

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Tavneos 10 mg cápsulas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 10 mg de avacopan.

### Excipiente com efeito conhecido

Cada cápsula contém 245 mg de hidroxiestearato de macroglicol.

Lista completa dos excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Cápsulas com corpo amarelo e cabeça de cor laranja claro com “CCX168” em tinta preta. Cada cápsula têm um comprimento de 22 mm e um diâmetro de 8 mm (tamanho 0).

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Tavneos, em associação com um regime de rituximab ou ciclofosfamida, está indicado para o tratamento de doentes adultos com granulomatose com poliangeíte (GPA) ou poliangeíte microscópica (PAM) nas suas formas graves e ativas (ver secção 4.2).

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e monitorizado por profissionais de saúde com experiência no diagnóstico e tratamento da GPA ou PAM.

#### Posologia

A dose recomendada é de 30 mg de Tavneos (3 cápsulas de 10 mg cada) tomadas por via oral 2 vezes por dia, de manhã e à noite, com alimentos.

Tavneos deve ser administrado em associação com um regime de rituximab ou ciclofosfamida da seguinte forma:

- rituximab em 4 doses intravenosas semanais ou
- ciclofosfamida intravenosa ou oral durante 13 ou 14 semanas, seguida de azatioprina ou micofenolato de mofetil oral e
- glucocorticoides conforme indicado clinicamente.

Para obter detalhes sobre as doses, o uso concomitante de glucocorticoides e dados sobre a eficácia e segurança das associações, ver as secções 4.8 e 5.1.

Os dados de estudos clínicos estão limitados a 52 semanas de exposição seguidas de 8 semanas de observação.

### *Doses em falta*

Se um doente se esquecer de tomar uma dose, a dose em falta deve ser tomada o mais rapidamente possível, a não ser que falem apenas três horas ou menos para a próxima dose prevista. Se faltarem três horas ou menos, então a dose em falta não deve ser tomada.

### *Gestão das doses*

O tratamento tem de ser avaliado novamente quanto à situação clínica e suspenso temporariamente se:

- o valor de alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) for 3 vezes superior ao limite superior do normal (ULN).

O tratamento tem de ser suspenso temporariamente em caso de:

- ALT ou AST  $> 5 \times \text{ULN}$ ,
- o doente desenvolver leucopenia (contagem dos glóbulos brancos  $< 2 \times 10^9/l$ ) ou neutropenia (neutrófilos  $< 1 \times 10^9/l$ ), ou linfopenia (linfócitos  $< 0,2 \times 10^9/l$ ),
- o doente ter uma infeção ativa e grave (ou seja, que requer hospitalização ou hospitalização prolongada).

O tratamento pode ser retomado:

- após a regularização dos valores e com base numa avaliação individual de benefício-risco.

Se o tratamento for retomado, as transaminases hepáticas e a bilirrubina total devem ser monitorizadas cuidadosamente.

A descontinuação permanente do tratamento tem de ser considerada se:

- ALT ou AST  $> 8 \times \text{ULN}$ ,
- ALT ou AST  $> 5 \times \text{ULN}$  durante mais de 2 semanas,
- ALT ou AST  $> 3 \times \text{ULN}$  e a bilirrubina total  $> 2 \times \text{ULN}$  ou relação normalizada internacional (INR)  $> 1,5$ ,
- ALT ou AST  $> 3 \times \text{ULN}$  com o aparecimento de fadiga, náuseas, vómitos, dor ou sensibilidade no hipocôndrio direito, febre, erupção cutânea e/ou eosinofilia ( $> 5\%$ ),
- foi estabelecida uma associação entre o avacopan e a disfunção hepática.

### Populações especiais

#### *Idosos*

Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos (ver secção 5.2).

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver secção 5.2).

O avacopan não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh) e, por conseguinte, não é recomendado para utilização nesta população de doentes.

#### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste da dose com base na função renal (ver secção 5.2).

O avacopan não foi estudado em doentes com vasculite associada ao anticorpo anticítosplasma de neutrófilos (ANCA) com uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) inferior a 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, que estão em diálise ou que necessitem de diálise ou troca de plasma.

### *Doença grave manifestada como hemorragia alveolar*

Avacopan não foi estudado em doentes com doença grave manifestada como hemorragia alveolar.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de avacopan em adolescentes (12 a 17 anos) não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8 e 5.1, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica. A segurança e eficácia de avacopan em crianças com idade inferior a 12 anos não foram ainda estabelecidas. Não há dados disponíveis.

### Modo de administração

Este medicamento destina-se à via oral.

As cápsulas são para ser tomadas com alimentos e engolidas inteiras com água e não podem ser esmagadas, mastigadas ou abertas.

A toranja e o sumo de toranja devem ser evitados em doentes tratados com avacopan (ver secção 4.5).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Prova da função hepática aumentada

Foram observadas reações adversas graves de transaminases hepáticas elevadas com bilirrubina total elevada em doentes que receberam avacopan em associação com ciclofosfamida (seguida de azatioprina ou micofenolato) ou rituximab e trimetoprim e sulfametoxazol.

A prova da função hepática (PFH) aumentada é considerada uma reação adversa (ver secção 4.8).

A utilização de avacopan tem de ser evitada em doentes com sinais de doença hepática, como valores elevados de AST, ALT, fosfatase alcalina (ALP) ou bilirrubina total > 3 vezes o ULN.

Os valores de transaminases hepáticas e bilirrubina total têm de ser obtidos antes do início da terapêutica.

Os doentes têm de ser monitorizados quanto às transaminases hepáticas e à bilirrubina total conforme indicado clinicamente e como parte do acompanhamento de rotina da condição subjacente do doente (ver secção 4.2).

#### Sistema imunitário e sanguíneo

A contagem de glóbulos brancos (leucócitos) tem de ser obtida antes do início da terapia e os doentes têm de ser monitorizados conforme indicado clinicamente e no âmbito do acompanhamento de rotina da condição subjacente do doente (ver secção 4.2).

O tratamento com avacopan não pode ser iniciado se a contagem de glóbulos brancos for  $< 3,5 \times 10^9/l$ , ou se a contagem de neutrófilos for  $< 1,5 \times 10^9/l$  ou se a contagem de linfócitos for  $< 0,5 \times 10^9/l$ .

Os doentes que estão a tomar avacopan têm de ser instruídos para comunicarem imediatamente qualquer indício de infeção, hematomas inesperados, hemorragias ou outras manifestações de insuficiência da medula óssea.

### Infeções graves

Foram notificadas infeções graves em doentes que receberam agentes associados para tratamento de GPA ou PAM, incluindo avacopan em associação com rituximab ou ciclofosfamida (ver secção 4.8).

Os doentes têm de ser avaliados quanto a eventuais infeções graves.

O avacopan não foi estudado em doentes com hepatite B, hepatite C ou infeções pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). Antes e durante o tratamento, os doentes devem notificar o seu médico se tiverem sido diagnosticados com tuberculose, hepatite B, hepatite C ou infeção pelo VIH. Recomenda-se precaução ao tratar doentes com história de tuberculose, hepatite B, hepatite C ou infeção pelo VIH.

O avacopan não diminui a formação do complexo de ataque à membrana (C5b-9) ou complexo terminal do complemento (TCC). Não foram identificados casos de *Neisseria meningitidis* no programa clínico do avacopan. Monitorize os doentes tratados quanto à vasculite associada ao ANCA de acordo com a prática habitual para sinais e sintomas clínicos de infeções por *Neisseria*.

### Profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*

A profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* é recomendada para doentes adultos com GPA ou PAM durante o tratamento com avacopan, conforme apropriado e de acordo com as orientações da prática clínica local.

### Imunização

A segurança da imunização com vacinas vivas, após a terapia com avacopan, não foi estudada. As vacinas devem ser administradas preferencialmente antes do início do tratamento com avacopan ou durante a fase de repouso da doença.

### Angioedema

O angioedema já foi notificado em doentes que estavam a receber avacopan (ver secção 4.8).

Os doentes devem notificar o seu médico se desenvolverem algum sintoma, como, por exemplo, tumefação da face, dos lábios ou da língua, aperto da garganta ou dificuldade em respirar.

O avacopan tem de ser suspenso em casos de angioedema.

### Interação com indutores fortes de CYP3A4

O uso de indutores enzimáticos fortes de CYP3A4 (por exemplo, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenobarbital, fenitoína, rifampicina e hipericão) com avacopan deve ser evitado (ver secção 4.5).

Os doentes que se prevê necessitarem de uma administração prolongada destes medicamentos não devem ser tratados com avacopan.

Se não for possível evitar a coadministração a curto prazo num doente que já utiliza avacopan, o doente tem de ser monitorizado atentamente em caso de recorrência da atividade da doença.

### Cardiopatias

Doentes com GPA ou PAM estão em risco de cardiopatias como o enfarte do miocárdio, a insuficiência cardíaca e a vasculite cardíaca.

Foram notificados acontecimentos adversos graves de cardiopatias em doentes tratados com avacopan. Um regime de tratamento baseado na associação com ciclofosfamida seguida de azatioprina pode

comportar um risco acrescido de cardiopatias em comparação com um regime baseado na associação com rituximab.

### Malignidade

Os medicamentos imunomoduladores podem aumentar o risco de doenças malignas. Atualmente, os dados clínicos são limitados (ver secção 5.1).

### Conteúdo de hidroxiestearato de macroglicerol

Este medicamento contém hidroxiestearato de macroglicerol, o que poderá causar indisposição gástrica e diarreia.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O avacopan é um substrato de CYP3A4. A coadministração de indutores ou inibidores desta enzima pode afetar a farmacocinética do avacopan.

### Efeito dos indutores potentes de CYP3A4 sobre o avacopan

A coadministração do avacopan com a rifampicina, um indutor enzimático potente de CYP3A4, resultou numa diminuição da área sob a curva de concentração-tempo (AUC) e a concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) de avacopan em aproximadamente 93% e 79%, respetivamente. Uma vez que esta interação pode resultar na redução da eficácia do avacopan, o uso de indutores enzimáticos potentes de CYP3A4 (por exemplo, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenobarbital, fenitoína, rifampicina e hipericão) com avacopan deve ser evitado (ver secção 4.4). Os doentes que se prevê necessitarem de uma administração a longo prazo destes medicamentos não devem ser tratados com avacopan. Se não for possível evitar a coadministração a curto prazo num doente que já utiliza avacopan, o doente tem de ser monitorizado atentamente quanto a recorrência da atividade da doença.

### Efeito dos indutores moderados de CYP3A4 sobre o avacopan

Recomenda-se precaução ao prescrever indutores moderados de CYP3A4 (por exemplo, bosentano, efavirenz, etravirina e modafinil) como medicamentos concomitantes com o avacopan, e os benefícios e riscos do avacopan devem ser avaliados cuidadosamente.

### Efeito dos inibidores potentes de CYP3A4 sobre o avacopan

A coadministração do avacopan com o itraconazol, um potente inibidor enzimático de CYP3A4, resultou num aumento da AUC e da  $C_{max}$  de avacopan em aproximadamente 2,2 vezes e 1,9 vezes, respetivamente. Por conseguinte, os inibidores enzimáticos potentes de CYP3A4 (por exemplo, boceprevir, claritromicina, conivaptan, indinavir, itraconazol, cetoconazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina e voriconazol) devem ser utilizados com precaução nos doentes que estão a ser tratados com avacopan. Os doentes têm de ser monitorizados quanto ao potencial aumento dos efeitos indesejáveis devido ao aumento da exposição ao avacopan.

A toranja e o sumo de toranja podem aumentar a concentração de avacopan; por conseguinte, a toranja e o sumo de toranja devem ser evitados em doentes tratados com avacopan.

### Efeitos do avacopan sobre outros medicamentos

O avacopan é um inibidor fraco de CYP3A4 *in vivo* e pode aumentar as exposições plasmáticas de medicamentos concomitantes que são substratos de CYP3A4 com um índice terapêutico estreito (por exemplo, alfentanilo, ciclosporina, di-hidroergotamina, ergotamina, fentanilo, sirolímus e tacrolímus). Recomenda-se precaução quando estes medicamentos são utilizados com avacopan. Os doentes têm de

ser tratados em conformidade com o resumo das características dos respectivos medicamentos com um índice terapêutico estreito.

#### Efeito do hidroxiestearato de macroglicérol em substratos sensíveis de glicoproteína P (P-gp)

Um efeito clinicamente relevante do excipiente hidroxiestearato de macroglicérol em substratos sensíveis de P-gp com biodisponibilidade relativamente baixa (por exemplo, etexilato de dabigatran) não pode ser excluído. Recomenda-se precaução ao utilizar substratos P-gp de biodisponibilidade baixa em doentes que estão a ser tratados com avacopan.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres com potencial para engravidar/gravidez

Não existem dados sobre a utilização de avacopan em mulheres grávidas.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

O avacopan não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar e que não utilizam métodos contraceptivos.

##### Amamentação

Não foi medido avacopan no leite de animais em lactação; contudo, foi detetado avacopan no plasma de crias de animais lactentes sem efeitos aparentes da descendência (ver secção 5.3).

Não pode ser excluído qualquer risco para recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com avacopan tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

##### Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de avacopan na fertilidade humana. Os dados relativos a animais não indicaram qualquer compromisso da fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Tavneos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes são náuseas (23,5%), cefaleias (20,5%), número de leucócitos diminuído (18,7%), infeção das vias respiratórias superiores (14,5%), diarreia (15,1%), vômitos (15,1%) e nasofaringite (15,1%).

As reações adversas graves mais frequentes são anomalias da função hepática (5,4%) e pneumonia (4,8%).

##### Tabela de reações adversas

As reações adversas observadas no estudo principal de fase 3 da vasculite associada ao ANCA em doentes tratados com avacopan estão listadas na Tabela 1 por classe de sistemas de órgãos (CSO) e por frequência.

Estas frequências estão definidas como muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) e pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 1: Reações adversas**

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes (≥ 1/10)</b>	<b>Frequentes (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Pouco frequentes (≥ 1/1.000, &lt; 1/100)</b>
Infeções e infestações	Infeção das vias respiratórias superiores, Nasofaringite	Pneumonia, Rinite, Infeção do trato urinário, Sinusite, Bronquite, Gastroenterite, Infeção das vias respiratórias inferiores, Celulite, Herpes zóster, Gripe, Candidíase oral, Herpes oral, Otite média	
Doenças do sangue e do sistema linfático		Neutropenia	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia		
Doenças gastrointestinais	Náuseas, Diarreia, Vômitos	Dor abdominal alta	
Afeções hepatobiliares	Prova da função hepática aumentada*		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Angioedema
Exames complementares de diagnóstico	Número de leucócitos diminuído**	Creatinafosfoquinase no sangue aumentada	

\* Alanina aminotransferase aumentada, bilirrubinemia aumentada total, função hepática anormal, gamaglutamiltransferase aumentada, enzima hepática aumentada, transaminases aumentadas.

\*\* Inclui leucopenia.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Prova da função hepática aumentada*

No estudo principal de fase 3 com 330 doentes, 13,3% dos doentes do grupo do avacopan e 11,6% dos doentes do grupo da prednisona tiveram uma reação adversa de prova da função hepática (PFH) aumentada.

No grupo do avacopan, a PFH aumentada foi notificada no estudo de fase 3 e incluiu hepatite (1,2%), hepatite colestática (0,6%) (em que um doente notificou hepatite e hepatite colestática como diagnóstico), lesão traumática hepatocelular (0,6%) num doente diagnosticado com hepatite assintomática, citolise e colestase anictérica sem insuficiência hepatocelular.

No estudo principal de fase 3, os acontecimentos adversos de afeções hepatobiliares foram mais frequentes em indivíduos tratados com um regime baseado numa associação com ciclofosfamida seguida de azatioprina (10,2%) em comparação com os tratados com um regime baseado numa associação com rituximab (3,7%).



O medicamento em estudo foi interrompido ou suspenso permanentemente devido ao aumento da PFH em 5,4% dos doentes do grupo do avacopan e em 3,0 % dos doentes do grupo da prednisona. Foram notificadas reações adversas graves da PFH aumentada em 5,4 % dos doentes do grupo do avacopan e em 3,7% dos doentes do grupo da prednisona. Todos os acontecimentos hepáticos graves foram resolvidos com a suspensão do avacopan e/ou de outros medicamentos potencialmente com hepatotóxicos, incluindo o trimetoprim e o sulfametoxazol.

#### *Neutropenia*

No estudo principal de fase 3, foi notificada neutropenia em 4 doentes (2,4%) em cada grupo de tratamento.

Foi notificado um caso isolado de agranulocitose tanto no grupo da prednisona como no grupo do avacopan.

Observou-se que o doente do grupo do avacopan tinha neutropenia central numa biopsia de medula óssea, que se resolveu espontaneamente sem tratamento adicional.

#### *Creatinafosfoquinase aumentada*

No estudo principal de fase 3, 6 doentes (3,6%) do grupo do avacopan e 1 doente (0,6%) do grupo da prednisona tiveram reações adversas de creatinafosfoquinase (CPK) aumentada.

#### *Hipersensibilidade incluindo angioedema*

No estudo principal de fase 3, 2 doentes (1,2%) do grupo do avacopan tiveram uma reação adversa de angioedema. Um doente foi hospitalizado devido ao acontecimento. O avacopan foi interrompido e ambos os acontecimentos foram resolvidos sem sequelas. O avacopan foi reiniciado num doente e o angioedema não voltou a ocorrer.

#### *Doenças gastrointestinais*

No estudo principal de fase 3, foram observadas reações adversas de doenças gastrointestinais em 74,6% dos doentes tratados com avacopan e com um regime baseado numa associação com ciclofosfamida seguida de azatioprina em comparação com os tratados com um regime baseado numa associação com rituximab (53,3 %).

#### Populações especiais

##### *População pediátrica*

No total, foram estudados 3 adolescentes no estudo principal de fase 3, 1 no grupo da prednisona e 2 no grupo do avacopan. Não existem dados relativos a crianças com menos de 12 anos de idade (ver secção 5.1).

##### *Doentes idosos*

O perfil de segurança foi semelhante entre os doentes  $\geq 65$  anos de idade e os doentes adultos  $< 65$  anos de idade nos estudos clínicos.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

## 4.9 Sobredosagem

O avacopan foi estudado em indivíduos saudáveis com uma dose máxima total diária de 200 mg (administrada como 100 mg 2 vezes por dia durante 7 dias), sem evidência de toxicidade limitativa da dose. Em caso de sobredosagem, recomenda-se que o doente seja monitorizado para detetar quaisquer sinais ou sintomas de efeitos adversos, e devem ser prestados tratamento sintomático e cuidados de apoio adequados.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Inibidores do complemento, código ATC: L04AJ05

#### Mecanismo de ação

O avacopan é um antagonista seletivo do recetor do complemento humano 5a (C5aR1 ou CD88) e inibe competitivamente a interação entre o C5aR1 e a anafilatoxina C5a.

O bloqueio específico e seletivo de C5aR1 pelo avacopan reduz os efeitos pró-inflamatórios do C5a, que incluem ativação e migração de neutrófilos e aderência a sítios de inflamação de pequenos vasos sanguíneos, retração das células endoteliais vasculares e permeabilidade.

#### Efeitos farmacodinâmicos

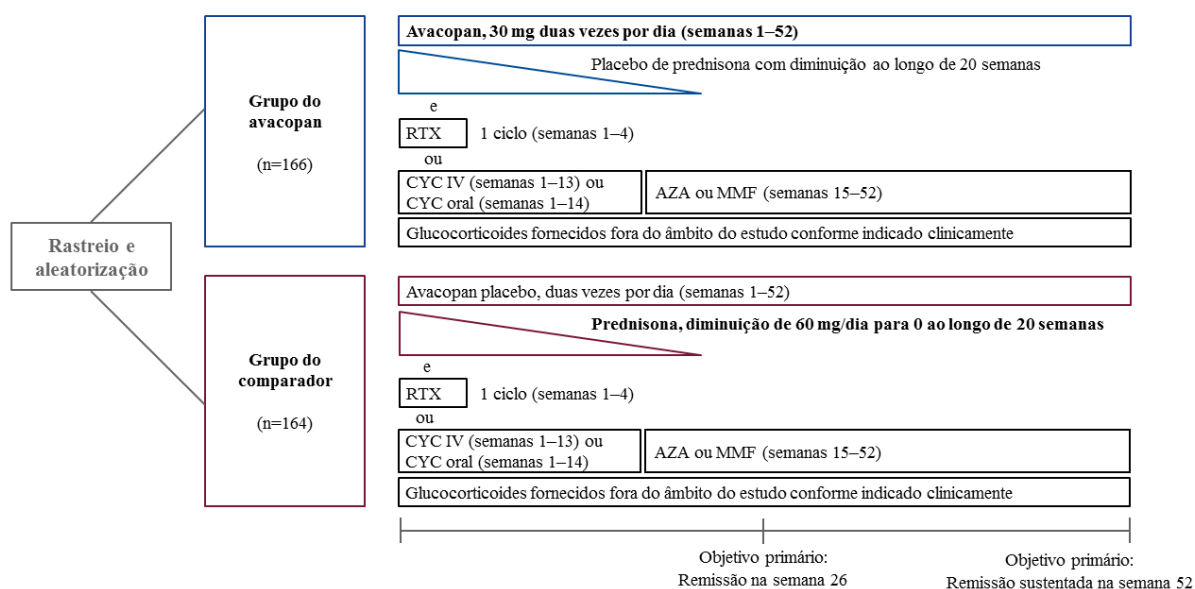
O avacopan bloqueia a desregulação de CD11b (integrina alfa M) induzida por C5a em neutrófilos retirados de humanos medicados com avacopan. O CD11b facilita a aderência dos neutrófilos às superfícies endoteliais vasculares, uma das etapas do processo da doença da vasculite.

#### Eficácia e segurança clínicas

Um total de 330 doentes com 13 anos ou mais com granulomatose com poliangeíte (GPA) (54,8%) ou poliangeíte microscópica (PAM) (45,2%) foram tratados, durante 52 semanas, no estudo principal de fase 3 ADVOCATE comparador ativo, aleatorizado, de dupla ocultação e dupla simulação e multicêntrico.

O desenho do estudo ADVOCATE é apresentado na Figura 1.

**Figura 1 Desenho do estudo ADVOCATE**



AZA = azatioprina; CYC = ciclofosfamida; IV = intravenosa; MMF = micofenolato de mofetil; RTX = rituximab

Os doentes foram aleatorizados numa proporção de 1:1 para um dos dois grupos:

- Grupo do avacopan (N=166): os doentes receberam 30 mg de avacopan 2 vezes por dia durante 52 semanas acrescido de um regime de diminuição com o placebo correspondente à prednisona durante 20 semanas.
- Grupo do comparador (N=164): os doentes receberam o placebo correspondente ao avacopan 2 vezes por dia durante 52 semanas acrescido de prednisona (diminuição de 60 mg/dia para 0 ao longo de 20 semanas).

Todos os doentes de ambos os grupos receberam regimes imunossupressores padrão de:

- rituximab à dose de 375 mg/m<sup>2</sup> para 4 doses intravenosas semanais ou
- ciclofosfamida intravenosa durante 13 semanas (15 mg/kg até 1,2 g cada 2 a 3 semanas) e, depois, a partir da semana 15, 1 mg/kg por dia de azatioprina oral com titulação até 2 mg/kg por dia (foi permitida a utilização de 2 g por dia de Micofenolato de mofetil em vez da azatioprina. Se o micofenolato de mofetil não fosse tolerado ou não estivesse disponível, poderia ser administrado micofenolato de sódio com revestimento entérico numa dose-alvo de 1.440 mg/dia) ou
- ciclofosfamida oral durante 14 semanas (2 mg/kg diários durante 14 semanas), seguida de azatioprina oral ou micofenolato de mofetil/sódio a partir da semana 15 (o mesmo regime de dosagem que para a ciclofosfamida intravenosa).

Para a primeira infusão de rituximab, foram administrados 100 mg de metilprednisolona, ou equivalente, antes de se iniciar a perfusão com rituximab. Foi permitida a pré-medicação com glucocorticóides para a segunda, terceira e quarta infusões de rituximab.

Foram permitidas reduções ou ajustes de doses de ciclofosfamida, azatioprina e micofenolato em conformidade com abordagens padrão para maximizar a segurança destes medicamentos.

Foi utilizado o seguinte calendário fornecido pelo estudo e relativo à diminuição do glucocorticoide (Tabela 2).

**Tabela 2: Calendário de diminuição do glucocorticoide – dose de prednisona (mg por dia)**

Dia do estudo	Avacopan	Comparador	
	Todos	≥ 55 kg	< 55 kg
1 a 7	0	60	45
8 a 14	0	45	45
15 a 21	0	30	30
22 a 42	0	25	25
43 a 56	0	20	20
57 a 70	0	15	15
71 a 98	0	10	10
99 a 140	0	5	5
≥ 141	0	0	0

Os glucocorticoides fornecidos fora do âmbito do estudo, exceto se estritamente necessário devido a uma condição que exigisse o uso dos glucocorticoides (como a insuficiência suprarrenal), teve de ser evitado o mais possível durante o estudo. Contudo, os doentes que sofreram um agravamento ou uma recaída da sua vasculite associada ao ANCA durante o estudo poderiam ser tratados com um ciclo limitado de glucocorticoides.

Os doentes foram estratificados no momento da aleatorização para obter equilíbrio entre os grupos de tratamento com base em 3 fatores:

- vasculite associada ao ANCA diagnosticada recentemente ou recidiva,
- vasculite associada ao ANCA, com proteinase 3 (PR3) positiva ou mieloperoxidase positiva (MPO),
- estar a fazer tratamento com rituximab intravenoso, ciclofosfamida intravenosa ou ciclofosfamida oral.

Os dois grupos de tratamento estavam bem equilibrados em relação às características iniciais em termos demográficos e de doença dos doentes (Tabela 3).

**Tabela 3: Características iniciais selecionadas no estudo principal de fase 3 ADVOCATE (população intenção de tratar)**

Características demográficas	Avacopan (N = 166)	Comparador (N = 164)
Idade no rastreio		
Média (DP), anos	61 (14,6)	61 (14,5)
Intervalo, anos	13-83	15-88
Estado da vasculite associada ao ANCA, n (%)		
Diagnosticada recentemente	115 (69,3)	114 (69,5)
Recidiva	51 (30,7)	50 (30,5)
Positivo para ANCA (anticorpo anticitoplásmico neutrófilo), n (%)		
PR3	72 (43,4)	70 (42,7)
MPO	94 (56,6)	94 (57,3)
Tipo de vasculite associada ao ANCA, n (%)		
Granulomatose com poliangeíte (GPA)	91 (54,8)	90 (54,9)
Poliangeíte microscópica (PAM)	75 (45,2)	74 (45,1)
Índice BVAS		
Média (DP)	16,3 (5,87)	16,2 (5,69)
TFGe		
Média (DP), ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	50,7 (30,96)	52,9 (32,67)

<b>Características demográficas</b>	<b>Avacopan (N = 166)</b>	<b>Comparador (N = 164)</b>
Antes do uso de glucocorticoide (durante o rastreio)		
n (%)	125 (75,3)	135 (82,3)
Média (DP), dose equivalente de prednisona (mg)	907 (1145,9)	978 (1157,5)

ANCA = anticorpo anticitoplasma de neutrófilos; BVAS = Índice de Atividade da Vasculite de Birmingham; MPO = mieloperoxidase; PR3 = proteinase-3, DP = desvio-padrão

O objetivo do estudo era determinar se o avacopan poderia proporcionar um tratamento eficaz aos doentes com vasculite associada ao ANCA, permitindo ao mesmo tempo a redução do uso de glucocorticoides sem comprometer a segurança ou a eficácia.

O objetivo principal era avaliar a eficácia dos regimes de tratamento descritos acima para induzir e manter a remissão em doentes com vasculite associada ao ANCA, com base nos dois objetivos primários seguintes:

- a proporção de doentes em remissão de doenças definidas como tendo alcançado um Índice de Atividade da Vasculite de Birmingham (BVAS) de 0 e não tendo tomado glucocorticoides para tratamento da vasculite associada ao ANCA nas 4 semanas anteriores à semana 26;
- a proporção de doentes em remissão sustentada definida como remissão na semana 26 sem recidiva à semana 52 e BVAS de 0 e não tendo tomado glucocorticoides para tratamento da vasculite associada ao ANCA nas 4 semanas anteriores à semana 52.

Os dois objetivos primários foram testados sequencialmente para não inferioridade e superioridade usando um procedimento de filtragem para preservar a taxa de erro tipo I a 0,05.

Os resultados deste estudo estão apresentados na Tabela 4.

**Tabela 4: Remissão na semana 26 e remissão sustentada na semana 52 no estudo principal de fase 3 ADVOCATE (população intenção de tratar)**

	<b>Avacopan N=166 n (%)</b>	<b>Comparador N=164 n (%)</b>	<b>Estimativa de diferença de tratamento em %<sup>a</sup></b>
<b>Remissão na semana 26</b>	120 (72,3)	115 (70,1)	3,4
IC de 95%	64,8, 78,9	62,5, 77,0	-6,0, 12,8
<b>Remissão sustentada na semana 52</b>	109 (65,7)	90 (54,9)	12,5
IC de 95%	57,9, 72,8	46,9, 62,6	2,6, 22,3

IC = intervalo de confiança

<sup>a</sup> Os IC de 95% bilaterais são calculados ajustando para os fatores de estratificação de aleatorização.

<sup>b</sup> Valor de p de superioridade = 0,013 (bilateral)

A eficácia observada foi consistente nos subgrupos pertinentes, ou seja, aqueles com a doença diagnosticada recentemente e com recidiva, positivo para ANCA com PR3 e MPO, GPA e PAM, e homens e mulheres. Os resultados da eficácia por tratamento de base são apresentados na Tabela 5.

**Tabela 5: Remissão na semana 26 e remissão sustentada na semana 52 no estudo principal de fase 3 ADVOCATE por tratamento de base (população intenção de tratar)**

	<b>Avacopan n/N (%)</b>	<b>Comparador n/N (%)</b>	<b>Diferença em %, IC de 95%<sup>a</sup></b>
<b>Remissão na semana 26</b>			
Doentes que receberam rituximab intravenoso	83/107 (77,6)	81/107 (75,7)	1,9 (-9,5, 13,2)
Doentes que receberam ciclofosfamida intravenosa ou oral	37/59 (62,7)	34/57 (59,6)	3,1 (-14,7, 20,8)

	Avacopan n/N (%)	Comparador n/N (%)	Diferença em %, IC de 95% <sup>a</sup>
<b>Remissão sustentada na semana 52</b>			
Doentes que receberam rituximab intravenoso	76/107 (71,0)	60/107 (56,1)	15,0 (2,2, 27,7)
Doentes que receberam ciclofosfamida intravenosa ou oral	33/59 (55,9)	30/57 (52,6)	3,3 (-14,8, 21,4)

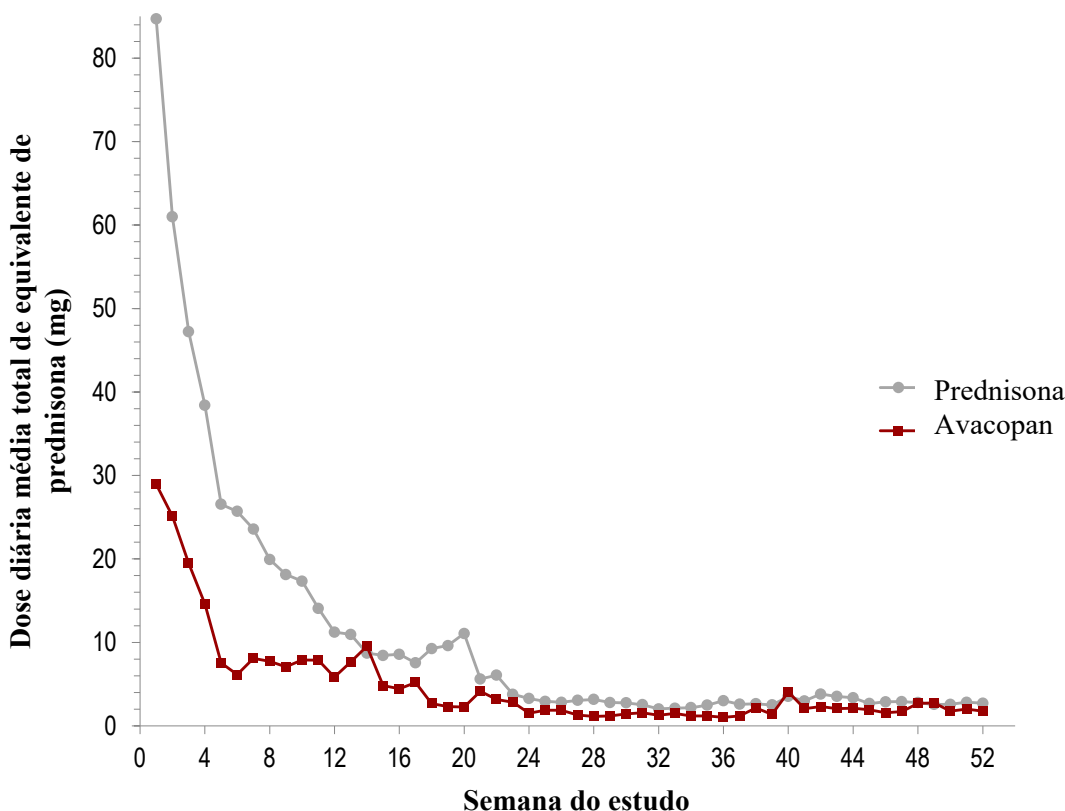
<sup>a</sup> Os intervalos de confiança (IC) de 95% bilaterais são calculados relativamente à diferença nas proporções (avacopan menos comparador) utilizando o método Wald.

### Toxicidade dos glucocorticoides

No estudo principal de fase 3 ADVOCATE, a dose média cumulativa total de prednisona, desde o primeiro dia até ao fim do tratamento, foi aproximadamente 2,3 vezes mais elevada no grupo do comparador em relação ao grupo do avacopan (3846,9 mg vs. 1675,5 mg, respetivamente).

Em relação ao valor de referência na semana 26, 86,1% dos doentes a tomar avacopan receberam glucocorticoides fornecidos fora do âmbito do estudo. No grupo do comparador, a maior parte da utilização de glucocorticoides deveu-se ao ciclo de prednisona definido por protocolo.

**Figura 2: Dose diária média total de glucocorticoide equivalente de prednisona por doente por semana de estudo no estudo ADVOCATE (população intenção de tratar)**



O Índice de Toxicidade dos Glucocorticoides (ITG) avalia a morbilidade relacionada com os glucocorticoides e inclui medições do índice de massa corporal, tolerância à glucose, lípidos, miopatia esteroide, toxicidade da pele, toxicidade neuropsiquiátrica e infeção. Um ITG mais elevado indica uma maior toxicidade dos glucocorticoides. O ITG inclui o Índice de Agravamento Acumulado (IAA), que regista a toxicidade acumulada ao longo do tempo, e o Índice de Melhoria Agregada (IMA), que regista a melhoria e o agravamento da toxicidade ao longo do tempo.

Os dois resultados do ITG (IAA e IMA) do grupo do avacopan em comparação com o grupo do comparador estão resumidos na Tabela 6. As medições do ITG eram efeitos finais secundários no estudo e não foram controlados quanto à multiplicidade.

**Tabela 6: Resultados do Índice de Toxicidade dos Glucocorticoides no estudo principal de fase 3 ADVOCATE (população intenção de tratar)**

	<b>Avacopan N = 166</b>	<b>Comparador N = 164</b>	<b>Diferença entre grupos, IC de 95%</b>
<b>Índice de Agravamento Acumulado (IAA)</b>			
Semana 13 (média dos mínimos quadrados)	25,7	36,6	-11,0 (-19,7, -2,2)
Semana 26 (média dos mínimos quadrados)	39,7	56,6	-16,8 (-25,6, -8,0)
<b>Índice de Melhoria Agregada (IMA)</b>			
Semana 13 (média dos mínimos quadrados)	9,9	23,2	-13,3 (-22,2, -4,4)
Semana 26 (média dos mínimos quadrados)	11,2	23,4	-12,1 (-21,1, -3,2)

### População pediátrica

No total, foram estudados 3 adolescentes no estudo principal de fase 3 ADVOCATE, 2 no grupo do avacopan e 1 no grupo do comparador. Um adolescente do grupo do avacopan descontinuou o tratamento devido ao agravamento da vasculite renal. O segundo doente adolescente que recebeu avacopan concluiu o tratamento, atingiu a remissão na semana 26 e na semana 52 a remissão mantinha-se sustentada.

O adolescente do grupo do comparador interrompeu o tratamento por não aderir à contraceção.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com avacopan em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da vasculite associada ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Quando administrado sem alimentos, a concentração máxima de plasma ( $C_{max}$ ) do avacopan ocorre num tempo mediano ( $t_{max}$ ) de aproximadamente 2 horas. O avacopan demonstrou um aumento proporcional aproximado da dose de exposição sistémica no intervalo de dose de 10 a 30 mg. A coadministração de 30 mg na formulação de cápsulas com uma refeição rica em gorduras e calorias aumenta a exposição plasmática (AUC) do avacopan em aproximadamente 72% e atrasa o  $t_{max}$  em aproximadamente 3 horas; contudo, a  $C_{max}$  não é afetada.

### Distribuição

A ligação reversível às proteínas plasmáticas (por exemplo, à albumina e à glicoproteína ácida  $\alpha 1$ ) do avacopan e do metabolito M1 é superior a 99,9%. O volume aparente de distribuição é elevado ( $V_z/F$  3.000 – 11.000 l), indicando uma ampla distribuição de tecido na substância ativa.

### Biotransformação

O avacopan é eliminado principalmente através do metabolismo de fase I. Após a administração oral de avacopan radiomarcado, a maior parte dos materiais relacionados com a substância ativa foi recuperada nas fezes sob a forma de metabolitos de fase I. Um dos principais metabolitos (M1) em circulação, um produto mono-hidroxilado de avacopan, estava presente em ~12% do total de materiais

relacionados com a substância ativa no plasma. Este metabolito constitui 30 a 50% da exposição principal e tem aproximadamente a mesma atividade que o avacopan no C5aR1. O citocromo P450 (CYP) 3A4 é a principal enzima responsável pela depuração do avacopan e pela formação e depuração do metabolito M1.

O avacopan é um inibidor fraco de CYP3A4 e CYP2C9 conforme indicado por um aumento ligeiro na AUC das substâncias ativas midazolam (1,81 vezes) e celecoxib (1,15 vezes), respetivamente.

*In vitro*, o avacopan não é inibidor nem indutor de outras enzimas CYP.

O avacopan revelou uma inibição de fraca a negligenciável dos transportadores comuns *in vitro*. Por conseguinte, as interações clinicamente relevantes são improváveis quando o avacopan é coadministrado com substâncias que são substratos ou inibidores destes transportadores.

### Eliminação

Com base na análise farmacocinética da população, a depuração corporal total aparente (CL/F) do avacopan é de 16,3 l/h (IC de 95%: 13,1 – 21,1 l/h). A meia-vida terminal mediana de eliminação é de 510 horas (21 dias) com base na análise farmacocinética da população. Quando o avacopan é interrompido após ter sido atingido o estado estacionário, espera-se que a concentração plasmática residual do avacopan diminua para ~20%, < 10% e < 5% da concentração máxima em estado estacionário aproximadamente 4 semanas, 7 semanas e 10 semanas após a última dose, respetivamente.

Após a administração oral do avacopan radiomarcado, cerca de 77% e 10% da radioatividade foi recuperada nas fezes e na urina, respetivamente, e 7% e < 0,1% da dose radioativa foi recuperada como avacopan inalterado nas fezes e na urina, respetivamente. Estes resultados sugerem que a principal via de depuração do avacopan é o metabolismo, seguido da excreção biliar dos metabolitos em fezes, e que a excreção direta de avacopan na urina ou nas fezes através da bÍlis é negligenciável.

### Populações especiais

#### *Idosos*

A análise farmacocinética da população não revelou qualquer efeito significativo da idade (entre adultos) sobre a exposição plasmática do avacopan; no entanto, existiam poucos dados farmacocinéticos em doentes com mais de 75 anos de idade nos estudos clÍnicos. Não é necessário ajuste de dose em doentes idosos (ver secção 4.2).

#### *Compromisso hepático*

As propriedades farmacocinéticas do avacopan foram examinadas em 16 indivíduos com compromisso hepático ligeiro (classe A de Child-Pugh) ou moderado (classe B de Child-Pugh). Em comparação com os controlos normais, não foram observadas diferenças farmacologicamente relevantes na exposição (rácios médios de  $C_{max}$  e AUC  $\leq 1.3$ ) do avacopan ou do seu principal metabolito M1; por conseguinte, não é necessário ajustar a dose (ver secção 4.2).

O avacopan não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh) (ver secção 4.2).

#### *Compromisso renal*

Com base na análise farmacocinética da população, a exposição plasmática do avacopan é semelhante entre doentes com compromisso renal e indivíduos saudáveis. Por isso, não é necessário ajuste da dose com base na função renal (ver secção 4.2).



O avacopan não foi estudado em doentes com vasculite associada ao anticorpo anticítosplasma de neutrófilos (ANCA) com uma TFG inferior a 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, que estão em diálise, necessitam de diálise ou plasmaferese.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e carcinogenicidade.

#### Fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial

O avacopan não produziu efeitos no desempenho reprodutivo masculino ou feminino (fertilidade) ou no desenvolvimento inicial em hámsteres em doses orais equivalentes até 6,8 vezes a AUC clínica.

#### Desenvolvimento embrio-fetal

O avacopan não foi teratogénico quando administrado por via oral a hámsteres e coelhos. Nos hámsteres, observou-se um aumento da incidência de alterações do esqueleto (costela supranumerária toracolombar curta) na exposição equivalente a 5,3 vezes a AUC clínica. Em coelhos, o avacopan causou toxicidade materna (sinais clínicos adversos e abortos), mas nenhuma toxicidade fetal com 0,6 vezes a AUC clínica.

#### Desenvolvimento pré e pós-natal

O avacopan não resultou em efeitos adversos na descendência feminina quando administrado em hámsteres em exposições até 6,3 vezes a AUC clínica durante a gestação e durante a lactação até ao desmame. Nos machos, houve um ligeiro atraso na separação do prepúcio a 3,7 vezes a AUC clínica. Este resultado isolado foi considerado de baixa significância toxicológica e não estava associado a qualquer deficiência do desempenho reprodutivo.

A análise dos níveis plasmáticos de avacopan nas progenitoras lactantes e dos níveis plasmáticos nas crias amamentadas revelou a presença de avacopan, sugerindo que o avacopan é provavelmente segregado no leite dos hámsteres em lactação.

#### Carcinogenicidade

O potencial carcinogénico do avacopan foi avaliado num estudo de 2 anos, tanto em ratos como em hámsteres.

Em ratos machos, notou-se um ligeiro aumento da incidência de adenoma da tiroide de célula C em ratos tratados com avacopan; este aumento não foi estatisticamente significativo e a incidência estava dentro do intervalo de controlo histórico. O avacopan não foi cancerígeno nos hámsteres, a espécie farmacologicamente relevante.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Conteúdo da cápsula

Hidroxiestearato de macroglicérol  
Macrogol (4000)

### Invólucro da cápsula

Gelatina

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Dióxido de titânio (E171)

Polissorbato 80

### Tinta de impressão

Óxido de ferro negro (E172)

Goma laca

Hidróxido de potássio

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Conservar no frasco de origem para proteger da luz.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com fecho resistente à abertura por crianças e selo de indução.

Embalagens de 30 ou 180 cápsulas ou embalagens múltiplas de 540 cápsulas (3 embalagens de 180).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

**Não existem requisitos especiais.**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France

100–101 Terrasse Boieldieu

Tour Franklin La Défense 8

92042 Paris la Défense Cedex

França

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/21/1605/001

EU/1/21/1605/002

EU/1/21/1605/003

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 11 de janeiro de 2022

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM EXTERIOR – 30 E 180 CÁPSULAS EMBALAGENS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tavneos 10 mg cápsulas  
avacopan

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 10 mg de avacopan.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém hidroxiestearato de macroglicerol  
Ver folheto informativo para informações adicionais.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

180 cápsulas.  
30 cápsulas.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

As cápsulas têm de ser engolidas inteiras e tomadas com a refeição.  
Não esmague, mastigue ou abra.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

‘Código QR a ser incluído’ + [www.tavneos-patient.eu](http://www.tavneos-patient.eu)

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frasco de origem para proteger da luz.



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Tavneos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERIOR**

**RÓTULO INTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM BLUE BOX)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tavneos 10 mg cápsulas  
avacopan

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 10 mg de avacopan.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém hidroxistearato de macroglicerol  
Ver folheto informativo para informações adicionais.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

180 cápsulas.  
Componente de embalagem múltipla. Não pode ser vendido em separado.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

As cápsulas têm de ser engolidas inteiras e tomadas com a refeição.  
Não esmague, mastigue ou abra.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/21/1605/003 – 540 cápsulas (3 embalagens de 180)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Tavneos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO EXTERIOR**

**RÓTULO EXTERIOR (EMBALAGEM MÚLTIPLA) 540 (3 EMBALAGENS DE 180)  
CÁPSULAS (COM BLUE BOX)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tavneos 10 mg cápsulas  
avacopan

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 10 mg de avacopan.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém hidroxistearato de macroglicérol  
Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsulas.  
Embalagem múltipla: 540 (3 embalagens de 180) cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

As cápsulas têm de ser engolidas inteiras e tomadas com a refeição.  
Não esmague, mastigue ou abra.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

‘Código QR a ser incluído’ + [www.tavneos-patient.eu](http://www.tavneos-patient.eu)

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/21/1605/003 – 540 cápsulas (3 embalagens de 180)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Tavneos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tavneos 10 mg cápsulas  
avacopan

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 10 mg de avacopan.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém hidroxistearato de macroglicérol.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

180 cápsulas.  
30 cápsulas.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

As cápsulas têm de ser engolidas inteiras e tomadas com a refeição.  
Não esmague, mastigue ou abra.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**



## Folheto informativo: Informação para o doente

### Tavneos 10 mg cápsulas avacopan

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico ou farmacêutico. fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Tavneos e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Tavneos
3. Como tomar Tavneos
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Tavneos
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Tavneos e para que é utilizado**

##### **O que é Tavneos?**

Tavneos contém a substância ativa avacopan, que se liga a uma proteína específico do corpo chamada recetor do complemento 5a.

##### **Para que é utilizado Tavneos?**

Tavneos é utilizado para tratar adultos com uma doença que se agrava gradualmente causada pela inflamação dos pequenos vasos sanguíneos chamada granulomatose com poliangeíte (GPA) e poliangeíte microscópica (PAM):

- **A granulomatose com poliangeíte** atinge principalmente pequenos vasos sanguíneos e tecidos nos rins, pulmão, garganta, nariz e seios nasais, mas também outros órgãos. Os doentes apresentam pequenos nódulos (granulomas) nos vasos sanguíneos e em torno destes, que são formados por danos nos tecidos causados pela inflamação.
- **A poliangeíte microscópica** atinge os vasos sanguíneos mais pequenos. Afeta os rins com frequência, mas pode também afetar outros órgãos.

O recetor do complemento 5a tem um papel essencial na estimulação da inflamação. Este medicamento liga-se a este recetor e impede-o de funcionar, reduzindo assim a inflamação dos vasos sanguíneos observada nestas doenças.

Tavneos pode ser utilizado juntamente com outros tratamentos prescritos pelo seu médico.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Tavneos

### Não tome Tavneos

- se tem alergia ao avacopan ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Tavneos e durante o tratamento se teve ou tem:

- uma doença do fígado, como o aumento dos níveis de bilirrubina total, a substância de decomposição amarela do pigmento sanguíneo, ou das enzimas do fígado, como as transaminases;
- uma infeção, hematomas e hemorragias inesperados (estes dois são sinais comuns de insuficiência da medula óssea);
- hepatite B, hepatite C, infeções pelo VIH ou tuberculose;
- uma doença do coração, como ataque cardíaco, insuficiência cardíaca, inflamação dos vasos sanguíneos do coração;
- um cancro.

Tavneos não é recomendado em doentes com

- uma doença do fígado ativa ou
- uma infeção grave ativa.

O seu médico realizará análises de sangue antes e durante o tratamento, quando necessário, para verificar:

- eventuais problemas com o fígado (através da medição das enzimas hepáticas e da bilirrubina total no sangue),
- o seu risco de contrair infeções (através da medição da contagem de glóbulos brancos).

O seu médico decidirá interromper temporariamente ou suspender permanentemente o tratamento.

O seu médico irá monitorizá-lo também quanto a sinais e sintomas de uma infeção chamada *Neisseria meningitidis*. Tal é recomendado para doentes adultos com GPA ou PAM.

Recomenda-se que faça tratamento para prevenir a infeção pulmonar da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* durante o tratamento com Tavneos.

Recomenda-se a administração de vacinas antes do tratamento com Tavneos ou quando não houver doença ativa (granulomatose com poliangeíte ou poliangeíte microscópica).

Durante o tratamento com Tavneos, foi notificado um inchaço grave e frequentemente doloroso sob a pele, principalmente no rosto. Se isto afetar a garganta, pode dificultar a respiração. Pare o tratamento e consulte um médico urgentemente se ocorrer inchaço do rosto, dos lábios, da língua ou da garganta ou dificuldades respiratórias.

### Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças com menos de 18 anos, pois não há evidências suficientes para se saber se este medicamento é seguro e eficaz neste grupo etário.

### Outros medicamentos e Tavneos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou puder vir a tomar outros medicamentos.

É importante informar o seu médico, especialmente se tomar algum dos seguintes medicamentos:

- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína: medicamentos para tratar a epilepsia e outras doenças

- enzalutamida, mitotano: medicamentos para o tratamento de cancro
- rifampicina: um medicamento para tratar a tuberculose e outras infeções
- hipericão (erva de São João): um medicamento à base de plantas usado no tratamento de depressão ligeira

Se não for possível evitar a utilização de curta duração de algum destes medicamentos durante o tratamento com Tavneos, o seu médico pode verificar regularmente o seu estado de saúde para ver como Tavneos está a funcionar.

O Tavneos pode afetar ou ser afetado pelos seguintes medicamentos:

- alfentanilo: um analgésico utilizado durante uma operação com anestesia
- boceprevir, telaprevir: medicamentos para tratar a hepatite C
- bosentano: um medicamento para tratar a tensão arterial elevada nos pulmões e feridas nos dedos das mãos e dos pés chamadas esclerodermia
- claritromicina, telitromicina: medicamentos antibióticos para tratar infeções bacterianas
- conivaptan: um medicamento para tratar níveis baixos de sódio no sangue
- ciclosporina: um medicamento para suprimir o sistema imunitário e evitar rejeição de transplante, tratar doenças de pele graves e inflamação grave dos olhos ou das articulações
- dabigatran: um medicamento que inibe a coagulação do sangue
- di-hidroergotamina, ergotamina: medicamentos para tratar enxaquecas
- fentanilo: um analgésico potente
- indinavir, efavirenz, etravirina, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir: medicamentos para tratar infeções pelo VIH
- itraconazol, posaconazol, voriconazol: medicamentos para o tratamento de infeções fúngicas
- cetoconazol: um medicamento para tratar os sintomas causados pela produção excessiva de cortisol pelo organismo (síndrome de Cushing)
- mibefradil: um medicamento para tratar o ritmo cardíaco irregular e a tensão arterial elevada
- modafinil: um medicamento para tratar uma tendência extrema para adormecer
- nefazodona: medicamentos para tratar a depressão
- sirolímus, tacrolímus: medicamentos para suprimir o sistema imunitário e evitar rejeição de transplante.

### **Tavneos com alimentos e bebidas**

Evite a toranja e o sumo de toranja durante o tratamento com Tavneos, uma vez que estes podem influenciar o efeito do medicamento.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

- **Gravidez**  
Este medicamento não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar ou que não estejam a fazer contraceção.
- **Amamentação**  
Não se sabe se o avacopan passa para o leite materno. Não se pode excluir um risco para o bebé. O seu médico irá ajudar a decidir se deve parar o tratamento com Tavneos ou parar de amamentar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

É considerado improvável que Tavneos afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### **Tavneos contém hidroxistearato de macroglicérol**

Tal poderá causar indisposição gástrica e diarreia.

### 3. Como tomar Tavneos

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de **3 cápsulas de manhã e 3 cápsulas à noite**.

#### Modo de administração

Engula as suas cápsulas inteiras com um copo de água. **Não** esmague, mastigue ou abra as cápsulas. Tome as cápsulas com uma refeição, 3 cápsulas de manhã e 3 cápsulas à noite.

#### Se tomar mais Tavneos do que deveria

Fale com o seu médico imediatamente.

#### Caso se tenha esquecido de tomar Tavneos

Se ainda **faltam mais de 3 horas** para a sua próxima dose prevista, tome a dose em falta o mais cedo possível e depois tome a dose seguinte no momento certo.

Se faltam **menos de 3 horas** para a sua próxima dose, não tome a dose em falta. Tome apenas a próxima dose à hora habitual.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

#### Se parar de tomar Tavneos

Se ocorrer inchaço do rosto, dos lábios, da língua ou da garganta ou dificuldades respiratórias, pare o tratamento e consulte de imediato um médico. Noutras situações, não pare de tomar este medicamento sem falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

#### Contacte imediatamente o seu médico se ocorrerem os seguintes efeitos indesejáveis graves:

##### Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- análise ao sangue que revela um aumento dos níveis de
  - enzimas hepáticas (um sinal de problemas de fígado)
  - bilirrubina: uma substância amarela de decomposição do pigmento sanguíneo.

##### Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- inflamação do pulmão (os sintomas podem ser pieira, dificuldade em respirar ou dores no peito).

##### Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- reação alérgica grave que causa inchaço sob a pele, principalmente no rosto, e que pode causar dificuldades respiratórias (angioedema).

## **Podem ocorrer outros efeitos indesejáveis com as seguintes frequências:**

### **Muito frequentes**

- infecção das vias respiratórias superiores
- garganta e nariz doridos e inflamados
- dor de cabeça
- má-disposição (náuseas)
- diarreia
- vômitos
- número de leucócitos diminuído nas análises de sangue.

### **Frequentes**

- inflamação do revestimento interno do nariz, o que provoca espirros, comichão, corrimento e obstrução nasal
- infecções urinárias
- inflamação dos seios nasais ou dos tubos bronquiais
- inflamação do estômago e do revestimento intestinal
- infecção das vias respiratórias inferiores
- celulite
- zona
- gripe
- candidíase ou herpes na boca
- infecção do ouvido médio
- redução do número de glóbulos brancos chamados neutrófilos (os sintomas podem ser infecções, febre ou dor ao engolir)
- dor abdominal superior
- aumento do nível de enzima creatinafosfoquinase no sangue (os sintomas podem ser dores no peito, confusão, dores musculares, fraqueza súbita ou entorpecimento do corpo).

## **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Tavneos**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior ou no frasco, após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar no frasco de origem para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Tavneos**

- A substância ativa é o avacopan.  
Cada cápsula contém 10 mg de avacopan.

- Os outros componentes são:
  - hidroxistearato de macroglicerol
  - macrogol (4000)
  - gelatina
  - polissorbato 80
  - óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro negro (E172)
  - dióxido de titânio (E171).
  - goma laca
  - hidróxido de potássio.

### **Qual o aspeto de Tavneos e conteúdo da embalagem**

As cápsulas de Tavneos têm um corpo amarelo e cabeça de cor laranja claro com “CCX168” em tinta preta.

As cápsulas têm 22 mm de comprimento e 8 mm de diâmetro.

As cápsulas estão disponíveis em garrafas de plástico com um fecho resistente à abertura por crianças.

Tavneos está disponível em:

- embalagens contendo 30 cápsulas ou
- embalagens contendo 180 cápsulas ou
- embalagens múltiplas contendo 540 cápsulas (3 embalagens individuais de 180 cápsulas).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Também está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no seguinte endereço: <http://www.tavneos-patient.eu>.