

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tavneos 10 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 10 mg di avacopan.

Eccipiente con effetti noti

Ogni capsula rigida contiene 245 mg di macrogolglicerolo idrossistearato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsule con corpo giallo e cappuccio arancione chiaro con la scritta "CCX168" in inchiostro nero. Una capsula è lunga 22 mm e ha un diametro di 8 mm (dimensione 0).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tavneos, in associazione ad un regime a base di rituximab o ciclofosfamide, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con granulomatosi con poliangioite (GPA) o poliangioite microscopica (MPA) in fase attiva e severa (vedere il paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da operatori sanitari esperti nella diagnosi e nel trattamento di GPA o MPA.

Posologia

La dose raccomandata è di 30 mg di Tavneos (3 capsule rigide da 10 mg ciascuna) da assumere per via orale due volte al giorno, mattina e sera, durante i pasti.

Tavneos deve essere somministrato in associazione ad un regime di rituximab o ciclofosfamide, come segue:

- rituximab per 4 dosi settimanali per via endovenosa o,
- ciclofosfamide per via endovenosa o per via orale per 13 o 14 settimane, seguita da azatioprina o micofenolato mofetile per via orale e
- glucocorticoidi come indicato clinicamente.

Per i dettagli su dosi, glucocorticoidi concomitanti e dati sull'efficacia e sulla sicurezza relativi alle combinazioni, vedere i paragrafi 4.8 e 5.1.

I dati degli studi clinici sono limitati a 52 settimane di esposizione seguite da 8 settimane di osservazione.

Dosi dimenticate

Se un paziente dimentica una dose, la dose dimenticata deve essere assunta il prima possibile, a meno che non manchino meno di tre ore alla successiva assunzione programmata. In tal caso, la dose dimenticata non deve essere assunta.

Gestione della dose

Il trattamento deve essere rivalutato clinicamente e temporaneamente sospeso se:

- alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST) supera di oltre 3 volte il limite superiore della norma (ULN).

Il trattamento deve essere temporaneamente interrotto se:

- ALT o AST $>5 \times$ ULN;
- un paziente sviluppa leucopenia (conta dei globuli bianchi $<2 \times 10^9/L$) o neutropenia (neutrofili $<1 \times 10^9/L$) o linfopenia (linfociti $<0,2 \times 10^9/L$);
- un paziente ha un'infezione in fase attiva e grave (ovvero che richiede il ricovero in ospedale o un ricovero prolungato).

Il trattamento può essere ripreso:

- al momento della normalizzazione dei valori e sulla base di una valutazione individuale del rapporto beneficio/rischio.

Se il trattamento viene ripreso, le transaminasi epatiche e la bilirubina totale devono essere monitorate attentamente.

L'interruzione definitiva del trattamento deve essere presa in considerazione se:

- ALT o AST $>8 \times$ ULN;
- ALT o AST $>5 \times$ ULN per un periodo superiore alle 2 settimane;
- ALT o AST $>3 \times$ ULN e bilirubina totale $>2 \times$ ULN o rapporto internazionale normalizzato (INR) $>1,5$;
- ALT o AST $>3 \times$ ULN con comparsa di affaticamento, nausea, vomito, dolore o dolorabilità al quadrante superiore destro, febbre, eruzione cutanea e/o eosinofilia ($>5\%$);
- è stata stabilita un'associazione tra avacopan e disfunzione epatica.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2).

Avacopan non è stato studiato in soggetti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C) e pertanto non è consigliato per l'uso in queste popolazioni di pazienti.

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in base alla funzionalità renale (vedere paragrafo 5.2).

Avacopan non è stato studiato in pazienti con vasculite associata ad anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA) con una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) inferiore a 15 mL/min/1,73 m², in dialisi, che necessitano di dialisi o plasmaferesi.

Malattia severa che si manifesta come emorragia alveolare

Avacopan non è stato studiato in pazienti con malattia severa che si manifesta come emorragia alveolare.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di avacopan negli adolescenti (di età compresa tra 12 e 17 anni) non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia. La sicurezza e l'efficacia di avacopan nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Medicinale per uso orale.

Le capsule rigide devono essere assunte durante i pasti e deglutite intere con acqua e non devono essere schiacciate, masticate o aperte.

Il pompelmo e il succo di pompelmo devono essere evitati nei pazienti trattati con avacopan (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Test della funzionalità epatica aumentato

Reazioni avverse gravi di transaminasi epatiche elevate con bilirubina totale elevata sono state osservate in pazienti che ricevevano avacopan in associazione a ciclofosfamide (seguita da azatioprina o micofenolato) o rituximab e trimetoprim e sulfametossazolo.

L'aumento dei valori del test della funzionalità epatica (LFT) è considerato una reazione avversa (vedere paragrafo 4.8).

Avacopan deve essere evitato nei pazienti con segni di malattia epatica, quali AST, ALT, fosfatasi alcalina (ALP) elevati o bilirubina totale >3 volte l'ULN.

Le transaminasi epatiche e la bilirubina totale devono essere verificate prima di iniziare la terapia.

I pazienti devono essere monitorati per verificare le transaminasi epatiche e la bilirubina totale come indicato clinicamente e nel corso dei controlli di routine della condizione di base del paziente (vedere paragrafo 4.2).

Sangue e sistema immunitario

La conta dei globuli bianchi (WBC) deve essere eseguita prima dell'inizio della terapia e i pazienti devono essere monitorati come indicato clinicamente e nel corso dei controlli di routine della condizione di base del paziente (vedere paragrafo 4.2).

Il trattamento con avacopan non deve essere iniziato se la conta WBC è $<3,5 \times 10^9/L$, la conta dei neutrofili è $<1,5 \times 10^9/L$ o se la conta dei linfociti è $<0,5 \times 10^9/L$.

I pazienti che assumono avacopan devono essere informati di dover segnalare immediatamente qualsiasi evidenza di infezione, comparsa di lividi inattesi, sanguinamento o qualsiasi altra manifestazione di insufficienza midollare.

Infezioni gravi

Sono state segnalate infezioni gravi in pazienti che ricevevano agenti combinati per il trattamento di GPA o MPA, tra cui avacopan in associazione a rituximab o ciclofosfamide (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere valutati per rilevare la presenza di eventuali infezioni gravi.

Avacopan non è stato studiato in pazienti con infezioni da epatite B, epatite C o virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Prima e durante il trattamento, i pazienti devono informare il proprio medico in caso di diagnosi di tubercolosi, epatite B, epatite C o infezione da HIV. Prestare attenzione nel trattamento di pazienti con anamnesi di tubercolosi, epatite B, epatite C o infezione da HIV.

Avacopan non diminuisce la formazione del complesso di attacco delle membrane (C5b-9) o complesso del complemento terminale (TCC). Nessun caso di *Neisseria meningitidis* è stato identificato nel programma clinico di avacopan. Monitorare i pazienti trattati per vasculite associata ad ANCA secondo la pratica clinica standard per la comparsa di segni e sintomi clinici di infezioni da *Neisseria*.

Profilassi della polmonite da *Pneumocystis jirovecii*

Si raccomanda la profilassi della polmonite da *Pneumocystis jirovecii* per i pazienti adulti con GPA o MPA durante il trattamento con avacopan, come appropriato secondo le linee guida di pratica clinica locali.

Immunizzazione

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini vivi dopo la terapia con avacopan non è stata studiata. Somministrare le vaccinazioni preferibilmente prima dell'inizio del trattamento con avacopan o nella fase di quiescenza della malattia.

Angioedema

È stato segnalato angioedema nei pazienti in trattamento con avacopan (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono informare il proprio medico se sviluppano sintomi quali tumefazione del viso, delle labbra o della lingua, senso di costrizione alla gola o difficoltà respiratorie.

Avacopan deve essere sospeso in caso di angioedema.

Interazione con potenti induttori di CYP3A4

In concomitanza con avacopan, è opportuno evitare l'uso di potenti induttori dell'enzima CYP3A4 (ad es., carbamazepina, enzalutamide, mitotano, fenobarbital, fenitoina, rifampicina e iperico) (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti per cui si prevede che sia necessaria la somministrazione a lungo termine di questi medicinali non devono essere trattati con avacopan.

Se la somministrazione concomitante a breve termine non può essere evitata in un paziente che sta già utilizzando avacopan, il paziente deve essere attentamente monitorato in caso di ricomparsa dell'attività di malattia.

Patologie cardiache

I pazienti con GPA o MPA sono a rischio di patologie cardiache quali infarto miocardico, insufficienza cardiaca e vasculite cardiaca.

Sono stati segnalati eventi avversi gravi (SAE) di patologie cardiache nei pazienti trattati con avacopan. Un regime di trattamento basato sulla combinazione con ciclofosfamide seguita da azatioprina può comportare un aumento del rischio di patologie cardiache rispetto a un regime basato sulla combinazione con rituximab.

Tumore maligno

I medicinali immunomodulatori possono aumentare il rischio di tumori maligni. Al momento i dati clinici sono limitati (vedere paragrafo 5.1).

Contenuto di macroglicerolo idrossistearato

Questo medicinale contiene macroglicerolo idrossistearato, che può causare disturbo di stomaco e diarrea.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Avacopan è un substrato di CYP3A4. La somministrazione concomitante ad induttori o inibitori di questo enzima può influenzare la farmacocinetica di avacopan.

Effetto di potenti induttori di CYP3A4 su avacopan

La somministrazione concomitante di avacopan con rifampicina, un potente induttore dell'enzima CYP3A4, ha determinato una diminuzione dell'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) e della massima concentrazione plasmatica (C_{max}) di avacopan circa del 93% e del 79% rispettivamente. Poiché questa interazione può comportare una perdita di efficacia di avacopan, l'uso di potenti induttori dell'enzima CYP3A4 (ad es., carbamazepina, enzalutamide, mitotano, fenobarbital, fenitoina, rifampicina e iperico) deve esser evitato in associazione ad avacopan (vedere paragrafo 4.4). I pazienti per cui si prevede che sia necessaria la somministrazione a lungo termine di questi medicinali non devono essere trattati con avacopan. Se la somministrazione concomitante a breve termine non può essere evitata in un paziente che sta già utilizzando avacopan, il paziente deve essere attentamente monitorato per rilevare la presenza di un'eventuale ricomparsa dell'attività di malattia.

Effetto di moderati induttori di CYP3A4 su avacopan

Prestare attenzione quando vengono prescritti induttori moderati di CYP3A4 (ad es., bosentan, efavirenz, etravirina e modafinil) come farmaci concomitanti con avacopan e valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio di avacopan.

Effetto di potenti inibitori di CYP3A4 su avacopan

La somministrazione concomitante di avacopan con itraconazolo, un potente inibitore dell'enzima CYP3A4, ha determinato un aumento dell'AUC e della C_{max} di avacopan di 2,2 e 1,9 volte circa rispettivamente. Pertanto, i potenti inibitori dell'enzima CYP3A4 (ad es., boceprevir, claritromicina, conivaptan, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodone, nelfinavir, posaconazolo, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina e voriconazolo) devono essere usati con cautela nei pazienti in trattamento con avacopan. I pazienti devono essere monitorati per un eventuale aumento degli effetti collaterali per via della maggiore esposizione di avacopan.

Il pompelmo e il succo di pompelmo possono aumentare la concentrazione di avacopan; pertanto, pompelmo e succo di pompelmo devono essere evitati nei pazienti trattati con avacopan.

Effetto di avacopan su altri medicinali

Avacopan è un debole inibitore di CYP3A4 *in vivo* e può aumentare l'esposizione plasmatica di medicinali concomitanti substrati di CYP3A4 con un indice terapeutico ristretto (ad es. alfentanil, ciclosporina, diidroergotamina, ergotamina, fentanil, sirolimus e tacrolimus). Prestare attenzione quando questi medicinali vengono usati in concomitanza con avacopan. I pazienti devono essere trattati secondo il riassunto delle caratteristiche del prodotto dei rispettivi medicinali con un indice terapeutico ristretto.

Effetto del macrogolglicerolo idrossistearato sui substrati sensibili della glicoproteina P (P-gp)

Non può essere escluso un effetto clinicamente rilevante dell'eccipiente macrogolglicerolo idrossistearato su substrati sensibili della P-gp con biodisponibilità relativamente bassa (ad es. dabigatran etexilato). Prestare attenzione quando si utilizzano substrati della P-gp a bassa biodisponibilità in pazienti in trattamento con avacopan.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Gravidanza

Non esistono dati sull'uso di avacopan nelle donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Avacopan non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Avacopan non è stato misurato nel latte di animali in allattamento; tuttavia, è stato rilevato nel plasma della prole animale in allattamento senza effetti apparenti sulla prole (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con avacopan tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non esistono dati circa gli effetti di avacopan sulla fertilità umana. I dati sugli animali non hanno indicato alcuna compromissione della fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Tavneos non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono nausea (23,5%), cefalea (20,5%), conta dei leucociti diminuita (18,7%), infezione delle vie respiratorie superiori (14,5%), diarrea (15,1%), vomito (15,1%) e nasofaringite (15,1%).

Le reazioni avverse gravi più comuni sono anomalie della funzionalità epatica (5,4%) e infezione polmonare (4,8%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate nello studio registrativo di fase 3 sulla vasculite associata ad ANCA nei pazienti trattati con avacopan sono elencate nella Tabella 1 in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) e alla frequenza.

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse

| Classificazione per sistemi e organi | Molto comune ($\geq 1/10$) | Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) |
|---|---|---|--|
| Infezioni ed infestazioni | Infezione delle vie respiratorie superiori, Nasofaringite | Infezione polmonare, Rinite, Infezione delle vie urinarie, Sinusite, Bronchite, Gastroenterite, Infezione delle basse vie aeree, Cellulite, Herpes zoster, Influenza, Candidiasi orale, Herpes orale, Otite media | |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | | Neutropenia | |
| Patologie del sistema nervoso | Cefalea | | |
| Patologie gastrointestinali | Nausea, Diarrea, Vomito | Dolore addominale superiore | |
| Patologie epatobiliari | Test della funzionalità epatica aumentato* | | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | | Angioedema |
| Esami diagnostici | Conta dei leucociti diminuita** | Creatinfosfochinasi ematica aumentata | |

* Alanina aminotransferasi aumentata, bilirubina ematica totale aumentata, funzione epatica anormale, gamma glutamil transferasi aumentata, enzima epatico aumentato, transaminasi aumentate.

** Inclusa leucopenia.

Descrizione di reazioni avverse specifiche

Test della funzionalità epatica aumentato

Nello studio registrativo di fase 3 in cui è stato somministrato il dosaggio a 330 pazienti, il 13,3% dei pazienti nel gruppo avacopan e l'11,6% dei pazienti nel gruppo prednisone hanno manifestato una reazione avversa (test della funzionalità epatica (LFT) aumentato).

Nel gruppo avacopan, l'aumento del LFT è stato segnalato nello studio di fase 3 e includeva epatite (1,2%), epatite colestatica (0,6%) di cui un paziente ha riportato una diagnosi sia di epatite sia di epatite colestatica, traumatismo epatocellulare (0,6%) in un paziente con diagnosi di epatite asintomatica, citolisi e colestasi anitterica senza insufficienza epatocellulare.

Nello studio registrativo di fase 3, gli eventi avversi di patologie epatobiliari sono stati più frequenti nei pazienti trattati con un regime basato su una combinazione con ciclofosfamide seguita da azatioprina (10,2%) rispetto a quelli trattati con un regime basato su una combinazione con rituximab (3,7%).

Il medicinale in studio è stato sospeso o interrotto definitivamente per via dell'aumento dell'LFT nel 5,4% dei pazienti nel gruppo avacopan e nel 3,0% dei pazienti nel gruppo prednisone. Reazioni avverse gravi dell'aumento dell'LFT sono state riportate nel 5,4% dei pazienti nel gruppo avacopan e nel 3,7% dei pazienti nel gruppo prednisone. Tutti gli eventi epatici gravi si sono risolti con la sospensione di avacopan e/o di altri medicinali potenzialmente epatotossici, tra cui trimetoprim e sulfametossazolo.

Neutropenia

Nello studio registrativo di fase 3, la neutropenia è stata segnalata in 4 pazienti (2,4%) in ogni gruppo di trattamento.

Un singolo caso di agranulocitosi è stato segnalato nel gruppo prednisone e nel gruppo avacopan.

È stata osservata neutropenia centrale su una biopsia del midollo osseo del paziente nel gruppo avacopan, che si è risolta spontaneamente senza trattamento aggiuntivo.

Creatinfosfochinasi aumentata

Nello studio registrativo di fase 3, 6 pazienti (3,6%) nel gruppo avacopan e 1 paziente (0,6%) nel gruppo prednisone hanno manifestato reazioni avverse di aumento della creatinfosfochinasi (CPK).

Ipersensibilità tra cui angioedema

Nello studio registrativo di fase 3, 2 pazienti (1,2%) nel gruppo avacopan hanno manifestato una reazione avversa di angioedema. Un paziente è stato ricoverato in ospedale per l'evento. Avacopan è stato sospeso ed entrambi gli eventi si sono risolti senza conseguenze. Avacopan è stato ripreso in un paziente e l'angioedema non si è ripresentato.

Patologie gastrointestinali

Nello studio registrativo di fase 3, sono state osservate reazioni avverse di patologie gastrointestinali nel 74,6% dei pazienti trattati con avacopan e un regime basato su una combinazione con ciclofosfamide seguita da azatioprina rispetto a quelli trattati con un regime basato su una combinazione con rituximab (53,3%).

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Nello studio di fase 3 sono stati studiati in totale 3 adolescenti, uno nel gruppo prednisone e due nel gruppo avacopan. Non sono disponibili dati nei bambini di età inferiore a 12 anni (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti anziani

Negli studi clinici, il profilo di sicurezza è stato simile tra i pazienti di età ≥ 65 anni e i pazienti adulti di età < 65 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Avacopan è stato studiato in soggetti sani a una dose massima giornaliera totale di 200 mg (sommministrata come 100 mg due volte al giorno) per 7 giorni senza evidenza di tossicità dose-limitanti. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per la presenza di eventuali segni o sintomi di effetti avversi e di dispensare un trattamento dei sintomi e una terapia di supporto appropriati.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori del complemento, codice ATC: L04AJ05

Meccanismo d'azione

Avacopan è un antagonista selettivo del recettore 5a del complemento umano (C5aR1 o CD88) e inibisce in modo competitivo l'interazione tra C5aR1 e l'anafilatossina C5a. Il blocco specifico e selettivo di C5aR1 da parte di avacopan riduce gli effetti pro-infiammatori di C5a, che includono l'attivazione, la migrazione dei neutrofili e l'aderenza ai siti di infiammazione dei piccoli vasi sanguigni, la retrazione delle cellule endoteliali vascolari e la permeabilità.

Effetti farmacodinamici

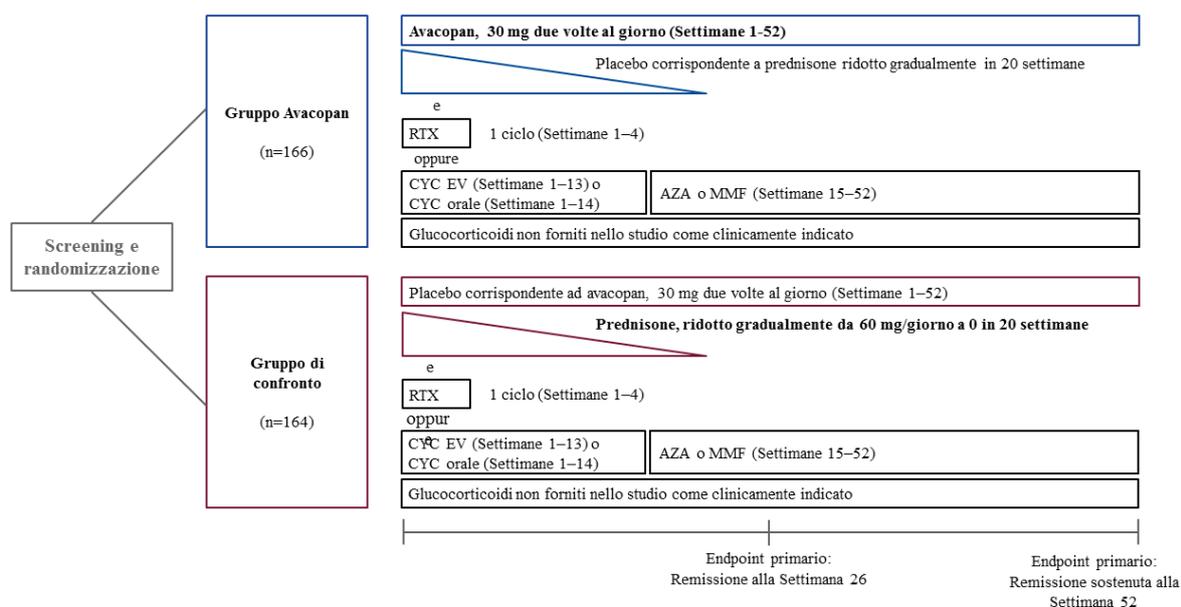
Avacopan blocca la sovraregolazione indotta da C5a di CD11b (integrina alfa M) sui neutrofili prelevati da soggetti umani trattati con avacopan. CD11b favorisce l'aderenza dei neutrofili alle superfici endoteliali vascolari, uno dei passaggi nel processo della malattia da vasculite.

Efficacia e sicurezza clinica

Un totale di 330 pazienti di età pari o superiore a 13 anni con granulomatosi con poliangioite (GPA) (54,8%) o poliangioite microscopica (MPA) (45,2%) è stato trattato nello studio registrativo multicentrico di fase 3 con principio attivo di confronto, randomizzato, in doppio cieco, doppio placebo ADVOCATE per 52 settimane.

Il disegno dello studio ADVOCATE è descritto nella Figura 1.

Figura 1 Disegno dello studio ADVOCATE



AZA = azatioprina; CYC = ciclofosfamide; EV = per via endovenosa; MMF = micofenolato mofetile; RTX =rituximab

I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 a uno dei due gruppi:

- Gruppo avacopan (N=166): i pazienti hanno ricevuto 30 mg di avacopan due volte al giorno per 52 settimane in aggiunta a un regime di riduzione graduale con placebo corrispondente a prednisone per 20 settimane;
- Gruppo di confronto (N=164): i pazienti hanno ricevuto un placebo corrispondente ad avacopan due volte al giorno per 52 settimane in aggiunta a prednisone (ridotto da 60 mg/die a 0 in 20 settimane).

Tutti i pazienti in entrambi i gruppi hanno ricevuto regimi immunosoppressivi standard di:

- rituximab alla dose di 375 mg/m² per 4 dosi settimanali per via endovenosa, oppure
- ciclofosfamide per via endovenosa per 13 settimane (15 mg/kg fino a 1,2 g ogni 2-3 settimane), quindi a partire dalla settimana 15 azatioprina orale 1 mg/kg al giorno con titolazione fino a 2 mg/kg al giorno (micofenolato mofetile 2 g al giorno è stato consentito al posto dell'azatioprina). Se il micofenolato mofetile non veniva tollerato o non era disponibile, era possibile somministrare micofenolato di sodio con rivestimento gastroresistente a una dose bersaglio di 1.440 mg/die) o
- ciclofosfamide orale per 14 settimane (2 mg/kg al giorno) seguita da azatioprina o micofenolato mofetile/sodio orale a partire dalla settimana 15 (medesimo regime di dosaggio della ciclofosfamide per via endovenosa).

Per la prima infusione di rituximab sono stati somministrati 100 mg di metilprednisolone o equivalente prima di iniziare l'infusione con rituximab. È stata consentita la pre-medicazione con glucocorticoidi per la seconda, terza e quarta infusione di rituximab.

Sono state autorizzate riduzioni o aggiustamenti della dose di ciclofosfamide, azatioprina e micofenolato al fine di conformarsi agli approcci standard e massimizzare la sicurezza di questi medicinali.

È stato utilizzato il seguente programma di riduzione graduale dei glucocorticoidi forniti nello studio (Tabella 2).

Tabella 2: Programma di riduzione graduale dei glucocorticoidi: dose di prednisone (mg al giorno)

| Giorno dello studio | Avacopan | Prodotto di confronto | |
|---------------------|----------|-----------------------|--------|
| | | ≥55 kg | <55 kg |
| | Tutti | | |
| Da 1 a 7 | 0 | 60 | 45 |
| Da 8 a 14 | 0 | 45 | 45 |
| Da 15 a 21 | 0 | 30 | 30 |
| Da 22 a 42 | 0 | 25 | 25 |
| Da 43 a 56 | 0 | 20 | 20 |
| Da 57 a 70 | 0 | 15 | 15 |
| Da 71 a 98 | 0 | 10 | 10 |
| Da 99 a 140 | 0 | 5 | 5 |
| ≥141 | 0 | 0 | 0 |

I glucocorticoidi non forniti nello studio, a meno che non fossero strettamente necessari per via di una condizione che richiedeva l'uso di glucocorticoidi (come ad esempio l'insufficienza surrenalica), dovevano essere evitati il più possibile nel corso dello studio. Tuttavia, i pazienti che hanno manifestato un peggioramento o una recidiva della vasculite associata ad ANCA nel corso dello studio potevano essere trattati con un ciclo limitato di glucocorticoidi.

Al momento della randomizzazione, i pazienti sono stati stratificati per ottenere l'equilibrio tra i gruppi di trattamento sulla base di 3 fattori:

- vasculite associata ad ANCA di nuova diagnosi o recidiva;
- vasculite associata ad ANCA positiva alla proteinasi 3 (PR3) o positiva alla mieloperossidasi (MPO);
- trattamento con rituximab per via endovenosa, ciclofosfamide per via endovenosa o ciclofosfamide per via orale.

I due gruppi di trattamento erano ben bilanciati per quanto riguarda i dati demografici e le caratteristiche della malattia dei pazienti al basale (Tabella 3).

Tabella 3: Caratteristiche al basale selezionate nello studio registrativo di fase 3 ADVOCATE (popolazione intent-to-treat)

| Caratteristica demografica | Avacopan (N=166) | Prodotto di confronto (N=164) |
|---|------------------|-------------------------------|
| Età allo screening | | |
| Media (DS), anni | 61 (14,6) | 61 (14,5) |
| Intervallo, anni | 13-83 | 15-88 |
| Stato di vasculite associata ad ANCA, n (%) | | |
| Nuova diagnosi | 115 (69,3) | 114 (69,5) |
| Recidivante | 51 (30,7) | 50 (30,5) |
| Positività ANCA, n (%) | | |
| PR3 | 72 (43,4) | 70 (42,7) |
| MPO | 94 (56,6) | 94 (57,3) |
| Tipo di vasculite associata ad ANCA, n (%) | | |
| Granulomatosi con poliangiote (GPA) | 91 (54,8) | 90 (54,9) |
| Poliangiote microscopica (MPA) | 75 (45,2) | 74 (45,1) |
| Punteggio BVAS | | |
| Media (DS) | 16,3 (5,87) | 16,2 (5,69) |
| eGFR | | |
| Media (DS), ml/min/1,73 m ² | 50,7 (30,96) | 52,9 (32,67) |

| Caratteristica demografica | Avacopan (N=166) | Prodotto di confronto (N=164) |
|--|-----------------------------|--|
| Uso precedente di glucocorticoidi (allo screening) | | |
| n (%) | 125 (75,3) | 135 (82,3) |
| Media (DS), dose equivalente a prednisone (mg) | 907 (1.145,9) | 978 (1.157,5) |

ANCA = autoanticorpo anti-citoplasma dei neutrofilii; BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score (punteggio attività vasculite di Birmingham); MPO = mieloperossidasi; PR3 = proteinasi-3, DS = deviazione standard

L'obiettivo dello studio era determinare se avacopan potesse rappresentare un trattamento efficace per i pazienti con vasculite associata ad ANCA, prevedendo al contempo la riduzione dell'uso di glucocorticoidi senza tuttavia compromettere la sicurezza o l'efficacia.

L'obiettivo principale era valutare l'efficacia dei regimi di trattamento descritti sopra nell'indurre e sostenere la remissione nei pazienti con vasculite associata ad ANCA sulla base dei seguenti due endpoint primari:

- la percentuale di pazienti in remissione della malattia definita come il raggiungimento di un punteggio BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) pari a 0 e che non assumevano glucocorticoidi per il trattamento della vasculite associata ad ANCA entro 4 settimane prima della settimana 26;
- la percentuale di pazienti in remissione sostenuta definita come remissione alla settimana 26 senza recidiva alla settimana 52 e BVAS pari a 0 e che non assumevano glucocorticoidi per il trattamento della vasculite associata ad ANCA nelle 4 settimane precedenti alla settimana 52.

I due endpoint primari sono stati testati in sequenza per la non inferiorità e la superiorità utilizzando una procedura di gatekeeping per preservare il tasso di errore di tipo I a 0,05.

I risultati di questo studio sono illustrati nella Tabella 4.

Tabella 4: Remissione alla settimana 26 e remissione sostenuta alla settimana 52 nello studio registrativo di fase 3 ADVOCATE (popolazione intent-to-treat)

| | Avacopan N=166 n (%) | Prodotto di confronto N=164 n (%) | Stima della differenza di trattamento in %^a |
|---|-------------------------------------|--|---|
| Remissione alla settimana 26 | 120 (72,3) | 115 (70,1) | 3,4 |
| IC al 95% | 64,8; 78,9 | 62,5; 77,0 | -6,0; 12,8 |
| Remissione sostenuta alla settimana 52 | 109 (65,7) | 90 (54,9) | 12,5 ^b |
| IC al 95% | 57,9; 72,8 | 46,9; 62,6 | 2,6; 22,3 |

IC = intervallo di confidenza

^a Gli IC al 95% bilaterali sono calcolati aggiustando i fattori di stratificazione della randomizzazione.

^b Valori p di superiorità = 0,013 (bilaterali)

L'efficacia osservata era coerente tra i sottogruppi pertinenti, ovvero quelli con malattia di nuova diagnosi e recidiva, ANCA con positività a PR3 e MPO, GPA e MPA e uomini e donne. I risultati di efficacia in base al trattamento di base sono presentati nella Tabella 5.

Tabella 5: Remissione alla settimana 26 e remissione sostenuta alla settimana 52 nello studio registrativo di fase 3 ADVOCATE mediante trattamento di base (popolazione intent-to-treat)

| | Avacopan n/N (%) | Prodotto di confronto n/N (%) | Differenza in %, IC al 95%^a |
|--|-----------------------------|--|---|
| Remissione alla settimana 26 | | | |
| Pazienti riceventi rituximab per via endovenosa | 83 su 107 (77,6) | 81 su 107 (75,7) | 1,9 (-9,5, 13,2) |
| Pazienti riceventi ciclofosfamide per via endovenosa o orale | 37 su 59 (62,7) | 34 su 57 (59,6) | 3,1 (-14,7, 20,8) |
| Remissione sostenuta alla settimana 52 | | | |
| Pazienti riceventi rituximab per via endovenosa | 76 su 107 (71,0) | 60 su 107 (56,1) | 15,0 (2,2, 27,7) |
| Pazienti riceventi ciclofosfamide per via endovenosa o orale | 33 su 59 (55,9) | 30 su 57 (52,6) | 3,3 (-14,8, 21,4) |

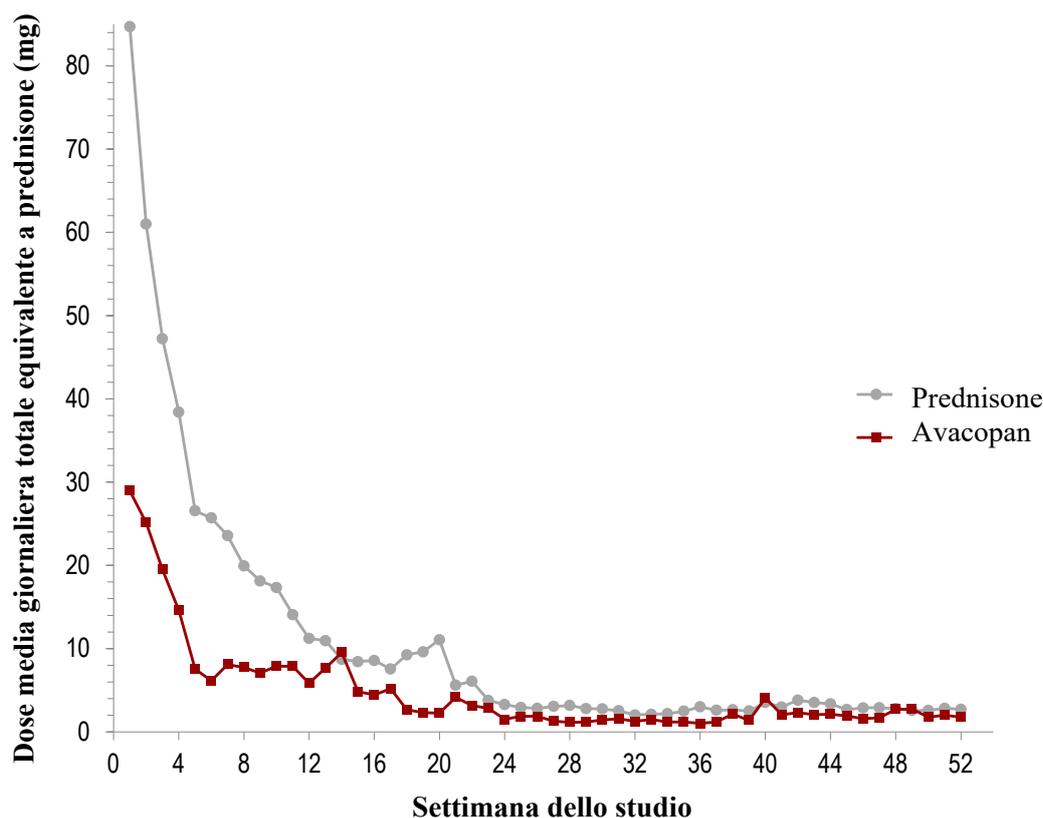
^a Gli intervalli di confidenza (IC) al 95% bilaterali vengono calcolati per determinare la differenza di proporzioni (avacopan meno prodotto di confronto) utilizzando il metodo Wald.

Tossicità da glucocorticoidi

Nello studio registrativo di fase 3 ADVOCATE, la dose cumulativa totale media equivalente al prednisone dal giorno 1 alla fine del trattamento era di circa 2,3 volte superiore nel gruppo di confronto rispetto al gruppo avacopan (3.846,9 mg contro 1.675,5 mg, rispettivamente).

Dal basale alla settimana 26, l'86,1% dei pazienti che usano avacopan ha ricevuto glucocorticoidi non forniti nello studio. Nel gruppo di confronto, la maggior parte dell'uso di glucocorticoidi era dovuto al regime di prednisone definito dal protocollo.

Figura 2: Dose media giornaliera totale di glucocorticoidi equivalenti a prednisone per paziente per settimana di studio nello studio ADVOCATE (popolazione Intent-to-Treat)



Il Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) valuta la morbilità correlata ai glucocorticoidi, tra cui le misurazioni dell'indice di massa corporea, tolleranza al glucosio, lipidi, miopatia da steroidi, tossicità cutanea, tossicità neuropsichiatrica e infezione. Un GTI più elevato indica una maggiore tossicità da glucocorticoidi. Il GTI contiene il punteggio cumulativo di peggioramento (CWS) che rileva la tossicità cumulativa nel corso del tempo, e il punteggio aggregato di miglioramento (AIS) che rileva sia il miglioramento sia il peggioramento della tossicità nel tempo.

I due punteggi GTI (CWS e AIS) del gruppo avacopan rispetto al gruppo di confronto sono sintetizzati nella Tabella 6. Le misure GTI erano endpoint secondari nello studio e non controllate per la molteplicità.

Tabella 6: Risultati dell'indice di tossicità da glucocorticoidi nello studio registrativo di fase 3 ADVOCATE (popolazione intent-to-treat)

| | Avacopan N=166 | Prodotto di confronto N=164 | Differenza tra i gruppi, IC al 95% |
|--|-------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Punteggio cumulativo di peggioramento (CWS) | | | |
| Settimana 13 (media dei minimi quadrati) | 25,7 | 36,6 | -11,0 (-19,7, -2,2) |
| Settimana 26 (media dei minimi quadrati) | 39,7 | 56,6 | -16,8 (-25,6, -8,0) |
| Punteggio aggregato di miglioramento (AIS) | | | |
| Settimana 13 (media dei minimi quadrati) | 9,9 | 23,2 | -13,3 (-22,2, -4,4) |
| Settimana 26 (media dei minimi quadrati) | 11,2 | 23,4 | -12,1 (-21,1, -3,2) |

Popolazione pediatrica

Un totale di 3 adolescenti è stato arruolato nello studio registrativo di fase 3 ADVOCATE, due nel gruppo avacopan e uno nel gruppo di confronto. Un adolescente nel gruppo avacopan ha interrotto il trattamento per via del peggioramento della vasculite renale. Il secondo paziente adolescente che riceveva avacopan ha completato il trattamento, ha raggiunto sia la remissione alla settimana 26 sia la remissione sostenuta alla settimana 52.

L'adolescente nel gruppo di confronto ha interrotto il trattamento per via della mancata aderenza alla contraccezione.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con avacopan in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della vasculite associata ad ANCA (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Quando avacopan viene somministrato lontano dai pasti, la sua concentrazione plasmatica di picco (C_{max}) si verifica a un tempo mediano (t_{max}) di circa 2 ore. Avacopan ha mostrato un aumento approssimativo proporzionale alla dose nell'esposizione sistemica nell'intervallo di dose da 10 a 30 mg.

La somministrazione concomitante di 30 mg nella formulazione in capsule durante un pasto ad alto contenuto di grassi e ipercalorico aumenta l'esposizione plasmatica (AUC) di avacopan del 72% circa e ritarda t_{max} di circa 3 ore; tuttavia, non vi è alcun effetto su C_{max} .

Distribuzione

Il legame reversibile con le proteine plasmatiche (ad es., con l'albumina e con l' α 1-glicoproteina acida) di avacopan e del metabolita M1 è superiore al 99,9%. Il volume apparente di distribuzione è elevato (V_z/F 3 000–11 000 L), indicando un'ampia distribuzione tissutale del principio attivo.

Biotrasformazione

Avacopan viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo di fase I. Dopo la somministrazione orale di avacopan radiomarcato, la maggior parte dei materiali correlati al principio attivo è stata ritrovata nelle feci sotto forma di metaboliti di fase I. Uno dei principali metaboliti circolanti (M1), un prodotto mono-idrossilato di avacopan, era presente nel 12% circa del totale dei materiali correlati al principio attivo nel plasma. Questo metabolita costituisce dal 30 al 50% dell'esposizione del composto originario e ha circa la medesima attività di avacopan su C5aR1. Il citocromo P450 (CYP) 3A4 è il principale enzima responsabile della clearance di avacopan e della formazione e clearance del metabolita M1.

Avacopan è un debole inibitore di CYP3A4 e CYP2C9, come indicato da un modesto aumento dell'AUC dei principi attivi sonda midazolam (1,81 volte) e celecoxib (1,15 volte), rispettivamente.

In vitro, avacopan non è un inibitore o un induttore di altri enzimi CYP.

Avacopan ha mostrato un'inibizione da trascurabile a debole dei comuni trasportatori *in vitro*. Pertanto, sono improbabili interazioni clinicamente rilevanti quando avacopan è somministrato in concomitanza con sostanze substrati o inibitori di questi trasportatori.

Eliminazione

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance corporea totale apparente (CL/F) di avacopan è 16,3 L/h (IC al 95%: 13,1-21,1 L/h). L'emivita mediana di eliminazione terminale è di

510 ore (21 giorni) sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione. Quando avacopan viene interrotto dopo aver raggiunto lo stato stazionario, si prevede che la concentrazione plasmatica residua di avacopan diminuisca al 20% circa, <10% e <5% della concentrazione massima allo stato stazionario circa 4 settimane, 7 settimane e 10 settimane, rispettivamente, dopo l'ultima dose.

Dopo somministrazione orale di avacopan radiomarcato, sono stati riscontrati circa il 77% e il 10% della radioattività rispettivamente nelle feci e nelle urine, mentre sono stati riscontrati il 7% e <0,1% della dose radioattiva come avacopan invariato rispettivamente nelle feci e nelle urine. Questi risultati suggeriscono che la principale via di eliminazione di avacopan è il metabolismo, seguita dall'escrezione biliare dei metaboliti nelle feci e che l'escrezione diretta di avacopan nelle urine o nelle feci attraverso la bile è trascurabile.

Popolazioni speciali

Anziani

L'analisi farmacocinetica di popolazione non ha rilevato effetti significativi dell'età (tra gli adulti) sull'esposizione plasmatica di avacopan; tuttavia, negli studi clinici erano disponibili dati di farmacocinetica limitati in pazienti di età superiore a 75 anni. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Le proprietà farmacocinetiche di avacopan sono state esaminate in 16 soggetti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) o moderata (Child-Pugh classe B). Rispetto ai controlli normali, non è stata osservata alcuna differenza farmacologicamente rilevante nell'esposizione (rapporti medi di C_{max} e $AUC \leq 1,3$) di avacopan o del suo principale metabolita M1; pertanto, non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

Avacopan non è stato studiato in soggetti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C) (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'esposizione plasmatica di avacopan è simile tra i pazienti con compromissione renale e i soggetti sani. Pertanto, non è necessario alcun aggiustamento della dose in base alla funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

Avacopan non è stato studiato in pazienti con vasculite associata ad ANCA con eGFR inferiore a 15 mL/min/1,73 m² in dialisi, che necessitano di dialisi o plasmaferesi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e cancerogenicità.

Fertilità e sviluppo embrionale precoce

Avacopan non ha prodotto effetti sulle prestazioni riproduttive maschili o femminili (fertilità) o sviluppo precoce nei criceti a dosi orali equivalenti fino a 6,8 volte l'AUC clinica.

Sviluppo embrio-fetale

Avacopan non è risultato teratogeno quando somministrato per via orale a criceti e conigli. Nei criceti, è stata osservata un'aumentata incidenza di alterazioni scheletriche (corta costa soprannumeraria toraco-lombare) a un'esposizione equivalente a 5,3 volte l'AUC clinica. Nei conigli, avacopan ha

causato tossicità materna (segni clinici avversi e aborti), ma nessuna tossicità fetale a 0,6 volte l'AUC clinica.

Sviluppo pre e post-natale

Durante la gestazione e durante l'allattamento fino allo svezzamento, avacopan non ha provocato effetti avversi nella prole femminile quando somministrato a criceti a esposizioni fino a 6,3 volte l'AUC clinica. Nei maschi, è stato osservato un leggero ritardo nella separazione del prepuzio fino a 3,7 volte l'AUC clinica. Questo risultato isolato è stato considerato di scarso significato tossicologico e non è stato associato ad alcuna compromissione delle prestazioni riproduttive.

L'analisi dei livelli plasmatici di avacopan nelle madri che allattano e dei livelli plasmatici nella prole in allattamento ha mostrato la presenza di avacopan, suggerendo che probabilmente avacopan è secreto nel latte dei criceti in fase di allattamento.

Cancerogenicità

Il potenziale cancerogeno di avacopan è stato valutato in uno studio di 2 anni condotto su ratti e criceti.

Nei ratti maschi trattati con avacopan è stata osservata un'incidenza leggermente maggiore di adenoma tiroideo a cellule C; questo aumento non era statisticamente significativo e l'incidenza rientrava nell'intervallo di controllo storico. Avacopan non è risultato cancerogeno nei criceti, la specie farmacologicamente rilevante.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Macrogol glicerolo idrossistearato
Macrogol (4000)

Involucro della capsula

Gelatina
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)
Biossido di titanio (E171)
Polisorbato 80

Inchiostro della dicitura

Ossido di ferro nero (E172)
Gommalacca
Potassio idrossido

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura di sicurezza per bambini e sigillo a induzione.

Confezioni da 30 o 180 capsule rigide o confezione multipla da 540 capsule rigide (3 confezioni da 180).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 gennaio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO ESTERNO – CONFEZIONI DA 30 O 180 CAPSULE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tavneos 10 mg capsule rigide
avacopan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 10 mg di avacopan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene macroglicerolo idrossistearato.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

180 capsule rigide.
30 capsule rigide.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Le capsule devono essere deglutite intere e assunte durante i pasti.
Non schiacciare, masticare o aprire.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

“Codice QR da inserire” + www.tavneos-patient.eu

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tavneos

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ASTUCCIO INTERNO PARTE DI UNA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tavneos 10 mg capsule rigide
avacopan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 10 mg di avacopan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene macrogolglicerolo idrossistearato
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

180 capsule rigide.
Componente di una confezione multipla. Non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Le capsule devono essere deglutite intere e assunte durante i pasti.
Non schiacciare, masticare o aprire.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1605/002 - 540 capsule rigide (3 confezioni da 180)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tavneos

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO ESTERNO (CONFEZIONE MULTIPLA) - 540 (3 CONFEZIONI DA 180)
CAPSULE RIGIDE (CON BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tavneos 10 mg capsule rigide
avacopan

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 10 mg di avacopan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene macrogolglicerolo idrossistearato
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide.
Confezione multipla: 540 (3 confezioni da 180) capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Le capsule devono essere deglutite intere e assunte durante i pasti.
Non schiacciare, masticare o aprire.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

“inserire il codice QR” + www.tavneos-patient.eu

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1605/003 - 540 capsule rigide (3 confezioni da 180)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tavneos

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tavneos 10 mg capsule rigide
avacopan

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 10 mg di avacopan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene macrogolglicerolo idrossistearato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

180 capsule rigide.
30 capsule rigide.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Le capsule devono essere deglutite intere e assunte durante i pasti.
Non schiacciare, masticare o aprire.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1605/001 – 30 capsule rigide
EU/1/21/1605/002 – 180 capsule rigide
EU/1/21/1605/003 – 540 capsule rigide (3 confezioni da 180)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Tavneos 10 mg capsule rigide avacopan

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Tavneos e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Tavneos
3. Come prendere Tavneos
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tavneos
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Tavneos e a cosa serve

Cos'è Tavneos?

Tavneos contiene il principio attivo avacopan, che si lega a una specifica proteina nell'organismo, chiamata recettore del complemento 5a.

A cosa serve Tavneos?

Tavneos è usato per trattare gli adulti con una malattia in graduale peggioramento causata dall'infiammazione dei piccoli vasi sanguigni, chiamata granulomatosi con poliangioite (GPA) e poliangioite microscopica (MPA):

- La **granulomatosi con poliangioite** colpisce principalmente i piccoli vasi sanguigni e i tessuti di reni, polmoni, gola, naso e seni paranasali, ma anche altri organi. I pazienti sviluppano piccoli noduli (granulomi) all'interno e intorno ai vasi sanguigni, formati da lesioni ai tessuti causate dall'infiammazione.
- La **poliangioite microscopica** colpisce i vasi sanguigni più piccoli, spesso i reni ma può interessare anche altri organi.

Il recettore del complemento 5a ha un ruolo chiave nello stimolare l'infiammazione. Questo medicinale si lega ad esso e gli impedisce di funzionare, riducendo così l'infiammazione dei vasi sanguigni osservata in queste malattie.

Tavneos può essere utilizzato in associazione ad altri trattamenti prescritti dal medico.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Tavneos

Non prenda Tavneos

- se è allergico ad avacopan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Tavneos e durante il trattamento se ha avuto o ha:

- una malattia del fegato quale un aumento dei livelli di bilirubina totale, la sostanza di degradazione gialla del pigmento del sangue, o degli enzimi epatici come le transaminasi
- una qualsiasi infezione, comparsa di lividi inattesi e sanguinamento (questi due sono segni comuni di insufficienza midollare)
- epatite B, epatite C, infezione da HIV o tubercolosi
- una malattia del cuore, quali infarto, insufficienza cardiaca, infiammazione dei vasi sanguigni del cuore
- qualunque tipo di tumore.

Tavneos non è raccomandato nei pazienti con

- una malattia del fegato in atto, o
- un'infezione in atto e grave.

Il medico effettuerà esami del sangue prima e quando necessario nel corso del trattamento, con l'obiettivo di controllare:

- eventuali problemi al fegato (misurando gli enzimi del fegato e la bilirubina totale nel sangue)
- il rischio di contrarre infezioni (misurando la conta dei globuli bianchi).

Il medico deciderà di interrompere temporaneamente o definitivamente il trattamento.

Il medico inoltre la terrà sotto controllo per eventuali segni e sintomi di un'infezione chiamata *Neisseria meningitidis*. Questa opzione si consiglia per i pazienti adulti con GPA o MPA.

Nel corso del trattamento con Tavneos si raccomanda di sottoporsi a un trattamento per prevenire la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* con infezione polmonare.

Si raccomanda di somministrare le vaccinazioni prima del trattamento con Tavneos o nella fase di quiescenza della malattia (granulomatosi con poliangioite o poliangioite microscopica).

Durante il trattamento con Tavneos è stato riportato una grave tumefazione sottocutanea spesso doloroso, principalmente sul viso. Se colpisce la gola, può compromettere la respirazione. Interrompa il trattamento e consulti urgentemente un medico se si verificano tumefazione del viso, delle labbra, della lingua o della gola o difficoltà respiratorie.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini di età inferiore a 18 anni poiché non sono disponibili prove sufficienti che dimostrino se questo medicinale è sicuro ed efficace in questa fascia di età.

Altri medicinali e Tavneos

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

È importante informare il Suo medico soprattutto se usa uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- carbamazepina, fenobarbital, fenitoina: medicinali per trattare l'epilessia e altre malattie
- enzalutamide, mitotano: medicinali per la cura delle malattie oncologiche

- rifampicina: un medicinale per trattare la tubercolosi o alcune altre infezioni
- iperico: un medicinale a base di erbe usato per la depressione lieve

Se l'uso a breve termine di uno di questi medicinali non può essere evitato durante il trattamento con Tavneos, il medico può controllare regolarmente le sue condizioni per verificare l'efficacia di Tavneos.

Tavneos può inoltre influenzare o essere influenzato dai seguenti medicinali:

- alfentanil: un antidolorifico utilizzato durante un intervento in cui vengono impiegati anestetici
- boceprevir, telaprevir: medicinali per il trattamento dell'epatite C
- bosentan: un medicinale per il trattamento della pressione alta nei polmoni e delle piaghe sulle dita delle mani e dei piedi note come sclerodermia
- claritromicina, telitromicina: medicinali antibiotici per il trattamento delle infezioni batteriche
- conivaptan: un medicinale per il trattamento dei bassi livelli di sodio nel sangue
- ciclosporina: un medicinale per sopprimere il sistema immunitario e prevenire il rigetto del trapianto, trattare gravi malattie della pelle e gravi infiammazioni oculari o articolari
- dabigatran: un medicinale anticoagulante
- diidroergotamina, ergotamina: medicinali per trattare l'emicrania
- fentanil: un potente antidolorifico
- indinavir, efavirenz, etravirina, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir: medicinali per il trattamento delle infezioni da HIV
- itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo: medicinali per il trattamento delle infezioni fungine
- ketoconazolo: un medicinale per trattare i sintomi causati dall'eccessiva produzione di cortisolo da parte dell'organismo nota come sindrome di Cushing
- mibefradil: un medicinale per il trattamento del ritmo cardiaco irregolare e dell'ipertensione
- modafinil: un medicinale per trattare un'estrema tendenza ad addormentarsi
- nefazodone: medicinali per curare la depressione
- sirolimus, tacrolimus: medicinali per sopprimere il sistema immunitario e prevenire il rigetto del trapianto.

Tavneos con cibi e bevande

Durante il trattamento con Tavneos eviti di consumare pompelmo e succo di pompelmo, poiché possono incidere sull'effetto del medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

- **Gravidanza**
Questo medicinale non è raccomandato durante la gravidanza o in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.
- **Allattamento**
Non è noto se avacopan sia escreto nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Il medico la aiuterà a decidere se interrompere il trattamento con Tavneos o interrompere l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Si ritiene improbabile che Tavneos alteri la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Tavneos contiene macroglicerolo idrossistearato

Questo può causare disturbi di stomaco e diarrea.

3. Come prendere Tavneos

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è di **3 capsule al mattino e 3 capsule alla sera.**

Modo di somministrazione

Ingoi le capsule intere con un bicchiere d'acqua. **Non** schiacci, mastichi o apra le capsule. Assuma le capsule durante un pasto, 3 capsule al mattino e 3 capsule alla sera.

Se prende più Tavneos di quanto deve

Si rivolga immediatamente al medico.

Se dimentica di prendere Tavneos

Se mancano **oltre 3 ore** alla dose successiva programmata, prenda la dose dimenticata il prima possibile e poi prenda la dose successiva al momento opportuno.

Se mancano **meno di 3 ore** alla dose successiva, non prenda la dose dimenticata. Prenda la dose successiva all'ora consueta.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Tavneos

Interrompa il trattamento e consulti urgentemente un medico se si verificano tumefazione del viso, delle labbra, della lingua o della gola o difficoltà respiratorie. In qualsiasi altra situazione, non interrompa l'assunzione di questo medicinale senza parlarne con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Contatti immediatamente il medico se si verificano i seguenti effetti indesiderati gravi:

Molto comune (può colpire più di 1 persona su 10)

- esame del sangue che mostra un aumento dei livelli di
 - enzimi epatici (un segno di problemi epatici)
 - bilirubina: una sostanza di colore giallo ottenuta dalla degradazione di un pigmento del sangue.

Comune (può colpire fino a 1 persona su 10):

- infiammazione polmonare (i sintomi possono essere respiro sibilante, difficoltà respiratorie o dolore toracico).

Non comune (può colpire fino a 1 persona su 100):

- grave reazione allergica che provoca tumefazione sottocutanea, principalmente al viso, e può causare difficoltà respiratorie (angioedema).

Altri effetti indesiderati possono verificarsi con le seguenti frequenze:

Molto comune

- infezione delle vie aeree superiori
- gola e naso irritati e infiammati
- mal di testa
- nausea
- diarrea
- vomito
- diminuzione della conta dei leucociti osservata negli esami del sangue.

Comune

- infiammazione della mucosa interna del naso che provoca starnuti, prurito, naso che cola e naso chiuso
- infezioni delle vie urinarie
- infiammazione dei seni o dei tubi bronchiali
- infiammazione dello stomaco e della parete dell'intestino
- infezione delle vie aeree inferiori
- cellulite
- Herpes Zoster
- influenza
- infezione fungina da Candida o herpes alla bocca
- infezione dell'orecchio medio
- ridotto numero di globuli bianchi chiamati neutrofili (i sintomi possono essere infezioni, febbre o deglutizione dolorosa)
- dolore nella parte superiore dell'addome
- aumento del livello ematico dell'enzima creatinfosfochinasi (i sintomi possono essere dolore al petto, confusione, dolore muscolare e dolore, debolezza improvvisa o intorpidimento del corpo).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tavneos

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nel flacone originale per proteggere dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tavneos

- Il principio attivo è avacopan.
Ogni capsula rigida contiene 10 mg di avacopan.

- Gli altri componenti sono:
 - macroglicerolo idrossistearato
 - macrogol (4000)
 - gelatina
 - polisorbato 80
 - ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro nero (E172)
 - biossido di titanio (E171).
 - gommalacca
 - potassio idrossido.

Descrizione dell'aspetto di Tavneos e contenuto della confezione

Le capsule rigide di Tavneos sono costituite da un corpo giallo e un cappuccio arancione chiaro recante "CCX168" in inchiostro nero.

Le capsule sono lunghe 22 mm, con un diametro di 8 mm.

Le capsule sono confezionate in flaconi di plastica con chiusura a prova di bambino.

Tavneos è disponibile in

- confezioni contenenti 30 capsule rigide o
- confezioni contenenti 180 capsule rigide o
- confezioni multiple contenenti 540 capsule rigide (3 confezioni singole da 180 capsule rigide ciascuna).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili anche al seguente link:
<http://www.tavneos-patient.eu>.