

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tavneos 10 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 10 mg d'avacopan.

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 245 mg d'hydroxystéarate de macroglycérol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Gélules avec un corps jaune et une coiffe orange clair portant la mention « CCX168 » imprimée à l'encre noire.

Une gélule a une longueur de 22 mm et un diamètre de 8 mm (taille 0).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tavneos, en association avec un traitement par rituximab ou cyclophosphamide, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) ou de polyangéite microscopique (PAM) sévère et active (voir rubrique 4.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et surveillé par des professionnels de la santé qualifiés dans le diagnostic et le traitement de la GPA ou de la PAM.

Posologie

La dose recommandée de Tavneos est de 30 mg (3 gélules de 10 mg chacune) par voie orale deux fois par jour, matin et soir, avec de la nourriture.

Tavneos doit être administré en association avec du rituximab ou du cyclophosphamide comme suit :

- rituximab à raison de 4 doses hebdomadaires par voie intraveineuse ou,
- cyclophosphamide par voie intraveineuse ou orale pendant 13 ou 14 semaines, suivi d'azathioprine ou de mycophénolate mofétil par voie orale et,
- glucocorticoïdes si cliniquement indiqué.

Pour plus de détails sur les doses, les traitements concomitants par glucocorticoïdes et les données sur l'efficacité et la sécurité des associations, voir rubriques 4.8 et 5.1.

Les données des études cliniques sont limitées à 52 semaines d'exposition suivies de 8 semaines d'observation.

Doses oubliées

Si un patient oublie une dose, celle-ci doit être prise dès que possible, sauf s'il reste moins de trois heures avant la dose suivante prévue. Si le délai est de moins de trois heures avant la dose suivante, la dose oubliée ne doit pas être prise.

Gestion des doses

Le traitement doit être réévalué cliniquement et arrêté temporairement si :

- les taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) sont supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN).

Le traitement doit être arrêté temporairement si :

- ALAT ou ASAT $> 5 \times$ LSN,
- un patient développe une leucopénie (numération des globules blancs $< 2 \times 10^9/L$) ou une neutropénie (neutrophiles $< 1 \times 10^9/L$), ou une lymphopénie (lymphocytes $< 0,2 \times 10^9/L$).
- un patient présente une infection active et grave (c'est-à-dire nécessitant une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation).

Le traitement peut être repris :

- après normalisation des valeurs et sur la base d'une évaluation individuelle du rapport bénéfique/risque.

En cas de reprise du traitement, les transaminases hépatiques et la bilirubine totale doivent être étroitement surveillées.

L'arrêt définitif du traitement doit être envisagé si :

- ALAT ou ASAT $> 8 \times$ LSN,
- ALAT ou ASAT $> 5 \times$ LSN pendant plus de 2 semaines,
- ALAT ou ASAT $> 3 \times$ LSN et bilirubine totale $> 2 \times$ LSN ou rapport international normalisé (INR) $> 1,5$,
- ALAT ou ASAT $> 3 \times$ LSN avec apparition de fatigue, nausées, vomissements, douleur ou sensibilité dans le quadrant supérieur droit, fièvre, rash et/ou éosinophilie ($> 5 \%$),
- une association entre l'avacopan et le dysfonctionnement hépatique a été établie.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 5.2).

L'avacopan n'a pas été étudié chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) et son utilisation n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de la fonction rénale (voir rubrique 5.2).

L'avacopan n'a pas été étudié chez les patients atteints de vascularite associée aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) avec un débit de filtration glomérulaire estimé

(DFGe) inférieur à 15 mL/min/1,73 m², sous dialyse, nécessitant une dialyse ou des échanges plasmatiques.

Maladie grave se manifestant par une hémorragie alvéolaire.

L'avacopan n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une maladie grave se manifestant par une hémorragie alvéolaire.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'avacopan chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. La sécurité et l'efficacité de l'avacopan chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Ce médicament doit être administré par voie orale.

Les gélules doivent être prises avec de la nourriture et avalées entières avec de l'eau. Elles ne doivent pas être écrasées, ni mâchées ni ouvertes.

Le pamplemousse et le jus de pamplemousse doivent être évités chez les patients traités par l'avacopan (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tests de la fonction hépatique augmentés

Des effets indésirables graves d'élévation des transaminases hépatiques avec élévation de la bilirubine totale ont été observés chez des patients recevant de l'avacopan en association avec du cyclophosphamide (suivi d'azathioprine ou de mycophénolate) ou du rituximab et du triméthoprime et du sulfaméthoxazole.

L'augmentation du test de la fonction hépatique (TFH) est considérée comme un effet indésirable (voir rubrique 4.8).

L'avacopan doit être évité chez les patients présentant des signes de maladie hépatique, tels qu'une élévation des ASAT, ALAT, de la phosphatase alcaline (PAL) ou de la bilirubine totale > 3 fois la LSN.

Les transaminases hépatiques et la bilirubine totale doivent être obtenues avant l'instauration du traitement.

Les transaminases hépatiques et la bilirubine totale des patients doivent être surveillées si cliniquement indiqué et dans le cadre du suivi de routine de la pathologie sous-jacente du patient (voir rubrique 4.2).

Sang et système immunitaire

Une numération des globules blancs doit être effectuée avant l'instauration du traitement et les patients doivent être surveillés si cliniquement indiqué et dans le cadre du suivi de routine de l'état sous-jacent du patient (voir rubrique 4.2).

Le traitement par l'avacopan ne doit pas être instauré si la numération des globules blancs est $< 3,5 \times 10^9/L$, ou la numération des neutrophiles est $< 1,5 \times 10^9/L$, ou la numération des lymphocytes est $< 0,5 \times 10^9/L$.

Les patients recevant de l'avacopan doivent signaler immédiatement tout signe d'infection, d'ecchymose inattendue, de saignement ou toute autre manifestation d'insuffisance de la moelle osseuse.

Infections graves

Des infections graves ont été rapportées chez des patients recevant des associations de traitements pour prendre en charge la GPA ou la PAM, notamment l'avacopan en association avec le rituximab ou le cyclophosphamide (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être évalués pour toute infection grave.

L'avacopan n'a pas été étudié chez les patients atteints d'hépatite B, d'hépatite C ou infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Avant et pendant le traitement, les patients doivent indiquer à leur médecin s'ils sont atteints de tuberculose, d'hépatite B, d'hépatite C ou d'une infection par le VIH.

Soyez prudent lors du traitement de patients ayant des antécédents de tuberculose, d'hépatite B, d'hépatite C ou infectés par le VIH.

L'avacopan ne diminue pas la formation du complexe d'attaque membranaire (C5b-9) ou complexe terminal du complément (CTC). Aucun cas de *Neisseria meningitidis* n'a été identifié au cours du programme clinique de l'avacopan. Surveiller les patients traités pour une vascularite associée aux ANCA selon la pratique standard afin de détecter tout signe et symptôme clinique d'infections à *Neisseria*.

Prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*

La prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* est recommandée chez les patients adultes atteints de GPA ou de PAM pendant le traitement par l'avacopan, le cas échéant, conformément aux recommandations locales de pratique clinique.

Immunisation

La sécurité de l'immunisation par des vaccins vivants, après un traitement par l'avacopan, n'a pas été étudiée.

Administer les vaccins de préférence avant l'instauration du traitement par l'avacopan ou pendant la phase de rémission de la maladie.

Angioedème

Des cas d'angioedème ont été rapportés chez des patients recevant de l'avacopan (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent contacter leur médecin s'ils présentent des symptômes tels qu'un gonflement du visage, des lèvres ou de la langue, une sensation de gorge serrée ou des difficultés à respirer.

L'avacopan doit être suspendu en cas d'angioedème.

Interaction avec les inducteurs puissants du CYP3A4

L'utilisation d'inducteurs puissants de l'enzyme CYP3A4 (par exemple, carbamazépine, enzalutamide, mitotane, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine et millepertuis) avec l'avacopan est à éviter (voir rubrique 4.5).

Les patients nécessitant une administration sur une longue durée de ces médicaments ne doivent pas être traités par l'avacopan.

Si la co-administration sur une courte durée ne peut être évitée chez un patient déjà sous avacopan, le patient doit être étroitement surveillé en cas de rechute de la maladie.

Troubles cardiaques

Les patients atteints de GPA ou de PAM sont à risque de troubles cardiaques tels que l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque et la vascularite cardiaque.

Des événements indésirables graves (EIG) de troubles cardiaques ont été rapportés chez des patients traités par avacopan. Un traitement basé sur l'association avec le cyclophosphamide suivi de l'azathioprine peut entraîner un risque accru de troubles cardiaques par rapport à un traitement basé sur l'association avec le rituximab.

Tumeur maligne

Les médicaments immunomodulateurs peuvent augmenter le risque de tumeurs malignes. Les données cliniques sont actuellement limitées (voir rubrique 5.1).

Teneur en hydroxystéarate de macroglycérol

Ce médicament contient de l'hydroxystéarate de macroglycérol, qui peut provoquer des maux d'estomac et des diarrhées.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'avacopan est un substrat du CYP3A4. La co-administration de l'avacopan avec des inducteurs ou des inhibiteurs de cette enzyme peut affecter la pharmacocinétique de l'avacopan.

Effet des inducteurs puissants du CYP3A4 sur l'avacopan

La co-administration d'avacopan et de rifampicine, un inducteur puissant de l'enzyme CYP3A4, a entraîné une diminution de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations en fonction du temps et de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de l'avacopan d'environ 93 % et 79 %, respectivement. Cette interaction pouvant entraîner une perte d'efficacité de l'avacopan, l'utilisation d'inducteurs puissants de l'enzyme CYP3A4 (par exemple, carbamazépine, enzalutamide, mitotane, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine et millepertuis) en association à l'avacopan doit être évitée (voir rubrique 4.4). Les patients nécessitant une administration de ces médicaments sur une longue durée ne doivent pas être traités par l'avacopan. Si la co-administration sur une courte durée ne peut être évitée chez un patient déjà sous avacopan, le patient doit être étroitement surveillé pour anticiper toute rechute de la maladie.

Effet des inducteurs modérés du CYP3A4 sur l'avacopan

Faire preuve de prudence lors de l'utilisation d'inducteurs modérés du CYP3A4 (par exemple, le bosentan, l'éfavirenz, l'étravirine et le modafinil) prescrits en association avec l'avacopan et évaluer soigneusement le bénéfice/risque de l'avacopan.

Effet des inhibiteurs puissants du CYP3A4 sur l'avacopan

La co-administration d'avacopan et d'itraconazole, un inhibiteur puissant de l'enzyme CYP3A4, a entraîné une augmentation de l'ASC et de la C_{max} de l'avacopan de l'ordre de 2,2 et 1,9 fois, respectivement. Par conséquent, les inhibiteurs enzymatiques puissants du CYP3A4 (par exemple, bocéprévir, clarithromycine, conivaptan, indinavir, itraconazole, kétoconazole, lopinavir/ritonavir, mibéfradil, néfazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, télaprévir, télithromycine et voriconazole) doivent être utilisés avec prudence chez les patients traités par avacopan. Les patients

doivent être surveillés pour déceler toute augmentation éventuelle des effets indésirables due à l'exposition accrue à l'avacopan.

Le pamplemousse et le jus de pamplemousse peuvent augmenter la concentration de l'avacopan ; par conséquent, le pamplemousse et le jus de pamplemousse doivent être évités chez les patients traités par l'avacopan.

Effet de l'avacopan sur d'autres médicaments

L'avacopan est un inhibiteur faible du CYP3A4 *in vivo* et peut augmenter les expositions plasmatiques des médicaments associés qui sont des substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite (par exemple, alfentanil, ciclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, sirolimus et tacrolimus). Soyez prudent lorsque ces médicaments sont utilisés avec l'avacopan. Les patients doivent être pris en charge conformément au résumé des caractéristiques du produit des médicaments respectifs à marge thérapeutique étroite.

Effet de l'hydroxystéarate de macrogolglycérol sur les substrats sensibles de la P-glycoprotéine (P-gp).

Un effet cliniquement pertinent de l'excipient hydroxystéarate de macrogolglycérol sur les substrats sensibles de la P-gp ayant une biodisponibilité relativement faible (par exemple, le dabigatran etexilate) ne peut être exclu. Faire preuve de prudence lors de l'utilisation de substrats P-gp à faible biodisponibilité chez les patients traités par avacopan.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'avacopan chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'avacopan n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Chez l'animal, l'avacopan n'a pas été mesuré dans le lait des femelles allaitantes ; cependant, l'avacopan a été détecté dans le plasma de la progéniture des femelles allaitantes sans effets apparents sur la progéniture (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par l'avacopan en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur les effets de l'avacopan sur la fertilité humaine. Les données chez l'animal n'ont pas révélé d'altération de la fertilité chez les mâles ou les femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Tavneos n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées (23,5 %), les céphalées (20,5 %), la diminution du nombre de globules blancs (18,7 %), les infections des voies respiratoires supérieures (14,5 %), les diarrhées (15,1 %), les vomissements (15,1 %) et la rhinopharyngite (15,1 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents sont les anomalies de la fonction hépatique (5,4 %) et la pneumonie (4,8 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés dans l'étude pivot de phase III sur la vascularite associée aux ANCA chez les patients traités par l'avacopan sont répertoriés dans le tableau 1 par classe de systèmes d'organes (SOC) et par fréquence.

Les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures, Rhinopharyngite	Pneumonie, Rhinite, Infection des voies urinaires, Sinusite, Bronchite, Gastro-entérite, Infection des voies respiratoires inférieures, Cellulite, Herpès zoster, Grippe, Candidose buccale, Herpès buccal, Otite moyenne	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie	
Affections du système nerveux	Céphalées		
Affections gastro-intestinales	Nausées, Diarrhée, Vomissements	Douleur abdominale haute	
Affections hépatobiliaires	Tests hépatiques augmentés*		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Angioedème
Investigations	Diminution du nombre de globules blancs**	Créatine phosphokinase sanguine augmentée	

* Alanine aminotransférase augmentée, bilirubine sanguine totale augmentée, anomalies des fonctions hépatiques, gamma-glutamyl transférase augmentée, enzyme hépatique augmentée, transaminases augmentées.

** Inclut la leucopénie.

Description de certains effets indésirables

Tests hépatiques augmentés

Dans l'étude pivot de phase III au cours de laquelle 330 patients ont été traités, 13,3 % des patients du groupe avacopan et 11,6 % des patients du groupe prednisone ont présenté une augmentation du test de la fonction hépatique (TFH).

Dans le groupe avacopan, l'augmentation du TFH a été rapportée dans l'étude de phase III et comprenait des hépatites (1,2 %), des hépatites cholestatiques (0,6 %) dont un patient ayant rapporté à la fois une hépatite et une hépatite cholestatique, des lésions hépatocellulaires (0,6 %) chez un patient présentant une hépatite asymptomatique, des cytolyses et des cholestases anictériques sans insuffisance hépatocellulaire.

Dans l'étude pivot de phase III, les troubles hépatobiliaires étaient plus fréquents chez les patients traités par une association de cyclophosphamide suivie d'azathioprine (10,2 %) par rapport à ceux traités par une association de rituximab (3,7 %).

Le médicament à l'étude a été interrompu ou arrêté définitivement en raison d'une augmentation du TFH chez 5,4 % des patients du groupe avacopan et 3,0 % des patients du groupe prednisone. Des effets indésirables graves liés à une augmentation du TFH ont été rapportés chez 5,4 % des patients du groupe avacopan et 3,7 % des patients du groupe prednisone. Tous les événements hépatiques graves se sont résolus avec le retrait de l'avacopan et/ou d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques, y compris le triméthoprime et le sulfaméthoxazole.

Neutropénie

Dans l'étude pivot de phase III, une neutropénie a été rapportée chez 4 patients (2,4 %) dans chaque groupe de traitement.

Un seul cas d'agranulocytose a été rapporté dans le groupe prednisone et dans le groupe avacopan.

Le patient du groupe avacopan présentait une neutropénie centrale sur une biopsie de moelle osseuse qui s'est résolue spontanément sans traitement supplémentaire.

Créatine phosphokinase augmentée

Dans l'étude pivot de phase III, 6 patients (3,6 %) dans le groupe avacopan et 1 patient (0,6 %) dans le groupe prednisone ont présenté une augmentation de la créatine phosphokinase (CPK).

Hypersensibilité incluant un angiœdème

Dans l'étude pivot de phase III, 2 patients (1,2 %) du groupe avacopan ont présenté un angiœdème. Un patient a été hospitalisé pour cet événement. L'avacopan a été interrompu et les deux événements se sont résolus sans séquelles. L'avacopan a été repris chez un patient et l'angiœdème ne s'est pas reproduit.

Troubles gastro-intestinaux

Dans l'étude pivot de phase III, des troubles gastro-intestinaux ont été observés chez 74,6 % des patients traités par l'avacopan en association avec le cyclophosphamide suivi d'azathioprine par rapport à ceux traités en association avec le rituximab (53,3 %).

Populations particulières

Population pédiatrique

Au total, 3 adolescents ont été inclus dans l'étude de phase III, 1 dans le groupe prednisone et 2 dans le groupe avacopan. Il n'existe pas de données chez les enfants âgés de moins de 12 ans (voir rubrique 5.1).

Patients âgés

Le profil de sécurité était similaire entre les patients âgés de ≥ 65 ans et les patients adultes âgés de < 65 ans dans les études cliniques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'avacopan a été étudié chez des sujets sains à une dose quotidienne totale maximale de 200 mg (100 mg deux fois par jour) pendant 7 jours sans élément indiquant une toxicité limitant la dose. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient afin de détecter tout signe ou symptôme d'effet indésirable et de recourir à un traitement symptomatique et des soins de support appropriés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de complément, Code ATC : L04AJ05

Mécanisme d'action

L'avacopan est un antagoniste sélectif du récepteur 5a du complément humain (C5aR1 ou CD88) ; il inhibe de manière compétitive l'interaction entre le C5aR1 et l'anaphylatoxine C5a.

Le blocage spécifique et sélectif du C5aR1 par l'avacopan réduit les effets pro-inflammatoires du C5a, qui comprennent l'activation, la migration et l'adhérence des neutrophiles aux sites d'inflammation des petits vaisseaux sanguins, la rétraction des cellules endothéliales et la perméabilité vasculaires.

Effets pharmacodynamiques

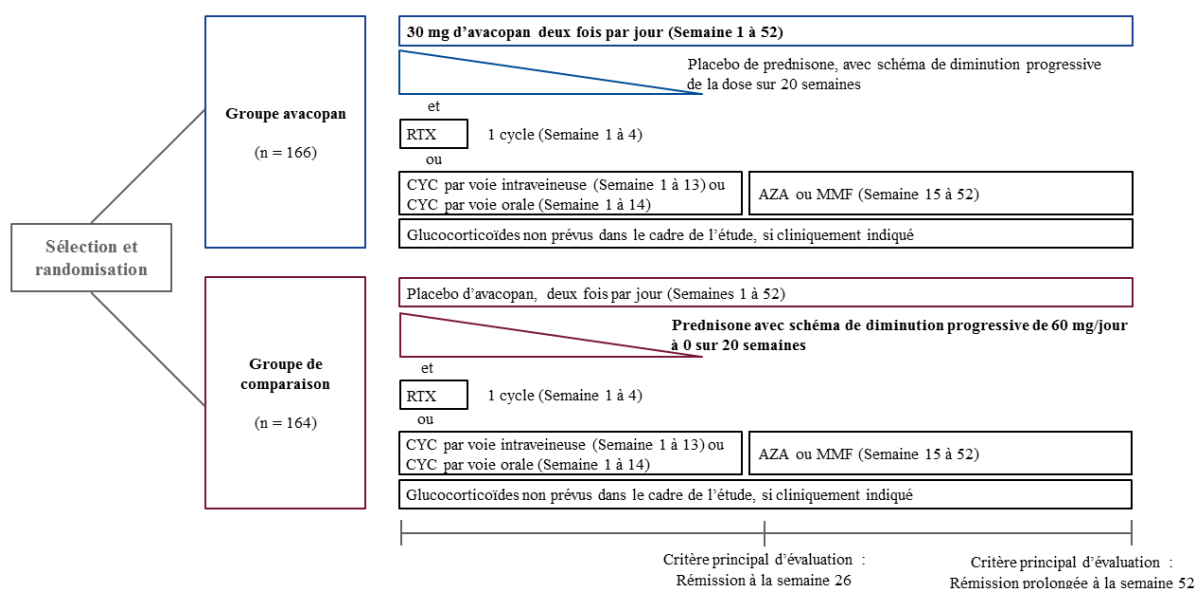
L'avacopan bloque la régulation positive du CD11b (intégrine alpha M) induite par le C5a sur les neutrophiles prélevés chez des humains ayant reçu l'avacopan. La protéine CD11b facilite l'adhérence des neutrophiles aux surfaces endothéliales vasculaires, l'une des étapes du processus pathologique de la vascularite.

Efficacité et sécurité cliniques

Au total, 330 patients âgés de 13 ans ou plus atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) (54,8 %) ou de polyangéite microscopique (PAM) (45,2 %) ont été traités dans le cadre de l'étude ADVOCATE, une étude pivot de phase III, multicentrique, contrôlée contre comparateur actif, randomisée, en double aveugle et double placebo, menée sur 52 semaines.

Le plan de l'étude ADVOCATE est décrit dans la Figure 1.

Figure 1 Plan de l'étude ADVOCATE



AZA = azathioprine ; CYC = cyclophosphamide ; MMF = mycophénolate mofétil ; RTX =rituximab

Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 dans l'un des deux groupes suivants :

- Groupe avacopan (N = 166) : les patients ont reçu 30 mg d'avacopan deux fois par jour pendant 52 semaines, plus un placebo équivalent à la prednisone, selon un schéma de diminution progressive de la dose sur 20 semaines,
- Groupe de comparaison (N = 164) : les patients ont reçu un placebo équivalent à l'avacopan deux fois par jour pendant 52 semaines plus de la prednisone (schéma de diminution progressive de 60 mg/jour à 0 sur 20 semaines).

Tous les patients des deux groupes ont reçu des traitements immunosuppresseurs standard comprenant :

- du rituximab à la dose de 375 mg/m² pour 4 doses hebdomadaires par voie intraveineuse, ou
- du cyclophosphamide par voie intraveineuse pendant 13 semaines (15 mg/kg jusqu'à 1,2 g toutes les 2 à 3 semaines), puis, à partir de la semaine 15, azathioprine par voie orale à raison de 1 mg/kg par jour avec augmentation progressive jusqu'à 2 mg/kg par jour (le mycophénolate mofétil à raison de 2 g par jour était autorisé à la place de l'azathioprine. Si le mycophénolate mofétil n'était pas toléré ou n'était pas disponible, le mycophénolate sodique à enrobage entérique pouvait être administré à une dose cible de 1 440 mg/jour), ou
- du cyclophosphamide par voie orale pendant 14 semaines (2 mg/kg par jour), suivi d'azathioprine ou de mycophénolate mofétil/sodique par voie orale à partir de la semaine 15 (même schéma posologique que le cyclophosphamide par voie intraveineuse).

Pour la première perfusion de rituximab, 100 mg de méthylprednisolone, ou équivalent, ont été administrés avant de commencer la perfusion de rituximab. Un pré-traitement par glucocorticoïdes était autorisé pour les deuxième, troisième et quatrième perfusions de rituximab.

Des réductions ou des ajustements de doses de cyclophosphamide, d'azathioprine et de mycophénolate ont été autorisés afin de se conformer aux approches standard visant à maximiser la sécurité de ces médicaments.

Le calendrier de diminution progressive des glucocorticoïdes suivant, prévu dans le protocole, a été utilisé (tableau 2).

Tableau 2 : Calendrier de diminution progressive des glucocorticoïdes – Dose de prednisone (mg par jour)

Jour de l'étude	Avacopan	Comparateur	
		≥ 55 kg	< 55 kg
	Tous		
1 à 7	0	60	45
8 à 14	0	45	45
15 à 21	0	30	30
22 à 42	0	25	25
43 à 56	0	20	20
57 à 70	0	15	15
71 à 98	0	10	10
99 à 140	0	5	5
≥ 141	0	0	0

Les glucocorticoïdes non prévus dans le cadre de l'étude, à moins qu'ils ne soient strictement nécessaires en raison d'une affection nécessitant l'utilisation de glucocorticoïdes (telle qu'une insuffisance surrénalienne), devaient être évités autant que possible pendant l'étude. Cependant, les patients qui ont présenté une aggravation ou une rechute de leur vascularite associée aux ANCA pendant l'étude ont pu être traités avec un traitement limité de glucocorticoïdes.

Les patients ont été stratifiés au moment de la randomisation pour obtenir un équilibre entre les groupes de traitement sur la base de 3 facteurs :

- vascularite associée aux ANCA nouvellement diagnostiquée ou récidivante,
- vascularite associée aux ANCA positive à la protéinase 3 (PR3) ou à la myéloperoxydase (MPO),
- traités soit par du rituximab par voie intraveineuse, soit par du cyclophosphamide par voie intraveineuse ou par voie orale.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales des patients étaient similaires entre les deux groupes (tableau 3).

Tableau 3 : Caractéristiques initiales des patients sélectionnés dans l'étude pivot de phase III ADVOCATE (population en intention de traiter)

Caractéristique démographique	Avacopan (N = 166)	Comparateur (N = 164)
Âge lors de la sélection		
Moyenne (ET), années	61 (14,6)	61 (14,5)
Intervalle, années	13-83	15-88
Statut de la vascularite associée aux ANCA, n (%)		
Nouvellement diagnostiquée	115 (69,3)	114 (69,5)
Rechute	51 (30,7)	50 (30,5)
Positivité aux ANCA, n (%)		
PR3	72 (43,4)	70 (42,7)
MPO	94 (56,6)	94 (57,3)
Type de vascularite associée aux ANCA, n (%)		
Granulomatose avec polyangéite (GPA)	91 (54,8)	90 (54,9)
Polyangéite microscopique (PAM)	75 (45,2)	74 (45,1)
Score BVAS		
Moyenne (ET)	16,3 (5,87)	16,2 (5,69)
DFGe		
Moyenne (ET), mL/min/1,73 m ²	50,7 (30,96)	52,9 (32,67)

Caractéristique démographique	Avacopan (N = 166)	Comparateur (N = 164)
Utilisation antérieure de glucocorticoïdes (lors de la sélection)		
n (%)	125 (75,3)	135 (82,3)
Moyenne (ET), dose équivalente de prednisone (mg)	907 (1145,9)	978 (1157,5)

ANCA = anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles ; BVAS = score d'activité de la vascularite de Birmingham (Birmingham Vasculitis Activity Score) ; MPO = myéloperoxydase ; PR3 = protéinase 3, ET = écart-type.

Le but de l'étude était de déterminer l'efficacité de l'avacopan chez les patients atteints de vascularite associée aux ANCA, tout en permettant de réduire l'utilisation des glucocorticoïdes sans compromettre la sécurité ou l'efficacité.

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité des traitements décrits ci-dessus pour induire et maintenir une rémission chez les patients atteints de vascularite associée aux ANCA en se basant sur les deux critères principaux suivants :

- proportion de patients en rémission de la maladie, définie par l'obtention d'un score BVAS de 0 et l'absence de prise de glucocorticoïdes pour le traitement de la vascularite associée aux ANCA dans les 4 semaines précédant la Semaine 26,
- proportion de patients en rémission prolongée, définie comme une rémission à la Semaine 26 sans rechute à la Semaine 52 et avec un score BVAS de 0 et ne prenant pas de glucocorticoïdes pour le traitement de la vascularite associée aux ANCA dans les 4 semaines précédant la Semaine 52.

Les deux critères principaux ont été testés de manière séquentielle pour la non-infériorité et la supériorité en utilisant une procédure de « gatekeeping » pour préserver l'erreur de type I à 0,05.

Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Rémission à la Semaine 26 et rémission prolongée à la Semaine 52 dans l'étude pivot de phase III ADVOCATE (population en intention de traiter)

	Avacopan N = 166 n (%)	Comparateur N = 164 n (%)	Estimation de la différence de traitement en % ^a
Rémission à la semaine 26	120 (72,3)	115 (70,1)	3,4
IC à 95 %	64,8 ; 78,9	62,5 ; 77,0	-6,0 ; 12,8
Rémission prolongée à la semaine 52	109 (65,7)	90 (54,9)	12,5 ^b
IC à 95 %	57,9 ; 72,8	46,9 ; 62,6	2,6 ; 22,3

IC = intervalle de confiance

^a Les IC à 95 % bilatéraux ont été ajustés sur les facteurs de stratification de la randomisation.

^b Valeurs de p de supériorité : 0,013 (bilatérales).

L'efficacité observée était cohérente dans tous les sous-groupes pertinents, c'est-à-dire ceux présentant une maladie nouvellement diagnostiquée et une maladie en rechute, les ANCA PR3 et MPO positifs, la GPA et la PAM, et les hommes et les femmes. Les résultats d'efficacité par traitement sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Rémission à la Semaine 26 et rémission prolongée à la Semaine 52 par traitement dans l'étude pivot de phase III ADVOCATE (population en intention de traiter)

	Avacopan n/N (%)	Comparateur n/N (%)	Différence en %, IC à 95 %^a
Rémission à la semaine 26			
Patients recevant du rituximab par voie intraveineuse	83/107 (77,6)	81/107 (75,7)	1,9 (-9,5 ; 13,2)
Patients recevant du cyclophosphamide par voie intraveineuse ou voie orale	37/59 (62,7)	34/57 (59,6)	3,1 (-14,7 ; 20,8)
Rémission prolongée à la semaine 52			
Patients recevant du rituximab par voie intraveineuse	76/107 (71,0)	60/107 (56,1)	15,0 (2,2 ; 27,7)
Patients recevant du cyclophosphamide par voie intraveineuse ou orale	33/59 (55,9)	30/57 (52,6)	3,3 (-14,8 ; 21,4)

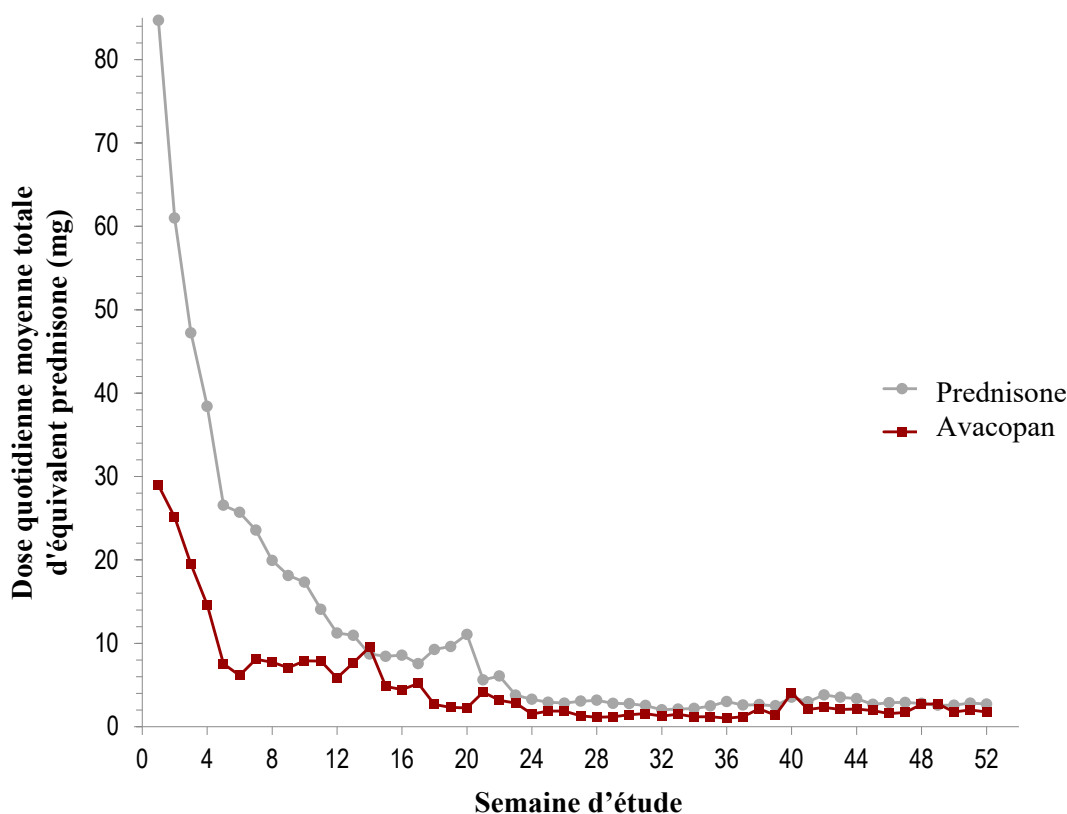
^a Des intervalles de confiance (IC) à 95 % bilatéraux sont calculés pour la différence de proportions (avacopan moins comparateur) selon la méthode de Wald.

Toxicité des glucocorticoïdes

Dans l'étude pivot de phase III ADVOCATE, la dose cumulée totale moyenne d'équivalent prednisone, du Jour 1 à la fin du traitement, était environ 2,3 fois plus élevée dans le groupe de comparaison par rapport au groupe avacopan (3 846,9 mg vs 1 675,5 mg, respectivement).

De l'inclusion à la semaine 26, 86,1 % des patients utilisant l'avacopan ont reçu des glucocorticoïdes non prévus dans le cadre de l'étude. Dans le groupe de comparaison, la majorité des glucocorticoïdes utilisés était liée au traitement par la prednisone défini par le protocole.

Figure 2 : Dose quotidienne moyenne totale de glucocorticoïdes d'équivalent prednisone par patient et par semaine d'étude dans l'étude ADVOCATE (population en intention de traiter)



L'indice de toxicité des glucocorticoïdes (GTI) évalue la morbidité liée aux glucocorticoïdes, y compris les mesures de l'indice de masse corporelle, la tolérance au glucose, les lipides, la myopathie stéroïdienne, la toxicité cutanée, la toxicité neuropsychiatrique et l'infection. Un GTI plus élevé indique une plus grande toxicité des glucocorticoïdes. Le GTI comprend le score d'aggravation cumulé (SAC) qui rend compte de la toxicité cumulée au cours du temps, et le score d'amélioration agrégé (SAA) qui rend compte à la fois de l'amélioration et de l'aggravation de la toxicité au cours du temps.

Les deux scores GTI (SAC et SAA) du groupe avacopan par rapport au groupe de comparaison sont résumés dans le tableau 6. Les mesures du GTI étaient des critères secondaires de l'étude et n'ont pas fait l'objet d'un ajustement dû à la multiplicité des tests.

Tableau 6 : Résultats de l'indice de toxicité des glucocorticoïdes dans l'étude pivot de phase III ADVOCATE (population en intention de traiter)

	Avacopan N = 166	Comparateur N = 164	Différence entre les groupes, IC à 95 %
Score d'aggravation cumulé (SAC)			
Semaine 13 (moyenne des moindres carrés)	25,7	36,6	-11,0 (-19,7 ; -2,2)
Semaine 26 (moyenne des moindres carrés)	39,7	56,6	-16,8 (-25,6 ; -8,0)

	Avacopan N = 166	Comparateur N = 164	Différence entre les groupes, IC à 95 %
Score d'amélioration agrégé (SAA)			
Semaine 13 (moyenne des moindres carrés)	9,9	23,2	-13,3 (-22,2 ; -4,4)
Semaine 26 (moyenne des moindres carrés)	11,2	23,4	-12,1 (-21,1 ; -3,2)

Population pédiatrique

Au total, 3 adolescents ont été inclus dans l'étude pivot de phase III ADVOCATE, deux dans le groupe avacopan et un dans le groupe de comparaison. Un adolescent du groupe avacopan a interrompu le traitement en raison d'une aggravation de la vascularite rénale. Le second patient adolescent ayant reçu l'avacopan a terminé le traitement, a atteint la rémission à la Semaine 26 et la rémission prolongée à la Semaine 52.

L'adolescente du groupe de comparaison a arrêté le traitement en raison de la non-observance de la contraception.

L'Agence Européenne des Médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'avacopan dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la vascularite associée aux ANCA (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Lorsqu'il est administré sans nourriture, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de l'avacopan survient après une durée médiane (t_{max}) d'environ 2 heures. Dans l'intervalle de doses de 10 à 30 mg, l'avacopan a montré une augmentation approximativement proportionnelle à la dose de l'exposition systémique.

L'administration de 30 mg en gélule au cours d'un repas riche en graisses et en calories augmente l'exposition plasmatique (ASC) de l'avacopan d'environ 72 % et retarde le t_{max} d'environ 3 heures ; cependant, la C_{max} n'est pas modifiée.

Distribution

La liaison réversible aux protéines plasmatiques (par exemple, à l'albumine et à l' α 1-glycoprotéine acide) de l'avacopan et du métabolite M1 est supérieure à 99,9 %. Le volume apparent de distribution est élevé (V_z/F 3 000 – 11 000 L), indiquant une large distribution tissulaire de la substance active.

Biotransformation

L'avacopan est éliminé principalement par le métabolisme de phase I. Après l'administration par voie orale d'avacopan radiomarqué, la majeure partie des matières liées à la substance active a été retrouvée dans les fèces sous forme de métabolites de phase I. Un métabolite circulant majeur (M1), un produit mono-hydroxylé de l'avacopan, était présent à hauteur d'environ 12 % de la totalité des matières liées à la substance active dans le plasma. Ce métabolite constitue 30 à 50 % de l'exposition de la molécule mère et a approximativement la même activité que l'avacopan sur le C5aR1. Le cytochrome P450 (CYP) 3A4 est la principale enzyme responsable de la clairance de l'avacopan et de la formation et de la clairance du métabolite M1.

L'avacopan est un inhibiteur faible du CYP3A4 et du CYP2C9, comme l'indique une augmentation modeste de l'ASC des substances actives telles que le midazolam (1,81 fois) et le célécoxib (1,15 fois), respectivement.

In vitro, l'avacopan n'est pas un inhibiteur ou un inducteur d'autres enzymes CYP.

L'avacopan a montré une inhibition négligeable à faible des transporteurs courants *in vitro*. Par conséquent, les interactions cliniquement pertinentes sont peu probables quand l'avacopan est administré de façon concomitante avec des substances qui sont des substrats ou des inhibiteurs de ces transporteurs.

Élimination

Selon l'analyse pharmacocinétique de population, la clairance corporelle apparente totale (CL/F) de l'avacopan est de 16,3 L/h (IC à 95 % : 13,1 – 21,1 L/h). La demi-vie d'élimination terminale médiane est de 510 heures (21 jours) d'après l'analyse pharmacocinétique de population. Lorsque l'avacopan est arrêté après que l'état d'équilibre a été atteint, la concentration plasmatique résiduelle de l'avacopan devrait diminuer pour atteindre ~20 %, < 10 % et < 5 % de la concentration maximale de l'état d'équilibre environ 4 semaines, 7 semaines et 10 semaines, respectivement, après l'administration de la dernière dose.

Après l'administration par voie orale d'avacopan radiomarqué, environ 77 % et 10 % de la radioactivité a été retrouvée dans les selles et les urines, respectivement, et 7 % et moins de 0,1 % de la dose radioactive a été retrouvée sous forme d'avacopan inchangé dans les selles et les urines, respectivement. Ces résultats suggèrent que la principale voie de clairance de l'avacopan est le métabolisme suivi de l'excrétion biliaire des métabolites dans les selles, et que l'excrétion directe de l'avacopan dans les urines ou les selles par la bile est négligeable.

Populations particulières

Personnes âgées

L'analyse pharmacocinétique de population n'a pas mis en évidence d'effet significatif de l'âge (chez les adultes) sur l'exposition plasmatique de l'avacopan ; cependant, les données pharmacocinétiques chez les patients âgés de plus de 75 ans dans les études cliniques sont limitées. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Les propriétés pharmacocinétiques de l'avacopan ont été évaluées chez 16 sujets présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). En comparaison avec les témoins normaux, aucune différence pharmacologiquement pertinente dans l'exposition (rapports moyens de la C_{max} et de l'ASC $\leq 1,3$) de l'avacopan ou de son principal métabolite M1 n'a été observée ; par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.2).

L'avacopan n'a pas été étudié chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, l'exposition plasmatique de l'avacopan est similaire entre les patients présentant une insuffisance rénale et les sujets sains. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de la fonction rénale (voir rubrique 4.2).

L'avacopan n'a pas été étudié chez les patients atteints de vascularite associée aux ANCA avec un DFGe inférieur à 15 mL/min/1,73 m², sous dialyse, nécessitant une dialyse ou des échanges plasmatiques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité ou cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Fertilité et développement embryonnaire précoce

L'avacopan n'a produit aucun effet sur la fonction reproductive (fertilité) ou le développement précoce des mâles et des femelles chez les hamsters à des doses orales équivalentes à 6,8 fois l'ASC clinique.

Développement embryonnaire et fœtal

L'avacopan ne s'est pas révélé tératogène lorsqu'il a été administré par voie orale à des hamsters et des lapins. Chez les hamsters, une incidence accrue de variations squelettiques (côte surnuméraire thoracolombaire courte) a été observée à une exposition équivalente à 5,3 fois l'ASC clinique. Chez le lapin, l'avacopan a provoqué une toxicité maternelle (signes cliniques indésirables et avortements), mais aucune toxicité fœtale à une exposition équivalente à 0,6 fois l'ASC clinique.

Développement prénatal et postnatal

L'avacopan n'a pas entraîné d'effets indésirables chez la progéniture femelle lorsqu'il a été administré à des hamsters à des expositions allant jusqu'à 6,3 fois l'ASC clinique pendant la gestation et tout au long de la lactation jusqu'au sevrage. Chez les mâles, on a observé un léger retard dans la séparation préputiale à une exposition de 3,7 fois l'ASC clinique. Cette observation isolée a été considérée comme ayant une faible signification toxicologique et n'a pas été associée à une altération de la performance reproductive.

L'analyse des taux plasmatiques d'avacopan chez les mères allaitantes et des taux plasmatiques chez la progéniture allaitée a révélé la présence d'avacopan, suggérant que l'avacopan est probablement sécrété dans le lait des hamsters en lactation.

Carcinogénicité

Le potentiel cancérigène de l'avacopan a été évalué dans une étude de 2 ans chez les rats et les hamsters.

Chez les rats mâles traités par l'avacopan, une incidence légèrement accrue d'adénome thyroïdien à cellules C a été notée ; cette augmentation n'était pas statistiquement significative et l'incidence se situait dans l'intervalle des témoins historiques. L'avacopan ne s'est pas révélé cancérigène chez les hamsters, espèce pharmacologiquement pertinente.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Hydroxystéarate de macroglycérol
Macrogol (4000)

Enveloppe de la gélule

Gélatine
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Dioxyde de titane (E171)
Polysorbate 80

Encre imprimée

Oxyde de fer noir (E172)
Gomme-laque
Hydroxyde de potassium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans le flacon d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant et scellage par induction.

Boîtes de 30 ou 180 gélules ou conditionnement multiple de 540 gélules (3 boîtes de 180 gélules). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 11 janvier 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR- BOÎTES DES 30 ET 180 GÉLULES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tavneos 10 mg, gélules
avacopan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 10 mg d'avacopan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'hydroxystéarate de macroglycérol
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

180 gélules.
30 gélules.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Les gélules doivent être avalées entières et prises pendant les repas.
Ne pas écraser, mâcher ou ouvrir.
Lire la notice avant utilisation.

« Code QR à inclure » + www.tavneos-patient.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans le flacon d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1605/001 – 30 gélules
EU/1/21/1605/002 – 180 gélules

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Tavneos

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE L'EMBALLAGE INTÉRIEUR

EMBALLAGE INTÉRIEUR INCLUS DANS LE CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tavneos 10 mg, gélules
avacopan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 10 mg d'avacopan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'hydroxystéarate de macroglycérol.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

180 gélules.
Élément d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Les gélules doivent être avalées entières et prises pendant les repas.
Ne pas écraser, mâcher ou ouvrir.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans le flacon d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1605/003 – 540 gélules (3 boîtes de 180 gélules)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Tavneos

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (CONDITIONNEMENT MULTIPLE) – 540 (3 BOÎTES DE 180) GÉLULES (AVEC LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tavneos 10 mg, gélules
avacopan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 10 mg d'avacopan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'hydroxystéarate de macroglycérol.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélules

Conditionnement multiple : 540 (3 boîtes de 180) gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Les gélules doivent être avalées entières et prises pendant les repas.
Ne pas écraser, mâcher ou ouvrir.
Lire la notice avant utilisation.

« Code QR à inclure » + www.tavneos-patient.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans le flacon d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1605/003 – 540 gélules (3 boîtes de 180 gélules)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Tavneos

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tavneos 10 mg, gélules
avacopan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 10 mg d'avacopan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'hydroxystéarate de macroglycérol.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

180 gélules.
30 gélules.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Les gélules doivent être avalées entières et prises pendant les repas.
Ne pas écraser, mâcher ou ouvrir.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans le flacon d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1605/001 – 30 gélules
EU/1/21/1605/002 – 180 gélules
EU/1/21/1605/003 – 540 gélules (3 boîtes de 180 gélules)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Tavneos 10 mg, gélules avacopan

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Tavneos et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tavneos ?
3. Comment prendre Tavneos ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Tavneos ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Tavneos et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Tavneos?

Tavneos contient la substance active avacopan, qui se fixe sur une protéine spécifique de l'organisme, appelée récepteur 5a du complément.

Dans quels cas Tavneos est-il utilisé?

Tavneos est utilisé pour traiter les adultes atteints d'une maladie à aggravation progressive causée par une inflammation des petits vaisseaux sanguins, appelée granulomatose avec polyangéite (GPA) et polyangéite microscopique (PAM):

- La **granulomatose avec polyangéite** affecte principalement les petits vaisseaux sanguins et les tissus dans les reins, les poumons, la gorge, le nez et les sinus, mais aussi d'autres organes. Les patients développent de petites bosses (granulomes) à l'intérieur et autour des petits vaisseaux sanguins, qui sont formées par des lésions tissulaires causées par l'inflammation.
- La **polyangéite microscopique** affecte les plus petits vaisseaux sanguins. Elle touche souvent les reins mais peut également affecter d'autres organes.

Le récepteur du complément 5a joue un rôle clé dans la stimulation de l'inflammation. Ce médicament s'y fixe et l'empêche de fonctionner, réduisant ainsi l'inflammation des vaisseaux sanguins observée dans ces maladies.

Tavneos peut être utilisé en association à d'autres traitements prescrits par votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tavneos

Ne prenez jamais Tavneos

- si vous êtes allergique à l'avacopan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Tavneos et pendant le traitement si vous avez ou avez eu :

- une maladie du foie telle qu'une augmentation des taux de bilirubine totale, la substance de dégradation jaune du pigment sanguin, ou d'enzymes hépatiques comme les transaminases.
- une infection, des ecchymoses et des saignements inattendus (ces deux manifestations sont des signes courants d'insuffisance de la moelle osseuse)
- une hépatite B, hépatite C, infection par le VIH ou tuberculose,
- une maladie cardiaque, telle qu'une crise cardiaque, une insuffisance cardiaque, une inflammation des vaisseaux sanguins du cœur
- tout type de cancer.

Tavneos n'est pas recommandé chez les patients présentant

- une maladie hépatique active, ou
- une infection active et grave.

Votre médecin effectuera des analyses de sang avant et si nécessaire pendant le traitement, afin de vérifier :

- tout problème hépatique (en mesurant les enzymes hépatiques et la bilirubine totale dans le sang)
- le risque que vous contractiez des infections (en mesurant le nombre de globules blancs).

Votre médecin décidera d'arrêter temporairement ou définitivement le traitement.

Votre médecin surveillera également les signes et symptômes d'une infection appelée *Neisseria meningitidis*. Ceci est recommandé pour les patients adultes atteints de GPA ou de PAM.

Il est recommandé de suivre un traitement pour prévenir l'infection pulmonaire à *Pneumocystis jirovecii* pendant le traitement par Tavneos.

Il est recommandé d'effectuer les vaccinations avant le traitement par Tavneos ou en l'absence de maladie active (granulomatose avec polyangéite ou polyangéite microscopique).

Un gonflement sévère et souvent douloureux sous la peau, principalement au niveau du visage, a été signalé lors du traitement par Tavneos. Si cela affecte la gorge, cela peut rendre la respiration difficile. Arrêtez le traitement et demandez un avis médical urgent en cas de gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge ou de difficultés à respirer.

Enfants et adolescents

Ne pas administrer ce médicament aux enfants âgés de moins de 18 ans car il n'existe pas suffisamment de données pour savoir si ce médicament est sûr et efficace dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Tavneos

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Il est important d'informer votre médecin en particulier si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne : médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie ou d'autres maladies
- enzalutamide, mitotane : médicaments utilisés pour traiter le cancer
- rifampicine : médicament utilisé pour traiter la tuberculose ou certaines autres infections
- millepertuis : médicament à base de plantes utilisé pour la dépression légère.

Si l'utilisation sur une courte durée de l'un de ces médicaments ne peut être évitée pendant le traitement par Tavneos, votre médecin pourra contrôler régulièrement votre état pour observer l'efficacité du Tavneos.

Les médicaments suivants peuvent influencer l'effet de Tavneos. Tavneos peut également avoir un effet sur ces médicaments :

- alfentanil : antidouleur utilisé pendant une opération avec des anesthésiques
- bocéprévir, télaprévir : médicaments utilisés pour traiter l'hépatite C
- bosentan : médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle dans les poumons et les plaies sur les doigts et les orteils appelées sclérodermie
- clarithromycine, télichromycine : médicaments antibiotiques utilisés pour traiter des infections bactériennes
- conivaptan : médicament utilisé pour traiter les taux faibles de sodium dans le sang
- ciclosporine : médicament utilisé pour inhiber le système immunitaire et prévenir le rejet des greffes, traiter les maladies sévères de la peau et les inflammations sévères des yeux ou des articulations.
- dabigatran : médicament utilisé pour fluidifier le sang
- dihydroergotamine, ergotamine : médicaments utilisés pour traiter la migraine
- fentanyl : antidouleur puissant
- indinavir, éfavirenz, étravirine, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir : médicaments utilisés pour traiter les infections par le VIH
- itraconazole, posaconazole, voriconazole : médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques
- kétoconazole : médicament utilisé pour traiter les symptômes causés par une production excessive de cortisol dans l'organisme, appelée syndrome de Cushing
- mibéfradil : médicament utilisé pour traiter un rythme cardiaque irrégulier et une hypertension artérielle
- modafinil : médicament utilisé pour traiter une tendance extrême à l'endormissement
- néfazodone : médicament utilisé pour traiter la dépression
- sirolimus, tacrolimus : médicaments utilisés pour inhiber le système immunitaire et prévenir le rejet des greffes.

Tavneos avec des aliments et boissons

Évitez le pamplemousse et le jus de pamplemousse pendant le traitement par Tavneos, car ils peuvent avoir une influence sur l'effet du médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

- **Grossesse**
Ce médicament n'est pas recommandé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.
- **Allaitement**
On ne sait pas si l'avacopan passe dans le lait maternel. Un risque pour le bébé ne peut être exclu. Votre médecin vous aidera à décider si vous devez arrêter le traitement par Tavneos ou interrompre l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est considéré improbable que Tavneos affecte votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Tavneos contient de l'hydroxystéarate de macroglycérol

Cela peut provoquer des maux d'estomac et des diarrhées.

3. Comment prendre Tavneos

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de **3 gélules le matin et 3 gélules le soir**.

Mode d'administration

Avalez les gélules entières avec un verre d'eau. **Ne pas écraser, ne pas mâcher et ne pas ouvrir les gélules.** Prenez les gélules au cours d'un repas, 3 gélules le matin et 3 gélules le soir.

Si vous avez pris plus de Tavneos que vous n'auriez dû

Parlez-en immédiatement à votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Tavneos

S'il reste **plus de 3 heures avant** la prochaine dose prévue, prenez la dose oubliée dès que possible, puis prenez la dose suivante à l'heure prévue.

S'il reste **moins de 3 heures** avant votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez simplement votre prochaine dose à l'heure habituelle.

Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Tavneos

Arrêtez le traitement et demandez un avis médical urgent en cas de gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou en cas de difficultés à respirer. Dans toutes les autres situations, n'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en parler à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Contactez immédiatement votre médecin si les effets indésirables graves suivants se produisent :

Très fréquent (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

- test sanguin révélant une augmentation des taux
 - des enzymes hépatiques (signe de troubles hépatiques)
 - de la bilirubine : substance jaune de dégradation du pigment sanguin.

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- inflammation pulmonaire (les symptômes peuvent être une respiration sifflante, une difficulté à respirer ou une douleur thoracique).

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- réaction allergique grave provoquant un gonflement sous la peau, principalement au niveau du visage, et pouvant entraîner des difficultés à respirer (angioedème).

D'autres effets indésirables peuvent apparaître aux fréquences suivantes :

Très fréquent

- infection des voies aériennes supérieures
- gorge et nez douloureux et enflammés
- maux de tête
- envie de vomir (nausées)
- diarrhées
- vomissements
- diminution du nombre de globules blancs observée lors des analyses de sang.

Fréquent

- inflammation de la muqueuse interne du nez entraînant éternuements, démangeaisons, congestion ou obstruction nasale
- infections des voies urinaires
- inflammation des sinus ou des bronches.
- inflammation de la muqueuse de l'estomac et des intestins
- infection des voies respiratoires inférieures
- cellulite
- zona
- grippe
- infection fongique à Candida ou herpès dans la bouche
- infection de l'oreille moyenne
- diminution du nombre de globules blancs appelés neutrophiles (les symptômes peuvent être des infections, de la fièvre ou une déglutition douloureuse)
- douleur abdominale supérieure
- augmentation du taux sanguin de l'enzyme créatine phosphokinase (dont les symptômes peuvent être douleurs thoraciques, confusion, douleurs musculaires, faiblesse ou engourdissement soudain du corps).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tavneos

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans le flacon d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Tavneos

- La substance active est l'avacopan.
Chaque gélule contient 10 mg d'avacopan.
- Les autres composants sont :
 - hydroxystéarate de macroglycérol
 - macrogol (4000)
 - gélatine
 - polysorbate 80
 - oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer noir (E172)
 - dioxyde de titane (E171)
 - gomme-laque
 - hydroxyde de potassium

Comment se présente Tavneos et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules de Tavneos sont constituées d'un corps jaune et d'une coiffe orange clair et portant la mention « CCX168 » imprimée à l'encre noire.

Les gélules mesurent 22 mm de long et 8 mm de diamètre.

Les gélules sont conditionnées dans des flacons en plastique munis d'une fermeture de sécurité enfant.

Tavneos est disponible sous les conditionnements suivants

- boîtes de 30 gélules ou
- boîtes de 180 gélules ou
- conditionnements multiples contenant 540 gélules (3 boîtes de 180 gélules).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Des informations détaillées sur ce médicament sont également disponibles sous l'URL suivant : <http://www.tavneos-patient.eu>.