urină închisă la culoare, mâncărimi sau dureri în partea superioară a stomacului). (Vezi pct. 2.)

Alte reacții adverse pot apărea cu următoarele frecvențe:
Foarte frecvente
- infecția căilor respiratorii superioare
- gât și nas inflamate
- durere de cap
- senzație de rău (greață)
- diaree
- vărsături
- scăderea numărului de celule albe din sânge observată la analizele de sânge.

Frecvente
- inflamație a mucoasei nasului care provoacă strănut, mâncărime, scurgeri nazale și nas înfundat
- infecții ale tractului urinar
- inflamația sinusurilor sau a bronhiilor
- inflamația stomacului și a mucoasei intestinului
- infecția căilor respiratorii inferioare
- celulită
- zona zoster
- gripă
- infecție fungică cu provocată de levuri Candida sau herpes bucal
- infecția urechii medii
- număr redus de celule albe în sânge numite neutrofile (simptomele pot fi infecții, febră sau dureri la înghițire)
- dureri abdominale superioare
- creșterea valorii sanguine a enzimei creatin-fosfokinază (simptomele pot fi dureri în piept, confuzie, dureri musculare, slăbiciune sau amorțeală bruscă a corpului).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tavneos

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tavneos

- Substanța activă este avacopanul.
  Fiecare capsulă tare conține 10 mg de avacopan.
- Celelalte componente sunt:
  - hidroxistearat de macrogolglicerol
  - macrogol (4000)
  - gelatină
  - polisorbat 80
  - oxid roșu de fier (E172), oxid galben de fier (E172), oxid negru de fier (E172)
  - dioxid de titan (E171)
  - șelac
  - hidroxid de potasiu.

Cum arată Tavneos și conținutul ambalajului

Capsulele dure Tavneos sunt alcătuite dintr-un corp galben și un capac portocaliu deschis cu inscripția „CCX168” cu cerneală neagră.
Capsulele au o lungime de 22 mm și un diametru de 8 mm.
Capsulele sunt ambalate în flacoane de plastic cu un sistem de închidere securizat pentru copii.

Tavneos este disponibil în
- ambalaje conținând 30 capsule tari sau
- ambalaje conținând 180 capsule tari sau
- ambalaje multiple conținând 540 capsule tari (3 ambalaje individuale de 180 capsule tari).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, contactați titularul autorizației de introducere pe piață.

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu. Există, de asemenea, link-uri cu alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Informații detaliate despre acest medicament sunt, de asemenea, disponibile la următorul URL: https://www.tavneos-patient.eu.

Anexa IV

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare PRAC privind Raportul periodic actualizat privind siguranța (RPAS) pentru avacopan, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile cu privire la momentul în care au fost detectate rezultate anormale ale testelor funcției hepatice, cazurile grave de leziuni hepatice induse de medicamente, inclusiv cazurile cu rezultat letal raportate după punerea pe piață, și absența recomandărilor privind frecvența sau intervalul de monitorizare a testelor funcției hepatice în cele mai recente recomandări ale Alianței Europene a Asociațiilor pentru Reumatologie (EULAR) pentru tratamentul vasculitei asociate cu anticorpi anti-citoplasma neutrofilelor, PRAC consideră că frecvența monitorizării funcției hepatice (respectiv, transaminazele hepatice și bilirubina totală) ar trebui specificată mai detaliat în informațiile despre produs. PRAC a concluzionat că informațiile de produs ale medicamentelor care conțin avacopan trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru avacopan, CHMP consideră că raportul beneficiu/risc pentru medicamentele care conțin avacopan rămâne neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață.