

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tavneos 10 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 10 mg ta' avacopan.

Eċċipjent b'effett maġhruf

Kull kapsula iebsa fiha 245 mg ta' macrogolglycerol hydroxystearate.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa

Kapsuli sofor b'għatu ta' lewn oranġjo ċar u bi "CCX168" stampata b'linka sewda.

Kapsula waħda għandha tul ta' 22 mm u għandha dijametru ta' 8 mm (daqs 0).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Tavneos, flimkien ma' kors ta' rituximab jew cyclophosphamide, huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti bi granulomatożi attiva u severa b'polianġite (GPA – *granulomatosis with polyangiitis*) jew polianġite mikroskopika (MPA – *microscopic polyangiitis*) (ara sezzjoni 4.2).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda u jiġi mmonitorjat minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fid-dijanjożi u t-trattament ta' GPA jew MPA (ara sezzjoni 4.4).

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija 30 mg Tavneos (3 kapsuli ibsin ta' 10 mg kull waħda) li jittiehdu mill-ħalq darbtejn kuljum, filgħodu u filgħaxija, mal-ikel.

Tavneos għandu jingħata flimkien ma' kors ta' rituximab jew cyclophosphamide kif ġej:

- rituximab għal 4 dozi ġol-vini ta' kull ġimgħa jew,
- cyclophosphamide ġol-vini jew orali għal 13 jew 14-il ġimgħa, segwit minn azathioprine jew mycophenolate mofetil orali u,
- glukokortikoidi kif indikat klinikament.

Għal dettalji dwar id-doži, il-glukokortikoidi fl-istess hin u d-data dwar l-effikaċja u s-sigurtà għall-kombinazzjonijiet, jekk jogħġbok ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1.

Id-data mill-istudji kliniċi hija limitata għal 52 ġimgħa ta' esponent segwiti minn 8 ġimgħat ta' osservazzjoni.

Meta wieħed jinsa jieħu doża

Jekk pazjent jinsa jieħu doża, id-doża maqbuża għandha tittiehed kemm jista' jkun malajr, sakemm ma jkunx għad fadal inqas minn tliet sigħat qabel id-doża skedata li jmiss. Jekk ikun fadal inqas minn tliet sigħat għad-doża li jmiss, allura id-doża maqbuża ma għandhiex tittiehed.

Immaniġġjar tad-doża

It-trattament irid jiġi evalwat mill-ġdid klinikament u mwaqqaf temporanjament jekk:

- il-livell ta' alanine aminotransferase (ALT) jew aspartate aminotransferase (AST) ikun aktar minn 3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN – *upper limit of normal*).

It-trattament irid jitwaqqaf temporanjament jekk:

- ALT jew AST $> 5 \times \text{ULN}$,
- pazjent jiżviluppa lewkopenija (għadd ta' ċelluli bojod fid-dem $< 2 \times 10^9/\text{L}$) jew newtopenija (newtrofili $< 1 \times 10^9/\text{L}$), jew limfopenija (limfoċiti $< 0.2 \times 10^9/\text{L}$),
- pazjent għandu infezzjoni attiva serja (jiġifieri li teħtieġ dħul fl-isptar jew żmien l-isptar fit-tul).

It-trattament jista' jitkompla:

- meta jiġi nnormalizzati l-valuri u abbażi ta' evalwazzjoni ta' benefiċċju/riskju individwali.
- Jekk it-trattament jitkompla, it-transaminases tal-fwied u l-bilirubina totali għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib.

Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif permanenti tat-trattament jekk:

- ALT jew AST $> 8 \times \text{ULN}$,
- ALT jew AST $> 5 \times \text{ULN}$ għal aktar minn ġimgħtejn,
- ALT jew AST $> 3 \times \text{ULN}$ u bilirubina totali $> 2 \times \text{ULN}$ jew proporzjon normalizzat internazzjonali (INR, *international normalized ratio*) > 1.5 ,
- ALT jew AST $> 3 \times \text{ULN}$ bil-feġġ ta' gheja, nawsja, rimettar, uġiħ jew sensitività fil-kwadrant ta' fuq tan-naħa tal-lemin, deni, raxx, u/jew eożinofilja ($> 5\%$),
- ġiet stabbilita assoċjazzjoni bejn avacopan u disfunzjoni tal-fwied.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif jew moderat (ara sezzjoni 5.2).

Avacopan ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh Klassi C) u għalhekk mhuwiex irrakkomandat għall-użu f'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti.

Indeboliment tal-kliewi

Mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament abbażi tal-funzjoni tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Avacopan ma ġiex studjat f'pazjenti b'vaskulite assoċjata ma' antikorp ċitoplażmatiku kontra n-newtrofili (ANCA – *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*) b'rata tal-filtrazzjoni glomerulari stmata (eGFR, estimated glomerular filtration rate) inqas minn 15 mL/min/1.73 m², li qegħdin fuq dijaliżi, jeħtieġu dijaliżi jew skambju tal-plażma.

Mard sever li jimmanifesta bħala emorraġija alveolari

Avacopan ma ġiex studjat f'pazjenti b'mard sever li jimmanifesta bħala emorraġija alveolari.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' avacopan fl-adolesxenti (li għandhom minn 12 sa 17-il sena) għadhom ma ġewx determinati s'issa. *Data* disponibbli attwalment hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8 u 5.1 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' avacopan fit-tfal li għandhom inqas minn 12-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Dan il-prodott mediċinali huwa għal użu orali.

Il-kapsuli ibsin għandhom jittiehdu mal-ikel u jinbelgħu shaħ mal-ilma, u m'għandhomx jiġu mfarrika, jintmagħdu, jew jiġu miftuħa.

Il-grapefruit u l-meraq tal-grapefruit għandhom jiġu evitati f'pazjenti ttrattati b'avacopan (ara sezzjoni 4.5).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Effett tossiku fuq il-fwied

Ġew osservati reazzjonijiet avversi serji ta' zieda fil-livell ta' transaminases fil-fwied b'zieda fil-livell ta' bilirubina totali f'pazjenti li kienu qed jirċievu avacopan flimkien ma' cyclophosphamide (segwit minn azathioprine jew mycophenolate) jew rituximab, u trimethoprim u sulfamethoxazole. Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġew irrappurtati hsara fil-fwied ikkawżata mill-mediċina u sindrome tal-ghibien tal-kanali tal-bili (VBDS, *vanishing bile duct syndrome*), inklużi każijiet b'eżitu fatali (ara sezzjoni 4.8).

Iridu jinkisbu t-transaminases fil-fwied u l-bilirubina totali qabel ma tinbeda t-terapija.

Avacopan irid jiġi evitat f'pazjenti b'sinjali ta' mard tal-fwied, bħal zieda fl-AST, ALT, alkaline phosphatase (ALP), jew bilirubina totali > 3 darbiet l-ULN.

Il-pazjenti jridu jiġu mmonitorjati għat-transaminases fil-fwied u l-bilirubina totali mill-inqas kull 4 ġimgħat wara l-bidu tat-terapija għall-ewwel 6 xhur tat-trattament, u kif indikat klinikament minn hemm 'il quddiem (ara sezzjoni 4.2).

Id-demmu u s-sistema immuni

Irid jinkiseb l-għadd ta' ċelluli bojod fid-demmu (WBC, *white blood cell*) qabel ma tinbeda t-terapija u l-pazjenti jridu jiġu mmonitorjati kif indikat klinikament u bħala parti mis-segwitu ta' rutina tal-kundizzjoni sottostanti tal-pazjent (ara sezzjoni 4.2).

It-trattament b'avacopan m'għandux jinbeda jekk l-għadd ta' WBC huwa inqas minn $< 3.5 \times 10^9/L$, jew l-għadd ta' newtrofilu huwa $< 1.5 \times 10^9/L$, jew l-għadd ta' limfoċiti huwa $< 0.5 \times 10^9/L$.

Il-pazjenti li qed jirċievu avacopan iridu jingħataw istruzzjonijiet biex jirrappurtaw immedjatament kwalunkwe evidenza ta' infezzjoni, tbengil u ħruġ ta' demm mhux mistenni jew kwalunkwe manifestazzjoni oħra ta' indeboliment tal-mudullun.

Infezzjonijiet serji

Ġew irrappurtati infezzjonijiet serji f'pazjenti li rċievew sustanzi ta' kombinazzjoni għat-trattament ta' GPA jew MPA, inkluż avacopan flimkien ma' rituximab jew cyclophosphamide (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti jridu jiġu evalwati għal kwalunkwe infezzjoni serja.

Avacopan ma ġiex studjat f'pazjenti b'epatite B, epatite C, jew infezzjonijiet tal-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV – *human immunodeficiency virus*). Qabel u waqt it-trattament, il-pazjenti jridu javżaw lit-tabib tagħhom jekk ġew iddijanostikati b'tuberkulożi, epatite B, epatite C, jew b'infezzjoni tal-HIV. Eżerċita l-kawtela meta jiġu ttrattati pazjenti bi storja medika ta' tuberkulożi, epatite B, epatite C, jew infezzjoni tal-HIV.

Avacopan ma jnaqqasx il-formazzjoni tal-kumpless tal-attakk tal-membrana (C5b-9) jew il-kumpless tal-komplement terminali (TCC – *terminal complement complex*). Ma ġew identifikati l-ebda każijiet ta' *Neisseria meningitidis* fil-programm kliniku ta' avacopan. Immonitorja l-pazjenti ttrattati għal vaskulite assoċjata ma' ANCA skont il-prattika standard għal sinjali kliniċi u sintomi ta' infezzjonijiet *Neisseria*.

Profilassi għal pnemonja ta' *Pneumocystis jirovecii*

Hija rakkomandata l-profilassi għal pnemonja ta' *Pneumocystis jirovecii* għal pazjenti adulti b'GPA jew MPA matul it-trattament b'avacopan, kif xieraq skont il-linji gwida tal-prattika klinika lokali.

Immunizzazzjoni

Is-sigurtà tal-immunizzazzjoni b'vaċċini ħajjin wara t-terapija b'avacopan ma ġietx studjata. Agħti l-vaċċini preferibbilment qabel ma jinbeda t-trattament b'avacopan jew matul il-fażi mhux attiva tal-marda.

Anġjoedema

Ġiet irrappurtata anġjoedema f'pazjenti li kienu qed jirċievu avacopan (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti jridu javżaw lit-tabib tagħhom jekk jiżviluppaw kwalunkwe sintomi bħal neffa fil-wieċ, fix-xufftejn, jew fl-ilsien, tagħfis fil-grizmejn, jew diffikultà biex jieħdu n-nifs.

Avacopan irid jitwaqqaf f'każijiet ta' anġjoedema.

Interazzjoni ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4

L-użu ta' indutturi tal-enzima CYP3A4 qawwija (eż., carbamazepine, enzalutamide, mitotane, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, u St. John's Wort) ma' avacopan għandu jiġi evitata (ara sezzjoni 4.5).

Il-pazjenti li huma antiċipati li se jeħtieġu għoti fit-tul ta' dawn il-prodotti mediċinali m'għandhomx jiġu ttrattati b'avacopan.

Jekk ma jistax jiġi evitat l-għoti flimkien għal żmien qasir f'pazjent li diġà qed juża avacopan, il-pazjent irid jiġi mmonitorjat mill-qrib f'każ ta' okkorrenza mill-gdid tal-attività tal-marda.

Disturbi tal-qalb

Pazjenti b'GPA jew MPA huma f'riskju ta' disturbi tal-qalb bhal infart mijokardijaku, insuffiċjenza tal-qalb, u vaskulite kardijaka.

Gew irrappurtati avvenimenti avversi serji (SAEs, *serious adverse events*) ta' disturb tal-qalb f'pazjenti ttrattati b'avacopan. Kors ta' trattament ibbażat fuq il-kombinazzjoni ma' cyclophosphamide segwit minn azathioprine jista' jinvolvi riskju akbar ta' disturbi tal-qalb meta mqabbla ma' kors ibbażat fuq il-kombinazzjoni ma' rituximab.

Tumuri malinni

Il-prodotti mediċinali immunomodulatorji jistgħu jżidu r-riskji ta' tumuri malinni. It-tagħrif kliniku bhalissa huwa limitat (ara sezzjoni 5.1).

Kontenut ta' macroglycerol hydroxystearate

Dan il-prodott mediċinali fih macroglycerol hydroxystearate, li jista' jikkawża taqlib fl-istonku u dijarea.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Avacopan huwa substrat ta' CYP3A4. L-għoti flimkien ma' indutturi jew inibituri ta' din l-enzima jista' jaffettwa l-farmakokinetika ta' avacopan.

Effett ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4 fuq avacopan

L-għoti flimkien ta' avacopan ma' rifampicin, induttur qawwi tal-enzima CYP3A4, irriżulta fi tnaqqis fl-erja taħt il-kurva konċentrazzjoni-hin (AUC – *area under the curve*) u l-konċentrazzjoni fil-plażma massima (C_{max}) ta' avacopan b'madwar 93% u 79%, rispettivament. Peress li din l-interazzjoni tista' tirriżulta f'nuqqas ta' effikaċja ta' avacopan, l-użu ta' indutturi qawwija tal-enzima CYP3A4 (eż., carbamazepine, enzalutamide, mitotane, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, u St. John's Wort) ma' avacopan għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti li huma mistennija minn qabel li jkunu jeħtieġu għoti fit-tul ta' dawn il-prodotti mediċinali m'għandhomx jiġu ttrattati b'avacopan. Jekk l-għoti fuq perjodu ta' żmien qasir ma jistax jiġi evitat għal pazjent li diġà qiegħed juża avacopan, il-pazjent irid jiġi mmonitorjat mill-qrib għal kwalunkwe okkorrenza mill-ġdid tal-attività tal-marda.

Effett ta' indutturi moderati ta' CYP3A4 fuq avacopan

Oqgħod attent meta tuża indutturi moderati ta' CYP3A4 (eż., bosentan, efavirenz, etravirine, u modafinil) bir-riċetta bhala prodotti mediċinali li jittiehdu fl-istess hin ma' avacopan u evalwa b'attenzjoni l-benefiċċju/riskju ta' avacopan.

Effett ta' inibituri qawwija ta' CYP3A4 fuq avacopan

L-għoti flimkien ta' avacopan ma' itraconazole, inibitur qawwi tal-enzima CYP3A4, irriżulta fi tnaqqis fl-AUC u $s-C_{max}$ ta' avacopan b'madwar 2.2 darbiet u 1.9 darbiet, rispettivament. Għalhekk, inibituri qawwija tal-enzima CYP3A4 (eż., boceprevir, clarithromycin, conivaptan, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, u voriconazole) għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti li qed jiġu ttrattati b'avacopan. Il-pazjenti jridu jiġu mmonitorjati għal zieda potenzjali fl-effetti sekondarji minhabba zieda fl-esponiment ta' avacopan.

Il-grapefruit u l-meraq tal-grapefruit jistgħu jżidu l-konċentrazzjoni ta' avacopan; għalhekk, il-grapefruit u l-meraq tal-grapefruit għandhom jiġu evitati f'pazjenti ttrattati b'avacopan.

L-effett ta' avacopan fuq prodotti mediċinali oħra

Avacopan huwa inibitur moderat ta' CYP3A4 *in vivo* u jista' jżid l-esponimenti fil-plażma ta' prodotti mediċinali li jingħataw fl-istess hin li huma substrati ta' CYP3A4 (eż., alfentanil, ciclosporin, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, sirolimus u tacrolimus). Il-pazjenti jridu jiġu mmanigġjati skont is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-prodotti mediċinali li jingħataw fl-istess hin. Jistgħu jkunu meħtieġa t-tnaqqis tad-doża jew il-monitoraġġ ta' avvenimenti avversi.

Fi studju kliniku, l-għoti flimkien ta' avacopan ma' simvastatin, sottostrat sensitiv ta' CYP3A4, zied l-esponiment sistemiku totali (AUC) ta' simvastatin bi 3.5 darbiet u $s-C_{max}$ bi 3.2 darbiet. Jekk jogħġbok ikkonsulta s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal simvastatin għal aġġustamenti xierqa fid-doża.

Effett ta' macrogolglycerol hydroxystearate fuq substrati sensitivi ta' P-glycoprotein (P-gp)

Ma jistax jiġi eskluż effett klinikament rilevanti tal-eċċipjent macrogolglycerol hydroxystearate fuq substrati sensitivi ta' P-gp b'bijodisponibilità relattivament baxxa (eż. dabigatran etexilate). Oqgħod attent meta tuża substrati ta' P-gp b'bijodisponibilità baxxa f'pazjenti li qed jiġu ttrattati b'avacopan.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' avacopan f'nisa tqal.

Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

L-użu ta' avacopan mhux irrakkomandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Avacopan ma ġiex imkejje fil-halib ta' annimali li qed iredgħu; madankollu, avacopan ġie identifikat fil-plażma tal-frieħ ta' annimali li qed iredgħu mingħajr effetti apparenti fuq il-frieħ (ara sezzjoni 5.3).

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Għandha tittieħed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx/tastjenix mit-trattament b'avacopan, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

M'hemmx *data* dwar l-effetti ta' avacopan fuq il-fertilità fil-bniedem. *Data* mill-annimali ma tindika l-ebda indeboliment tal-fertilità fl-irġiel jew fin-nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Tavneos m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni huma nawsja (23.5%), uġiġħ ta' ras (20.5%), tnaqqis tal-għadd taċ-ċelluli bojod fid-dem (18.7%), infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (14.5%), dijarea (15.1%), rimettar (15.1%), u nażofaringe (15.1%).

L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni kienu anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied (5.4%) u pnemonja (4.8%).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi osservati fl-istudju piviali ta' fażi 3 dwar vaskulite assoċjata ma' ANCA u fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti ttrattati b'avacopan huma mnizzla fit-Tabella 1 skont is-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC – *system organ class*) u l-frekwenza.

Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $<1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $<1/100$) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna ($\geq 1/10$)	Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)	Mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$)	Mhux maghrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, Nażofaringite	Pnewmonja, Rinite, Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina, Sinusite, Bronkite, Gastroenterite, Infezzjoni fil-parti ta' isfel tal-apparat respiratorju, Ċellulite, Herpes zoster, Influenza, Kandidjaži orali, Herpes orali, Otite fil-parti tan-nofs tal-widna		
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Newtropsenja ¹		
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġh ta' ras			
Disturbi gastro-intestinali ¹	Nawsja, Dijarea, Rimettar	Uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-addome		
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fit-test tal-funzjoni tal-fwied ^{1, 2}			Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-mediċina ¹ , Sindrome tal-ġhibien tal-kanali tal-bili ¹
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda			Angjoedema ¹	
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fl-ġhadd ta' ċelluli bojod fid-demem ³	Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demem ¹		

1 Ara s-sezzjoni “Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula”.

2 Żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fil-bilirubina totali fid-demem, funzjoni tal-fwied anormali, żieda fil-gamma glutamyl transferase, żieda fl-enzimi tal-fwied, żieda fit-transaminases.

3 Inkluz lewkopenija.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Effett tossiku fuq il-fwied

Fl-istudju piviali ta' fażi 3 li fih inghataw id-doża 330 pazjent, 13.3% tal-pazjenti fil-grupp ta' avacopan u 11.6% tal-pazjenti fil-grupp ta' prednisone kellhom reazzjoni avversa ta' test b'riżultat ta' żieda fil-funzjoni tal-fwied (LFT).

Fil-grupp ta' avacopan, għet irrappurtata żieda fl-LFT fl-istudju ta' fażi 3 u jinkludi epatite (1.2%), epatite kolestatika (0.6%) fejn pazjent wiehed irrapporta kemm epatite u epatite kolestatika bħala dijanjosi, ħsara epatoċellulari (0.6%) f'pazjent wiehed iddijanjustikat b'epatite asintomatika, ċitolisi u kolestasi mingħajr suffeġra b'insuffiċjenza epatoċellulari.

Fl-istudju piviali ta' fażi 3, avvenimenti avversi ta' disturbi fil-fwied u fil-marrara kienu aktar frekwenti f'pazjenti ttrattati b'kors ibbażat fuq kombinazzjoni ta' cyclophosphamide segwit minn azathioprine (10.2%) meta mqabbla ma' dawk ittrattati b'kors ibbażat fuq kombinazzjoni ma' rituximab (3.7%).

Il-prodott mediċinali tal-istudju għe mwaqqaf għal ftit żmien jew twaqqaf b'mod permanenti minhabba żieda fl-LFT f'5.4% tal-pazjenti fil-grupp ta' avacopan u 3.0% tal-pazjenti fil-grupp ta' prednisone. Reazzjonijiet avversi serji tat-LFT b'riżultat ta' żieda għew irrappurtati fi 5.4% tal-pazjenti fil-grupp ta' avacopan u 3.7% tal-pazjenti fil-grupp ta' prednisone. L-avvenimenti kollha serji tal-fwied fiequ bit-twaqqif ta' avacopan u/jew bi prodotti mediċinali ohra potenzjalment tossiċi għall-fwied, bħal trimethoprim u sulfamethoxazole.

Fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, għew irrappurtati ħsara fil-fwied ikkawżata mill-mediċina u sindrome tal-għibien tal-kanali tal-bili (VBDS, *vanishing bile duct syndrome*) (ara sezzjoni 4.4).

Newtropenija

Fl-istudju piviali ta' fażi 3, in-newtropenija għet irrappurtata f'4 pazjenti (2.4%) f'kull grupp ta' trattament.

Kien irrappurtat każ wiehed ta' agranuloċitosi kemm fil-grupp ta' prednisone kif ukoll fil-grupp ta' avacopan.

Il-pazjent fil-grupp ta' avacopan kien osservat li kellu newtropenija ċentrali minn bijopsija tal-mudullun li fieqet b'mod spontanju mingħajr trattament addizzjonali.

Żieda fil-creatine phosphokinase

Fl-istudju piviali ta' fażi 3, 6 pazjenti (3.6%) fil-grupp ta' avacopan u pazjent wiehed (0.6%) fil-grupp ta' prednisone kellhom reazzjoni avversa ta' żieda fil-creatine phosphokinase (CPK).

Sensittività eċċessiva li tinkludi angjoedema

Fl-istudju piviali ta' fażi 3, 2 pazjenti (1.2%) fil-grupp ta' avacopan kellhom reazzjoni avversa ta' angjoedema. Pazjent wiehed iddahhal l-isptar minhabba l-avveniment. Avacopan għe mwaqqaf għal ftit żmien u ż-żewġ avvenimenti fiequ mingħajr konsegwenzi u kumplikazzjonijiet ulterjuri. Avacopan reġa' nbeda f'pazjent wiehed u l-angjoedema ma reġgħetx tfaċċat.

Disturbi gastrointestinali

Fl-istudju piviali ta' fażi 3, għew osservati reazzjonijiet avversi ta' disturbi gastrointestinali f'74.6% tal-pazjenti ttrattati b'avacopan u kors ibbażat fuq kombinazzjoni ma' cyclophosphamide segwit minn azathioprine meta mqabbla ma' dawk ittrattati b'kors ibbażat fuq kombinazzjoni ma' rituximab (53.3%).

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Total ta' 3 adolexxenti ġew studjati fl-istudju ta' fażi 3, wieħed fil-grupp ta' prednisone u tnejn fil-grupp ta' avacopan. M'hemm l-ebda *data* fi tfal li għandhom inqas minn 12-il sena (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti anzjani

Il-profil tas-sigurtà kien simili bejn pazjenti li għandhom ≥ 65 sena u pazjenti adulti li għandhom < 65 sena fl-istudji kliniċi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Avacopan kien studjat f'individwi f'saħħithom b'doża totali massima ta' kuljum ta' 200 mg (mogħtija bħala 100 mg darbtejn kuljum) għal 7 ijiem mingħajr evidenza ta' tossiċitajiet li jillimitaw id-doża. F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rrakkomandat li l-pazjent jiġi mmonitorjat għal kwalunkwe sinjal jew sintomu ta' reazzjoni avversa, u għandu jingħata trattament sintomatiku xieraq u kura ta' appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Inibituri tal-komplement, Kodiċi ATC: L04AJ05

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Avacopan huwa antagonista selettiv tar-riċettur 5a tal-komplement uman (C5aR1 jew CD88) u jinibixxi b'mod kompetittiv l-interazzjoni bejn C5aR1 u l-anafilatossina C5a. L-imblokk speċifiku u selettiv ta' C5aR1 minn avacopan inaqqas l-effetti proinfjammatorji ta' C5a, li jinkludu l-attivazzjoni, il-migrazzjoni, u t-twaħħil tan-newtrofili ma' siti tal-infjammazzjoni ta' vini/arterji żgħar tad-demm, it-treġġiġh 'il ġewwa ta' ċelluli endoteljali vaskulari u permeabbiltà.

Effetti farmakodinamiċi

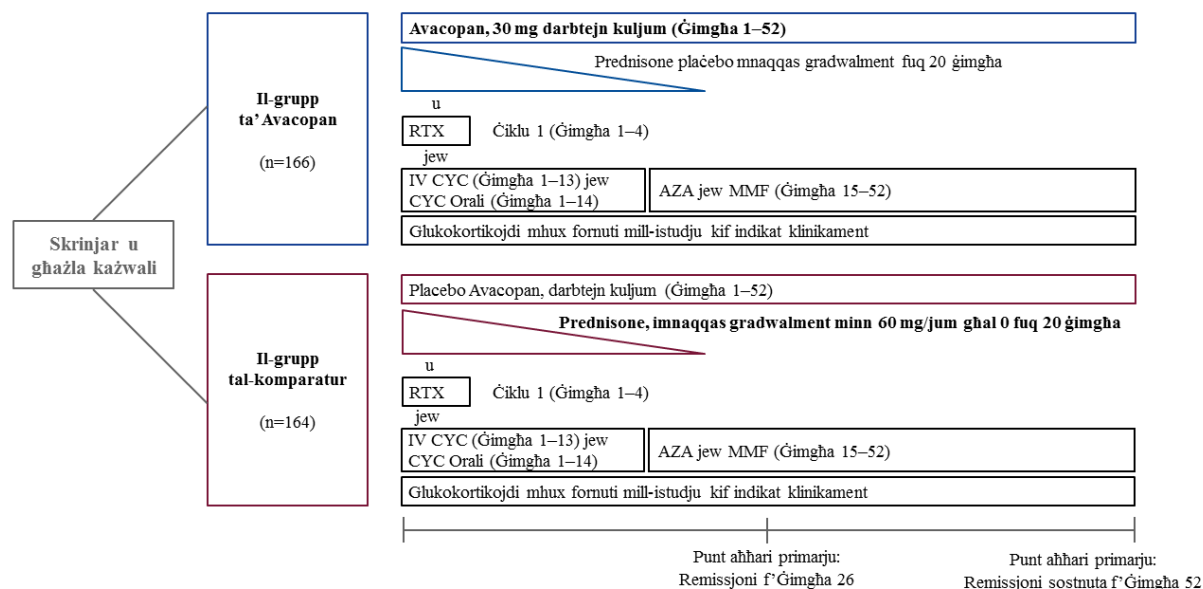
Avacopan jimblokka ż-żieda fir-riċetturi fil-proċess tar-regolazzjoni tal-espressjoni tal-ġeni (upregulation) indotta minn C5a ta' CD11b (integrin alpha M) fuq in-newtrofili meħuda minn bnedmin li ngħataw doża ta' avacopan. CD11b jiffaċilita t-twaħħil tan-newtrofili mal-uċuħ endoteljali vaskulari, wieħed mill-passi fil-proċess tal-marda tal-vaskulite.

Effikaċja klinika u sigurtà

Total ta' 330 pazjent li kellhom 13-il sena jew aktar bi granulomatożi b'poliangite (GPA) (54.8%) jew poliangite mikroskopika (MPA) (45.2%) kienu ttrattati fl-istudju piviali ta' fażi 3 ADVOCATE b'sustanza attiva ta' paragon, multiċentriku, double-dummy, double-blind, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali u li dam 52 ġimgha.

Id-disinn tal-istudju ADVOCATE qed jiġi ppreżentat f'Figura 1.

Figura 1 Disinn tal-istudju ADVOCATE



AZA = azathioprine; CYC = cyclophosphamide; IV = ġol-vini; MMF = mycophenolate mofetil; RTX =rituximab

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 għal wieħed miż-żewġ gruppi:

- Il-grupp ta' avacopan (N=166): Il-pazjenti rċievew 30 mg avacopan darbtejn kuljum għal 52 ġimgha flimkien ma' kors li jnaqqas il-mediċina b'mod gradwali ta' placebo li jaqbel ma' prednisone fuq perjodu ta' 20 ġimgha,
- Il-grupp tal-kumparatur (N=164): Il-pazjenti rċievew placebo li jaqbel ma' avacopan darbtejn kuljum għal 52 ġimgha flimkien ma' prednisone (imnaqqas b'mod gradwali minn 60 mg/jum għal 0 fuq perjodu ta' 20 ġimgha).

Il-pazjenti kollha fiż-żewġ gruppi rċievew korsijiet immunosoppressivi standard ta':

- Rituximab bid-doża ta' 375 mg/m² għal 4 dozi ġol-vini ta' kull ġimgha, jew
- Cyclophosphamide ġol-vini għal 13-il ġimgha (15 mg/kg sa 1.2 g kull 2 sa 3 ġimghat), u mbagħad mill-15-il ġimgha azathioprine 1 mg/kg li jittiehed mill-ħalq kuljum b'tirazzjoni ta' sa 2 mg/kg kuljum (mycophenolate mofetil 2 g kuljum kienu permessi minflok azathioprine. Jekk Mycophenolate mofetil ma kienx ittollerat tajjeb jew ma kienx disponibbli, mycophenolate sodium b'kisja enterika jista' jingħata f'doża fil-mira ta' 1 440 mg/jum), jew
- Cyclophosphamide li jittiehed mill-ħalq għal 14-il ġimgha (2 mg/kg kuljum) segwiti minn azathioprine jew mycophenolate mofetil/sodium li jittiehdu mill-ħalq mill-ġimgha 15 (l-istess kors ta' dożaġġ bħal cyclophosphamide ġol-vini).

Għall-ewwel infużjoni ta' rituximab, ingħata 100 mg methylprednisolone jew ekwivalenti qabel ma nbdiel l-infużjoni b'rituximab. Kienet permessa medikazzjoni minn qabel bil-glukokortikoidi għat-tieni, it-tielet u r-raba' infużjoni ta' rituximab.

Kien permess it-tnaqqis jew aġġustamenti fid-doża ta' cyclophosphamide, azathioprine, u mycophenolate biex jikkonformaw ma' approċċi standard sabiex tiġi mmassimizzata s-sigurtà ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Intużat l-iskeda pprovduta mill-istudju ta' tnaqqis gradwali ta' glukokortikoidi li ġejja (Tabella 2).

Tabella 2: Skeda ghat-tnaqqs gradwali tal-glukokortikojdi – Doża ta’ Prednisone (mg għal kull jum)

Jum tal-Istudju	Avacopan	Kumparatur	
		≥ 55 kg	< 55 kg
1 sa 7	0	60	45
8 sa 14	0	45	45
15 sa 21	0	30	30
22 sa 42	0	25	25
43 sa 56	0	20	20
57 sa 70	0	15	15
71 sa 98	0	10	10
99 sa 140	0	5	5
≥ 141	0	0	0

Il-glukokortikojdi mhux fornuti mill-istudju, sakemm ma kinux strettament meħtieġa minhabba kundizzjoni li teħtieġ l-użu tal-glukokortikojdi (bħal insuffiċjenza adrenali), kellhom jiġu evitati kemm jista’ jkun matul l-istudju. Madankollu, il-pazjenti li esperjenzaw aggravar jew treggħigh lura tal-vaskulite assoċjata ma’ ANCA matul l-istudju setghu jiġu ttrattati b’kors limitat ta’ glukokortikojdi.

Il-pazjenti ġew stratifikati meta saret l-għażla każwali biex jinkiseb bilanċ bejn il-gruppi tat-trattament abbażi ta’ 3 fatturi:

- Vaskulite assoċjata ma’ ANCA li ġiet iddijanjustikata għall-ewwel darba jew li tkun reġgħet tfaċċat,
- Vaskulite assoċjata ma’ ANCA pożittiva għal proteinase-3 (PR3) jew pożittiva għal myeloperoxidase (MPO),
- Li wiehed jirċievi rituximab ġol-vini, cyclophosphamide ġol-vini, jew cyclophosphamide li jittiehed mill-halq.

Iż-żewġ gruppi ta’ trattament kienu bbilanċjati sew fir-rigward tad-demografika fil-linja bażi u l-karatteristiċi tal-marda tal-pazjenti (Tabella 3).

Tabella 3: Karatteristiċi tal-linja bażi magħżula fl-istudju piviali ta’ fażi 3 ADVOCATE (Popolazzjoni b’Intenzjoni li Tiġi Ttrattata)

Karatteristiċi demografiċi	Avacopan (N = 166)	Kumparatur (N = 164)
Età meta sar l-iskrinjar		
Medja (SD), snin	61 (14.6)	61 (14.5)
Firxa, snin	13-83	15-88
Status tal-vaskulite assoċjata ma’ ANCA, n (%)		
Iddijanjustikata għall-ewwel darba	115 (69.3)	114 (69.5)
Rikaduta	51 (30.7)	50 (30.5)
Pożittività għal ANCA, n (%)		
PR3	72 (43.4)	70 (42.7)
MPO	94 (56.6)	94 (57.3)
Tip ta’ vaskulite assoċjata ma’ ANCA, n (%)		
Granulomatożi b’poliangite (GPA)	91 (54.8)	90 (54.9)
Poliangite mikroskopika (MPA)	75 (45.2)	74 (45.1)
Puntegġ BVAS		
Medja (SD)	16.3 (5.87)	16.2 (5.69)
eGFR		
Medja (SD), mL/min/1.73 m ²	50.7 (30.96)	52.9 (32.67)

Karatteristiċi demografiċi	Avacopan (N = 166)	Kumparatur (N = 164)
Użu tal-Glukokortikoidi Qabel (matul l-Iskrining)		
n (%)	125 (75.3)	135 (82.3)
Medja (SD), id-doża ekwivalenti għal prednisone (mg)	907 (1 145.9)	978 (1 157.5)

ANCA = awtoantikorp ċitoplażmatiku kontra n-newtrofili; BVAS = Punteġġ tal-Attività tal-Vaskulite ta' Birmingham; MPO = myeloperoxidase; PR3 = proteinase-3, SD = devjazzjoni standard

L-għan tal-istudju kien li jiġi ddeterminat jekk avacopan jistax jipprovdi trattament effettiv għal pazjenti b'vaskulite assoċjata ma' ANCA, filwaqt li jippermetti wkoll għat-tnaqqis tal-użu tal-glukokortikoidi mingħajr ma jkun kompromessi s-sigurtà jew l-effikaċja.

L-oġġettiv primarju kien li jiġu evalwati l-effikaċja tal-korsijiet ta' trattament deskritti hawn fuq biex tiġi indotta u sostnuta r-remissjoni f'pazjenti b'vaskulite assoċjata ma' ANCA abbażi taż-żewġ punti aħharin primarji li ġejjin:

- il-proporzjon ta' pazjenti fir-remissjoni tal-marda definiti bħala li kisbu Punteġġ tal-Attività tal-Vaskulite ta' Birmingham (BVAS – *Birmingham Vasculitis Activity Score*) ta' 0 u li ma ħadux glukokortikoidi għat-trattament ta' vaskulite assoċjata ma' ANCA fi żmien 4 ġimgħat qabel ġimgħa 26,
- il-proporzjon ta' pazjenti fir-remissjoni sostnuta definita bħala remissjoni f'ġimgħa 26 mingħajr rikaduta sa ġimgħa 52, u BVAS ta' 0 u li ma ħadux glukokortikoidi għat-trattament ta' vaskulite assoċjata ma' ANCA fi żmien 4 ġimgħat qabel ġimgħa 52.

Iż-żewġ punti aħharin primarji kienu ttestjati b'mod sekwenzjali għal nuqqas ta' inferjorità u għal superjorità bl-użu ta' proċedura gatekeeping biex tiġi ppreservata r-rata tal-iżbalji ta' Tip I f'0.05.

Ir-riżultati minn dan l-istudju huma muriġa f'Tabella 4.

Tabella 4: Remissjoni f'ġimgħa 26 u remissjoni sostnuta f'ġimgħa 52 fl-istudju piviali ta' fażi 3 ADVOCATE (Popolazzjoni b'Intenzjoni li Tiġi Ttrattata)

	Avacopan N = 166 n (%)	Kumparatur N = 164 n (%)	Stima tad-Differenza fit-Trattament f'% ^a
Remissjoni f'ġimgħa 26	120 (72.3)	115 (70.1)	3.4
CI ta' 95%	64.8, 78.9	62.5, 77.0	-6.0, 12.8
Remissjoni sostnuta f'ġimgħa 52	109 (65.7)	90 (54.9)	12.5 ^b
CI ta' 95%	57.9, 72.8	46.9, 62.6	2.6, 22.3

CI = intervall ta' kunfidenza

^a CIs ta' 95% fuq żewġ naħat jiġu kkalkulati billi jsir agġustament għall-fatturi tal-istratifikazzjoni tal-għażla każwali.

^b Il-valur p ta' superjorità = 0.013 (fuq żewġ naħat)

L-effikaċja osservata kienet konsistenti fost is-sottogruppi pertinenti, jiġifieri dawk b'marda li għet iddijanostikata għall-ewwel darba u marda li reġgħet tfaċċat, pożittivi għal PR3 u MPO ANCA, GPA u MPA, u rġiel u nisa. Ir-riżultati tal-effikaċja bit-trattament fl-isfond huma ppreżentati f'Tabella 5.

Tabella 5: Remissjoni f'gimgha 26 u remissjoni sostnuta f'gimgha 52 fl-istudju piviali ta' fazi 3 ADVOCATE bit-trattament fl-isfond (Popolazzjoni b'Intenzjoni li Tiġi Ttrattata)

	Avacopan n/N (%)	Kumparatur n/N (%)	Differenza f'%, CI ta' 95%^a
Remissjoni f'gimgha 26			
Pazjenti li qed jirċievu rituximab ġol-vini	83/107 (77.6)	81/107 (75.7)	1.9 (−9.5, 13.2)
Pazjenti li qed jirċievu cyclophosphamidem ġol-vini jew orali	37/59 (62.7)	34/57 (59.6)	3.1 (−14.7, 20.8)
Remissjoni sostnuta f'gimgha 52			
Pazjenti li qed jirċievu rituximab ġol-vini	76/107 (71.0)	60/107 (56.1)	15.0 (2.2, 27.7)
Pazjenti li qed jirċievu cyclophosphamidem ġol-vini jew orali	33/59 (55.9)	30/57 (52.6)	3.3 (−14.8, 21.4)

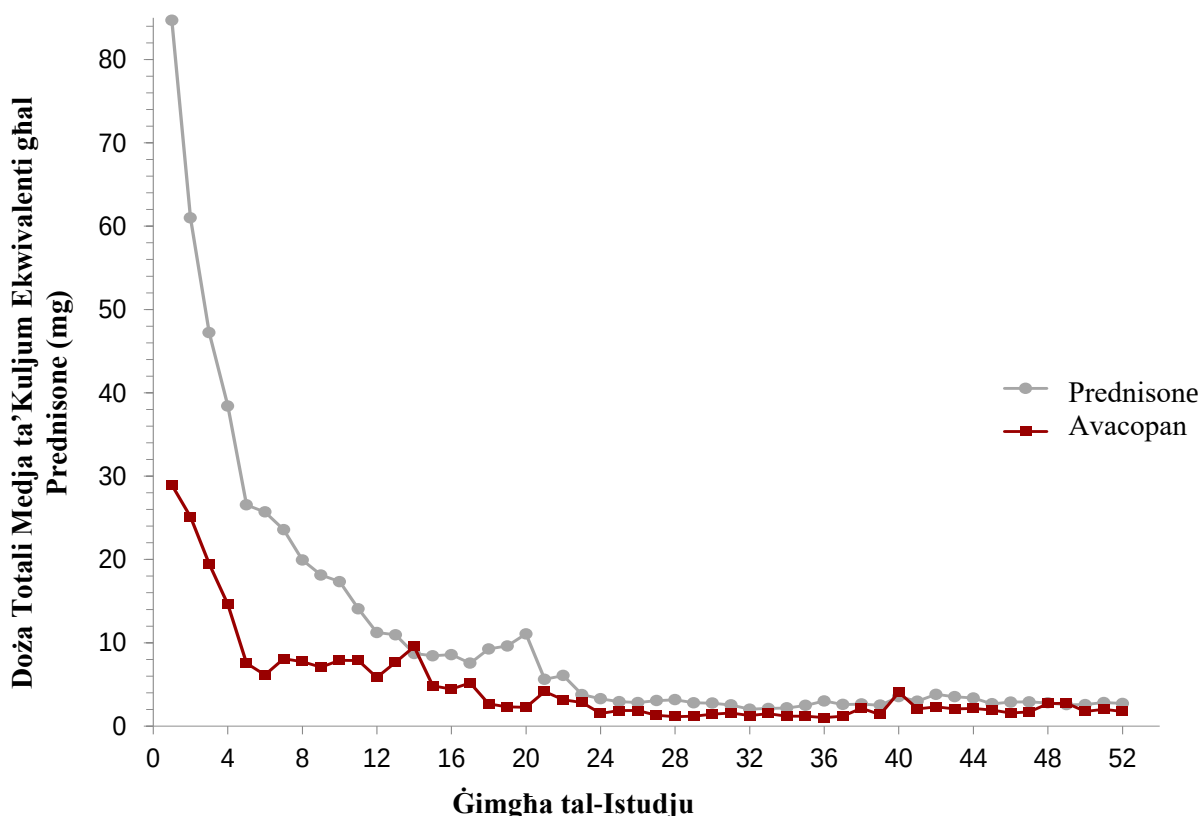
^a Intervalli ta' kunfidenza (CIs) ta' 95% fuq żewġ naħat jiġu kkalkulati għad-differenza fil-proporzjonijiet (avacopan nieqes kumparatur) bl-użu tal-metodu Wald.

Tossicità tal-glukokortikoidi

Fl-istudju piviali ta' fazi 3 ADVOCATE, id-doża ekwivalenti għal prednisone kumulattiva totali medja minn jum 1 sat-tmien tat-trattament kienet madwar 2.3 darbiet oghla fil-grupp ta' kumparatur kontra l-grupp ta' avacopan (3 846.9 mg vs 1 675.5 mg, rispettivament).

Mil-linja bażi sa ġimgha 26, 86.1% tal-pazjenti li kienu qed jużaw avacopan irċievew glukokortikoidi mhux fornuti mill-istudju. Fil-grupp ta' kumparatur, il-biċċa l-kbira tal-użu ta' glukokortikoidi kien minhabba l-kors ta' prednisone ddefinit mill-protokoll.

Figura 1: Doża totali medja ta' glukokortikodji (f' mg) ta' kuljum ekwivalenti ghal prednisone ghal kull pazjent skont il-ġimgha tal-istudju skont il-grupp tat-trattament fl-istudju ADVOCATE (Popolazzjoni b'Intenzjoni li tiġi Ttrattata)



L-Indiċi tat-Tossiċità tal-Glukokortikodji (GTI – *Glucocorticoid Toxicity Index*) jevalwa l-morbidità relatata mal-glukokortikodji, inkluż kejl tal-indiċi tal-piż tal-ġisem, it-tolleranza għall-glukożju, lipidi, mijopatija bl-isterojdi, tossiċità tal-ġilda, tossiċità newropsikjatrika, u infezzjoni. GTI oġhla jindika tossiċità tal-glukokortikodji akbar. Il-GTI fih il-Punteġġ ta' Aggravar Kumulattiv (CWS, *Cumulative Worsening Score*) li jirreġistra t-tossiċità kumulattiva matul iż-żmien, u l-Punteġġ tat-Titjib Aggregat (AIS, *Aggregate Improvement Score*) li jirreġistra kemm it-titjib kif ukoll l-aggravar tat-tossiċità tul iż-żmien.

Iż-żewġ punteġġi tal-GTI (CWS u AIS) tal-grupp ta' avacopan kontra l-grupp ta' kumparatur huma miġbura fil-qosor f'Tabella 6. Id-diversi kejl tal-GTI kienu l-punti aħharin sekondarji fl-istudju u ma kinux ikkontrollati għall-multipliċità.

Tabella 6: Ir-rizultati tal-Indiċi tat-Tossiċità tal-Glukokortikodji fl-istudju piviali ta' fażi 3 ADVOCATE (Popolazzjoni b'Intenzjoni li tiġi Ttrattata)

	Avacopan N = 166	Kumparator N = 164	Differenza bejn il-Gruppi, CI ta' 95%
Punteġġ tal-Aggravar Kumulattiv (CWS)			
Ġimgha 13 (medja tal-inqas kwadrati)	25.7	36.6	-11.0 (-19.7, -2.2)
Ġimgha 26 (medja tal-inqas kwadrati)	39.7	56.6	-16.8 (-25.6, -8.0)
Punteġġ tat-Titjib Aggregat (AIS)			
Ġimgha 13 (medja tal-inqas kwadrati)	9.9	23.2	-13.3 (-22.2, -4.4)
Ġimgha 26 (medja tal-inqas kwadrati)	11.2	23.4	-12.1 (-21.1, -3.2)

Popolazzjoni pedjatrika

Total ta' 3 adolexxenti kienu studjati fl-istudju piviali ta' fażi 3 ADVOCATE, tnejn fil-grupp ta' avacopan u wiehed fil-grupp tal-kumparatur. Adolexxenti wiehed fil-grupp ta' avacopan waqqaf it-trattament minhabba vaskulite renali li marret għall-agħar. It-tieni pazjent adolexxenti li rċieva trattament komplut b'avacopan kiseb kemm ir-remissjoni f'gimgha 26 kif ukoll żamm ir-remissjoni sa gimgha 52.

L-adolexxenti fil-grupp tal-kumparatur waqqfet it-trattament minhabba n-nuqqas ta' qbil mal-kontraċezzjoni.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'avacopan f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' vaskulite assoċjata ma' ANCA (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Meta jingħata fuq stonku vojta, il-koncentrazzjoni massima fil-plażma ta' avacopan (C_{max}) issehh f'hin medjan (t_{max}) ta' madwar sagħtejn. Avacopan wera żieda proporzjonali għad-doża approssimattiva f'esponiment sistemiku fil-medda tad-doża ta' 10 sa 30 mg.

L-ghoti flimkien ta' 30 mg f'formulazzjoni ta' kapsuli ma' ikla b'hafna xaham u hafna kaloriji żżid l-esponiment fil-plażma (AUC) ta' avacopan b'madwar 72% u tikkawża dewmien fit- t_{max} b'madwar 3 sigħat; madankollu, is- C_{max} ma tigix affettwata.

Distribuzzjoni

L-irbit riversibbli mal-proteini fil-plażma (eż. mal-albumina u l-glikoproteina α_1 -acid) ta' avacopan u l-metabolit M1 huwa aktar minn 99.9%. Il-volum ta' distribuzzjoni apparenti huwa għoli (V_z/F 3 000 – 11 000 L), li jindika distribuzzjoni tas-sustanza attiva mifruxa fit-tessut.

Bijotrasformazzjoni

Avacopan jiġi eliminat prinċipalment permezz tal-metaboliżmu tal-fażi I. Wara l-ghoti mill-ħalq ta' avacopan radjutikkettat, il-maġġor parti tal-materjali relatati mas-sustanza attiva kienu rkuprati fl-ippurgar fil-forma ta' metaboliti tal-fażi I. Metabolit (M1) li jiċċirkola maġġuri, prodott monoidrossilat ta' avacopan, kien preżenti f'~12% tal-materjali kollha relatati mas-sustanza attiva fil-plażma. Dan il-metabolit jikkostitwixxi 30 sa 50% tal-esponiment originali u għandu bejn wiehed u iehor l-istess attività bħal avacopan fuq C5aR1. Iċ-ċitokromu P450 (CYP) 3A4 huwa l-enzima maġġuri responsabbli għat-tnehhija ta' avacopan u għall-formazzjoni u t-tnehhija tal-metabolit M1.

L-interazzjoni klinika ta' avacopan mas-sottostrat ta' CYP3A4 sensitiv simvastatin hija deskritta f'sezzjoni 4.5. Avacopan huwa inibitur dgħajef ta' CYP2C9 kif indikat minn żieda modesta fl-AUC tas-sustanza attiva sonda celecoxib (1.15 darbiet).

In vitro, avacopan mhuwiex inibitur ta' enzimi ta' CYP oħra u mhuwiex induttur ta' enzimi ta' CYP.

Avacopan wera inibizzjoni minn neglijibbli sa dgħajfa ta' trasportaturi komuni *in vitro*. Għalhekk, mhuwiex probabbli li jseħhu interazzjonijiet klinikament rilevanti meta avacopan jingħata flimkien ma' sustanzi li huma substrati jew inibituri ta' dawn it-trasportaturi.

Eliminazzjoni

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, it-tnehhija totali mill-ġisem apparenti (CL/F) ta' avacopan hija ta' 16.3 L/h (CI ta' 95%: 13.1 – 21.1 L/h). Il-half-life tal-eliminazzjoni terminali medjana hija ta' 510 sigħat (21 jum) abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. Meta

avacopan jitwaqqaf wara li jkun inkiseb l-istat fiss, il-konċentrazzjoni ta' avacopan fil-plażma li jkun fadal tkun proġettata li tonqos b'~20%, <10%, u <5% tal-konċentrazzjoni massima fi stat fiss madwar 4 ġimghat, 7 ġimghat, u 10 ġimghat, rispettivament, wara l-aħħar doża.

Wara l-ġhotti mill-halq ta' avacopan radjutikkettat, madwar 77% u 10% tar-radjuattività kienu rkuprati fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament, u 7% u <0.1% tad-doża radjuattiva kienu rkuprati bħala avacopan mhux mibdul fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament. Dawn ir-riżultati jissuggerixxu li r-rotta prinċipali ta' tnehhija ta' avacopan hija permezz tal-metaboliżmu segwita minn eskrezzjoni biljari tal-metaboliti fl-ippurgar, u dik l-eskrezzjoni ta' avacopan diretta fl-awrina jew fl-ippurgar permezz tal-bili hija negligibbli.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ma sabet l-ebda effett sinifikanti tal-età (fost l-adulti) fuq l-esponimenti fil-plażma ta' avacopan; madankollu, hemm *data* farmakokinetika limitata f'pazjenti li kellhom 'il fuq minn 75 sena fl-istudji kliniċi. Mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti anzjani (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' avacopan ġew eżaminati f'16-il pazjent b'indeboliment tal-fwied hafif (Child-Pugh klassi A) jew moderat (Child-Pugh klassi B). Meta mqabbel ma' kontrolli normali, ma ġew osservati l-ebda differenzi farmakoloġikament rilevanti fl-esponiment (proporzjonijiet medji tas- C_{max} u l-AUC ≤ 1.3) ta' avacopan jew il-metabolit M1 maġġuri tiegħu; għalhekk, mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

Avacopan ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh klassi C) (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-esponiment fil-plażma ta' avacopan huwa simili bejn pazjenti b'indeboliment tal-kliewi u individwi f'saħħithom. Għalhekk, mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża abbażi tal-funzjoni tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2).

Avacopan ma ġiex studjat f'pazjenti b'vaskulite assoċjata ma' ANCA b'eGFR inqas minn 15 mL/min/1.73 m², li qegħdin fuq dijalisi, jeħtieġu dijalisi jew skambju tal-plażma.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fertilità u żvilupp embrijoniku bikri

Avacopan ma pproduċa l-ebda effett fuq il-prestazzjoni riproduttiva (il-fertilità) fl-irġiel jew fin-nisa jew fuq l-iżvilupp bikri fil-hamsters b'doži li jittieħdu mill-halq ekwivalenti għal 6.8 darbiet l-AUC klinika.

Żvilupp embriju-fetali

Avacopan kien mhux teratoġeniku meta ngħata bħala doża mill-halq lil hamsters u lil fniek. Fil-hamsters, kienet osservata inċidenza miżjuda ta' varjazzjonijiet skeletali (kustilja żejda torakolumbari qasira) f'esponiment ekwivalenti għal 5.3 darbiet l-AUC klinika. Fil-fniek, avacopan ikkawża tossiċità

materna (sinjali kliniċi avversi u aborti), iżda l-ebda tossiċità tal-fetu b'esponiment 0.6 darbiet l-AUC klinika.

Żvilupp ta' qabel u wara t-twelid

Avacopan ma rriżultax f'effetti avversi fil-frieħ nisa meta nghata lil hamsters f'esponimenti ta' sa 6.3 darbiet l-AUC klinika waqt il-ġestazzjoni u matul it-treddiġ sal-ftim. Fl-irġiel, kien hemm dewmien żgħir fis-separazzjoni prepuzzjali fi 3.7 darbiet l-AUC klinika. Din is-sejba iżolata kienet ikkunsidrata bħala ta' sinifikat tossikoloġiku baxx u ma kinitx assoċjata ma' xi indeboliment ieħor tal-prestazzjoni riproduttiva.

L-analiżi tal-livelli ta' avacopan fil-plażma fl-ommijiet li qed iredġu u l-livelli fil-plażma fi frieħ li qed jiġu mreddġa wriet il-preżenza ta' avacopan, li tissuġġerixxi li avacopan x'aktarx jgħaddi minn ġol-ħalib ta' hamsters li qed iredġu.

Karċinoġeniċità

Il-potenzjal karċinoġeniku ta' avacopan kien evalwat fi studju ta' sentejn kemm fil-firien kif ukoll fil-hamsters.

F'firien irġiel, ġiet innutata inċidenza kemxejn ikbar ta' adenoma tat-tirojde taċ-ċellula C f'firien ittrattati b'avacopan; din iż-żieda ma kinitx statistikament sinifikanti, u l-inċidenza kienet fi ħdan il-medda ta' kontroll storika. Avacopan ma kienx karċinoġeniku fil-hamsters, l-ispeċi rilevanti b'mod farmakoloġiku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Macrogolglycerol hydroxystearate
Macrogol (4000)

Qoxra tal-kapsula

Ġelatina
Iron oxide aħmar (E172)
Iron oxide isfar (E172)
Titanium dioxide (E171)
Polysorbate 80

Linka għall-istampar

Iron oxide iswed (E172)
Shellac
Potassium hydroxide

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-flixkun oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-polietilen ta' densità għolja (HDPE – *high density polyethylene*) b'għatu li diffiċli jinfetaħ mit-tfal u sigill tal-induzzjoni.

Daqsijiet tal-pakkett ta' 30 jew 180 kapsula iebša jew pakkett multiplu ta' 540 kapsula iebša (3 pakketti ta' 180).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 11 ta' Jannar 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – PAKKETTI TA' 30 U 180 KAPSULA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tavneos 10 mg kapsuli ibsin
avacopan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 10 mg avacopan.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih macrogolglycerol hydroxystearate
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

180 kapsula iebsa.
30 kapsula iebsa.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Il-kapsuli jridu jinbelgħu shaħ u jittiehdu ma' ikla.
M'għandekx tfarrak, tomghod jew tiftaħ.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

'Għandu jiġi inkluż kodiċi QR' + www.tavneos-patient.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-flixkun oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1605/001 – 30 kapsula iebsa
EU/1/21/1605/002 – 180 kapsula iebsa

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Tavneos

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' ĠEWWA TAL-PAKKETT MULTIPLU (MINGHAJR KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tavneos 10 mg kapsuli ibsin
avacopan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 10 mg avacopan.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih macroglycerol hydroxystearate
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

180 kapsula iebsa.
Komponent ta' pakkett multiplu. Ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Il-kapsuli jridu jinbelgħu shaħ u jittiehdu ma' ikla.
M'għandekx tfarrak, tomghod jew tiftaħ.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħžen fil-flixxun oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1605/003 – 540 kapsula iebsa (3 pakketti ta' 180)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Tavneos

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (PAKKETT MULTIPLU) – 540 (3 PAKKETTI TA' 180) KAPSULA IEBSA (B'KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tavneos 10 mg kapsuli ibsin
avacopan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 10 mg avacopan.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih macrogolglycerol hydroxystearate
Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli ibsin.

Pakkett multiplu: 540 (3 pakketti ta' 180) kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Il-kapsuli jridu jinbelghu shaħ u jittiehdu ma' ikla.
M'għandekx tfarrak, tomghod jew tiftaħ.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

'Għandu jiġi inkluż kodiċi QR' + www.tavneos-patient.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-flixkun oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1605/003 – 540 kapsula iebsa (3 pakketti ta' 180)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Tavneos

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tavneos 10 mg kapsuli ibsin
avacopan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 10 mg avacopan.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih macroglycerol hydroxystearate.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

180 kapsula iebsa.
30 kapsula iebsa.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Il-kapsuli jridu jinbelghu shaħ u jittiehdu ma' ikla.
M'ghandekx tfarrak, tomghod jew tiftaħ.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħžen fil-flixkun oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1605/001 – 30 kapsula iebsa
EU/1/21/1605/002 – 180 kapsula iebsa
EU/1/21/1605/003 – 540 kapsula iebsa (3 pakketti ta' 180)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Tavneos 10 mg kapsuli ibsin avacopan

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiegħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Tavneos u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu Tavneos
3. Kif għandek tiegħu Tavneos
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Tavneos
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Tavneos u għalxiex jintuża

X'inhu Tavneos?

Tavneos fih is-sustanza attiva avacopan, li tehel ma' proteina speċifika fil-ġisem, imsejha riċettur 5a tal-komplement.

Għalxiex jintuża Tavneos?

Tavneos jintuża biex jiġu ttrattati adulti b'marda li gradwalment tmur għall-aġħar ikkawżata minn infjammazzjoni tal-vini/arterji żgħar tad-demem, imsejha granulomatożi b'poliangite (GPA, *granulomatosis with polyangiitis*) u poliangite mikroskopika (MPA, *microscopic polyangiitis*):

- **Granulomatożi b'poliangite** prinċipalment taffettwa vini/arterji żgħar tad-demem u tessuti fil-kliwi, fil-pulmun, fil-gerżuma, fl-immieher u s-sinuses, iżda wkoll organi oħrajn. Il-pazjenti jiżviluppaw boċċi (granulomi) żgħar fi u madwar il-vini/arterji tad-demem, li jiġu ffurmati minn ħsara fit-tessuti kkawżata mill-infjammazzjoni.
- **Poliangite mikroskopika** taffettwa l-vini/arterji żgħar tad-demem. Ta' spiss taffettwa l-kliwi iżda tista' wkoll taffettwa organi oħrajn.

Ir-riċettur 5a tal-komplement għandu rwol ewlieni fl-istimulazzjoni tal-infjammazzjoni. Din il-mediċina tehel miegħu u twaqqfu milli jaħdem, biex b'hekk tnaqqas l-infjammazzjoni tal-vini tad-demem li tidher f'dan il-mard.

Tavneos jista' jintuża flimkien ma' trattamenti oħra ordnati mit-tabib tiegħek.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Tavneos

Tihux Tavneos

- jekk inti allergiku għal avacopan jew għal xi sustanza ohra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6)

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Tavneos u waqt it-trattament jekk kellek jew għandek:

- sintomi ta' hsara fil-fwied bħal thossok imdardar (nawsja jew rimettar), thossok ghajjen, telf t'aptit, il-gilda jew l-ghajnejn jisfaru, l-awrina tkun skura, hakk, uġiġh fil-parti ta' fuq tal-istonku, zieda fil-livelli ta' bilirubina totali, is-sustanza tat-tkissir safra tal-pigment tad-demmm, jew ta' enzimi tal-fwied bħal transaminases
- kwalunkwe infezzjoni, tbengil u hrug ta' demm mhux mistenni (dawn it-tnejn huma sinjali komuni ta' insufficjenza tal-mudullun)
- l-epatite B, l-epatite C, infezzjoni bl-HIV jew tuberkulozi
- mard tal-qalb, bħal attack tal-qalb, insufficjenza tal-qalb, infjammazzjoni tal-vini u l-arterji tad-demmm
- kwalunkwe tip ta' kanċer.

Tavneos mhux rakkomandat f'pazjenti b'

- mard tal-fwied attiv, jew
- infezzjoni serja u attiva.

It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet tad-demmm qabel u meta mehtieg waqt it-trattament, biex jiċċekkja:

- kwalunkwe problemi bil-fwied (billi jkejjel l-enzimi fil-fwied u l-bilirubina totali fid-demmm)
- ir-riskju tiegħek li tiżviluppa infezzjonijiet (billi jkejjel l-ghadd ta' ċelluli bojod fid-demmm).

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament temporanjament jew b'mod permanenti.

It-tabib tiegħek se jimmonitorjak ukoll għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni msejha *Neisseria meningitidis*. Dan huwa rakkomandat għal pazjenti adulti b'GPA jew MPA.

Huwa rrakkomandat li tingħata trattament biex tipprevjeni l-infezzjoni tal-pulmun ta' pneumonja *Pneumocystis jirovecii* waqt it-trattament bi Tavneos.

Huwa rrakkomandat li t-tilqim jingħata qabel it-trattament b'Tavneos jew meta ma jkun hemm l-ebda mard attiv (granulomatozi b'poliangite jew poliangite mikroskopika).

Giet irrappurtata nefha severa u li twegġa' taht il-gilda, primarjament fil-wiċċ, matul it-trattament b'Tavneos. Jekk din taffettwa l-gerżuma, dan jista' jagħmilha diffiċli li tiehu n-nifs. Waqqaf it-trattament u ikseb parir mediku urgenti jekk isehhu nefha fil-wiċċ, fix-xufftejn, fl-ilsien jew fil-gerżuma, jew diffikultajiet biex tiehu n-nifs.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal taht it-18-il sena, peress li m'hemmx biżżejjed evidenza dwar jekk din il-medicina hix sigura u effettiva f'dan il-grupp ta' età.

Medicini ohra u Tavneos

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini ohra.

Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek speċjalment jekk qed tuża kwalunkwe wahda mill-medicini li ġejjin:

- carbamazepine, phenobarbital, phenytoin: medicini biex jittrattaw l-epilessija u mard ieħor
- enzalutamide, mitotane: medicini biex jittrattaw il-kanċer

- rifampicin: mediċina biex tittratta t-tuberkulożi jew ċerti infezzjonijiet oħra
- St. John's wort: mediċina tal-ħxejjex użata għal depressjoni ħafifa.

Jekk ma jistax jiġi evitat l-użu fuq perjodu qasir ta' żmien ta' wahda minn dawn il-mediċini matul it-trattament b'Tavneos, it-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-kundizzjoni tiegħek regolarment biex jara kemm qed jahdem tajjeb Tavneos.

Tavneos jista' jaffettwa jew jiġi affettwat mill-mediċini li ġejjin:

- alfentanil: mediċina għas-serħan mill-uġiħ użata matul operazzjoni bl-anestetiku
- boceprevir, telaprevir: mediċini biex jittrattaw l-epatite C
- bosentan: mediċina biex tittratta l-pressjoni għolja tad-demmi fil-pulmun, u feriti fuq is-swaba tal-idejn u tas-saqajn imsejha skleroderma
- clarithromycin, telithromycin: mediċini antibijotiċi biex jittrattaw infezzjonijiet batterjali
- conivaptan: mediċina biex tittratta livelli ta' sodium baxxi fid-demmi
- ciclosporin: mediċina biex tissopprimi s-sistema immunitarja u tipprevjeni r-rifjut ta' trapjant, tittratta mard tal-ġilda sever u infjammazzjoni fl-għajnejn jew fil-ġogi severa
- dabigatran: mediċina li traqqaq id-demmi
- dihydroergotamine, ergotamine: mediċini biex jittrattaw l-emigranja
- fentanyl: mediċina qawwija għas-serħan mill-uġiħ
- indinavir, efavirenz, etravirine, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir: mediċini biex jittrattaw infezzjonijiet tal-HIV
- itraconazole, posaconazole, voriconazole: mediċini biex jittrattaw infezzjonijiet fungali
- ketoconazole: mediċina biex tittratta sintomi kkawżati mill-produzzjoni eċċessiva ta' cortisol mill-ġisem imsejha sindrome ta' Cushing
- mibefradil: mediċina biex tittratta ritmu tal-qalb irregolari u pressjoni tad-demmi għolja
- modafinil: mediċina biex tittratta tendenza estrema li dak li jkun jorqod
- nefazodone: mediċini biex jittrattaw id-depressjoni
- simvastatin: mediċina użata biex tittratta livelli baxxi ta' kolesterol totali, kolesterol "ħażin" (kolesterol LDL) u sustanzi xaħmija msejha trigliceridi fid-demmi
- sirolimus, tacrolimus: mediċini biex irazznu s-sistema immuni u jipprevjenu r-rifjut ta' trapjant.

Tavneos ma' ikel u xorb

Evita l-grapefruit u l-meraq tal-grapefruit matul it-trattament b'Tavneos għax dawn jistgħu jinfluwenzaw l-effett tal-mediċina.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

- **Tqala**
Din il-mediċina mhix rakkomandata waqt it-tqala jew fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi.
- **Treddigh**
Mhux magħruf jekk avacopan jgħaddix fil-ħalib tas-sider. Riskju għat-tarbija ma jistax jiġi eskluż. It-tabib tiegħek se jgħinek tiddeċiedi jekk twaqqafx it-trattament b'Tavneos jew twaqqafx it-treddigh.

Sewqan u thaddim ta' magni

Huwa meqjus improbabbli li Tavneos jaffettwa l-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

Tavneos fih macroglycerol hydroxystearate

Dan jista' jikkawża taqlib fl-istonku u dijarea.

3. Kif ghandek tiehu Tavneos

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija ta' **3 kapsuli filghodu u 3 kapsuli filghaxija**.

Metodu ta' kif ghandu jinghata

Ibla' l-kapsuli shaħ ma' tazza ilma. **M'ghandekx** tfarrak, tomghod jew tiftaħ il-kapsuli. Hu l-kapsuli ma' ikla, 3 kapsuli filghodu u 3 kapsuli filghaxija.

Jekk tiehu Tavneos aktar milli suppost

Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tiehu Tavneos

Jekk fadal **aktar minn 3 sghat** sad-doża skedata li jmisssek, hu d-doża li nsejt kemm jista' jkun malajr u mbagħad hu d-doża li jmiss fil-hin it-tajjeb.

Jekk ikun fadal **inqas minn 3 sghat** għad-doża li jmiss tiegħek, tihux id-doża li nsejt. Sempliciment hu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu.

M'ghandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Tavneos

Waqqaf it-trattament u ikseb parir mediku urgenti jekk ikun hemm nefha fil-wiċċ, fix-xufftejn, fl-ilsien jew fil-gerżuma, jew diffikultajiet biex tiehu n-nifs. Fi kwalunkwe sitwazzjoni oħra, tiqafx tiehu din il-medicina mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- test tad-demem li juri livelli miżjuda ta'
 - enzimi tal-fwied (sinjal ta' problemi tal-fwied)
 - bilirubina: sustanza tat-tkissir safra tal-pigment tad-demem.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- infjammazzjoni tal-pulmun (is-sintomi jistgħu jkunu tharhir, diffikultà biex tiehu n-nifs, jew uġiġh fis-sider).

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- reazzjoni allergika serja li tikkawża nefha taht il-ġilda, l-iżjed fil-wiċċ, u tista' tikkawża diffikultà biex tiehu n-nifs (anġioedema).

Mhux maghrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)

- ħsara fil-fwied u ħsara fil-kanali tal-bili ta' natura serja (is-sintomi jistgħu jinkludu li tħossok imdardar (nawsja jew rimettar), tħossok għajjen, telf t'aptit, il-ġilda jew l-għajnejn jisfaru, l-awrina tkun skura, ħakk, jew uġiġħ fil-parti ta' fuq tal-istonku). (Ara sezzjoni 2.)

Jistgħu jseħhu effetti sekondarji ohra bil-frekwenzi li ġejjin:

Komuni hafna

- infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġi tan-nifs
- gerżuma u mniefer muġuġħa u infjammati
- uġiġħ ta' ras
- dardir (nawsja)
- dijarea
- rimettar
- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod fid-demm osservat f'testijiet tad-demm.

Komuni

- infjammazzjoni tal-kisja fuq għewwa tal-immieher li tikkawża għatis, ħakk, immieher iqattar u imblukkat
- infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina
- infjammazzjoni tas-sinuses jew tat-tubi tal-bronki
- infjammazzjoni tal-inforra tal-istonku u l-musrana
- infezzjoni fil-parti t'isfel tal-passaġġ tan-nifs
- ċellulite
- ħruq ta' Sant'Antnin
- influwenza
- infezzjoni fungali tal-ħmira Candida jew herpes fil-ħalq
- infezzjoni fil-parti tan-nofs tal-widna
- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod fid-demm imsejha newtrofili (is-sintomi jistgħu jkunu infettivi, deni jew uġiġħ biex tibra')
- uġiġħ fil-parti ta' fuq taż-żaqq
- zieda fil-livell tal-enzima creatine phosphokinase fid-demm (is-sintomi jistgħu jkunu wġiġħ fis-sider, konfużjoni, uġiġħ fil-muskoli, dgħufija jew tmewwit għal għarrieda tal-ġisem).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen Tavneos

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-flixxun wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Żommu fil-flixxun oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Tavneos

- Is-sustanza attiva hi avacopan.
Kull kapsula iebsa fiha 10 mg ta' avacopan.
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma:
 - macrogolglycerol hydroxystearate
 - macrogol (4000)
 - ġelatina
 - polysorbate 80
 - iron oxide aħmar (E172), iron oxide isfar (E172), iron oxide iswed (E172)
 - titanium dioxide (E171)
 - shellac
 - potassium hydroxide.

Kif jidher Tavneos u l-kontenut tal-pakkett

Il-kapsuli ibsin ta' Tavneos huma sofor b'għatu ta' lewn orangjo ċar u bi "CCX168" stampata b'linka sewda.

Il-kapsuli huma twal 22 mm, b'dijametru ta' 8 mm.

Il-kapsuli huma pprovduti fi flieken tal-plastik b'għatu li diffiċli jinfetħ mit-tfal.

Tavneos hu disponibbli

- f'pakketti li jkun fihom 30 kapsula iebsa jew
- f'pakketti li jkun fihom 180 kapsula iebsa jew
- f'pakketti multipli li jkun fihom 540 kapsula iebsa (3 pakketti individwali ta' 180 kapsula iebsa).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici ohra dwar mard rari u kura.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina hija wkoll disponibbli fuq il-URL li ġej:
<https://www.tavneos-patient.eu>.

Anness IV

**Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini
tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal avacopan, il-konklużjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar iż-żmien li fih isiru t-testijiet fejn giet identifikata funzjoni tal-fwied anormali, il-każijiet serji ta' ħsara fil-fwied ikkagunata mill-medicina b'riżultat fatali rrappurtati fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, u n-nuqqas ta' rakkomandazzjonijiet rigward il-frekwenza jew l-intervall tal-monitoraġġ tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied fir-rakkomandazzjonijiet l-aktar riċenti tal-Alleanza Ewropea tal-Assoċjazzjonijiet għar-Rewmatoloġija (EULAR) għall-immaniġġjar ta' vaskulite assoċjata ma' antikorp ċitoplazmiku kontra n-newtrofili, il-PRAC jikkunsidra li l-frekwenza għall-monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied (jiġifieri, transaminases tal-fwied u bilirubina totali) għandha tiġi speċifikata aktar fl-informazzjoni dwar il-prodott. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom avacopan għandha tiġi emendata kif xieraq.

Wara li reġa' eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet globali u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal avacopan is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott medikinali li fih avacopan mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq għandhom ikunu varjati.