ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tavneos 10 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 10 mg de avacopan.

Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 245 mg de hidroxiestearato de macrogolglicerol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Cápsulas con cuerpo amarillo y una tapa de color naranja claro con “CCX168” escrito en tinta negra. Una cápsula tiene una longitud de 22 mm y un diámetro de 8 mm (tamaño 0).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tavneos, en combinación con una pauta de rituximab o ciclofosfamida, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con granulomatosis con poliangeítis (GPA) opoliangeítis microscópica (PAM) graves y activas (ver sección 4.2).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de GPA o PAM.

Posología

La dosis recomendada es de 30 mg de Tavneos (3 cápsulas duras de 10 mg cada una) por vía oral dos veces al día, por la mañana y por la noche, con las comidas.

Tavneos se debe administrar en combinación con un tratamiento de rituximab o ciclofosfamida del siguiente modo:

- rituximab en dosis intravenosas durante 4 semanas o,
- ciclofosfamida por vía intravenosa u oral durante 13 o 14 semanas, seguida de azatioprina o micofenolato de mofetilopor vía oral y,
- glucocorticoides según indicación clínica.

Para obtener más detalles sobre las dosis, glucocorticoides concomitantes y datos sobre la eficacia y seguridad de las combinaciones, consulte las secciones 4.8 y 5.1.

Los datos del estudio clínico se limitan a 52 semanas de exposición seguidas de 8 semanas de observación.

Dosis olvidadas

Si un paciente olvida tomar una dosis, la dosis olvidada se debe tomar lo antes posible, a menos que se esté dentro de las tres horas anteriores a la siguiente dosis programada. Si está dentro de esas tres horas, no se debe tomar la dosis olvidada.

Administración de dosis

El tratamiento debe ser reevaluado e interrumpir temporalmente si:
- la alanina aminotransferasa (ALT) o la aspartato aminotransferasa (AST) es más de 3 veces el límite superior normal (LSN).

El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si:
- ALT o AST > 5 ×LSN,
- un paciente desarrolla leucopenia (recuento de leucocitos < 2 × 109/l) o neutropenia (neutrófilos < 1 × 109/l) o linfopenia (linfocitos < 0,2 × 109/l),
- un paciente tiene una infección activa y grave (es decir, requiere hospitalización u hospitalización prolongada).

El tratamiento se puede reanudar:
- tras la normalización de valores y en base a una evaluación de riesgo/beneficio individual.

Si se reanuda el tratamiento, se debe supervisar estrechamente las transaminasas hepáticas y la bilirrubina total.

Se debe considerar la interrupción definitiva del tratamiento si:
- ALT o AST > 8 × LSN,
- ALT o AST > 5 × LSN durante más de 2 semanas,
- ALT o AST > 3 × LSN y bilirrubina total > 2 × LSN o índice internacional normalizado (INR)> 1,5,
- ALT o AST > 3 × LSN con aparición de fatiga, náuseas, vómitos, dolor o sensibilidad en el cuadrante superior derecho, fiebre, erupción cutánea y/o eosinofilia (> 5 %),
- se ha establecido una asociación entre avacopan y disfunción hepática.

<u>Poblaciones especiales</u>

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Deterioro hepático

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro hepático leve o moderado (ver sección 5.2).

No se ha estudiado avacopan en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) y, por lo tanto, no se recomienda su uso en estas poblaciones de pacientes.

Deterioro renal

No es necesario ajustar la dosis en base a la función renal (ver sección 5.2).

No se ha estudiado avacopan en pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inferior a 15 ml/min/1,73 m² que estén con diálisis, necesiten diálisis o recambio plasmático.

Enfermedad grave que se manifiesta como hemorragia alveolar

Avacopan no se ha estudiado en pacientes con enfermedad grave manifestada como hemorragia alveolar.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de avacopan en adolescentes (de 12 a 17 años). Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica. Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de avacopan en niños menores de 12 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

Las cápsulas duras se deben tomar con alimentos y tragar enteras con agua y no se deben triturar, masticar ni abrir.

Se debe evitar el pomelo y el zumo de pomelo en pacientes tratados con avacopan (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hepatotoxicidad

Se han observado reacciones adversas graves de transaminasas hepáticas elevadas con bilirrubina total elevada en pacientes que recibieron avacopan en combinación con ciclofosfamida (seguida de azatioprina o micofenolato) o rituximab, y trimetoprim y sulfametoxazol. En el contexto posterior a la comercialización, se han notificado lesión hepática inducidas por fármacos y el síndrome de los conductos biliares evanescentes, incluidos casos con consecuencias fatales (ver sección 4.8).

Se debe evitar avacopan en pacientes con síntomas de enfermedad hepática, tales como niveles elevados de AST, ALT, fosfatasa alcalina (ALP) o bilirrubina total> 3 veces el LSN.

Se deben obtener las transaminasas hepáticas y la bilirrubina total antes de iniciar el tratamiento.

Se deben supervisar los pacientes con respecto a las transaminasas hepáticas y la bilirrubina total según esté clínicamente indicado y como parte del seguimiento habitual de la afección subyacente del paciente (ver sección 4.2).

Sangre y sistema inmunológico

Se debe obtener el recuento de leucocitos (WBC, por sus siglas en inglés) antes de iniciar el tratamiento y supervisar a los pacientes según esté clínicamente indicado y como parte del seguimiento habitual de la afección subyacente del paciente (ver sección 4.2).

No se debe iniciar el tratamiento con avacopan si el recuento de leucocitos es $< 3{,}5 \times 10^9$/l, o si el recuento de neutrófilos es $< 1{,}5 \times 10^9$/l o el recuento de linfocitos es $< 0{,}5 \times 10^9$/l.

Se debe indicar a los pacientes que reciben avacopan que informen de inmediato de cualquier evidencia de infección, hematomas inesperados, sangrado o cualquier otra manifestación de insuficiencia de la médula ósea.

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves en pacientes que recibieron agentes combinados para el tratamiento de GPA o PAM, incluido avacopan en combinación con rituximab o ciclofosfamida (ver sección 4.8).

Se debe evaluar a los pacientes sobre cualquier infección grave.

No se ha estudiado avacopan en pacientes con hepatitis B, hepatitis C o infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los pacientes deben notificar a su médico, antes y durante el tratamiento, si han sido diagnosticados de tuberculosis, hepatitis B, hepatitis C o infección por VIH.

Se debe tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes de tuberculosis, hepatitis B, hepatitis C o infección por VIH.

Avacopan no disminuye la formación del complejo de ataque de membrana (C5b-9) ni del complejo terminal del complemento (TCC). No se han identificado casos de *Neisseria meningitidis* enel programa clínico de avacopan. Supervisar a los pacientes tratados por vasculitis asociada a ANCA de acuerdo con la práctica estándar para detectar signos y síntomas clínicos de infecciones por *Neisseria*.

Profilaxis frente a neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

Se recomienda la profilaxis frente a la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* para pacientes adultos con GPA o PAM durante el tratamiento con avacopan, según las guías de práctica clínica locales.

Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas vivas después del tratamiento con avacopan.
Administrar las vacunas preferiblemente antes de iniciar el tratamiento con avacopan o durante la fase de reposo de la enfermedad.

Angioedema

Se han notificado casos de angioedema en pacientes que recibieron avacopan (ver sección 4.8).

Los pacientes deben notificar a su médico si desarrollan algún síntoma como hinchazón de la cara, labios o lengua, sensación de opresión en la garganta o dificultad para respirar.

Se debe suspender la administración de avacopan en casos de angioedema.

Interacción con inductores potentes de CYP3A4

Se debe evitar el uso de inductores potentes de la enzima CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenobarbital, fenitoína, rifampicina y hierba de San Juan) con avacopan (ver sección 4.5).
No se deben tratar con avacopan los pacientes en los que se prevea que requieran la administración a largo plazo de estos medicamentos.
Si no se puede evitar la coadministración a corto plazo en un paciente que ya está usando avacopan, se debe supervisar estrechamente al paciente para detectar la reaparición de la actividad de la enfermedad.

Trastornos cardíacos

Los pacientes con GPA o PAM tienen riesgo de padecer trastornos cardíacos tales como infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y vasculitis cardíaca.

Se han informado acontecimientos adversos graves (AAG) de trastornos cardíacos en pacientes tratados con avacopan. Una pauta de tratamiento basada en la combinación con ciclofosfamida seguida de azatioprina puede conllevar un mayor riesgo de trastornos cardíacos en comparación con una pauta basada en la combinación con rituximab.

Neoplasia

Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias. Actualmente, los datos clínicos son limitados (ver sección 5.1).

Contenido de hidroxiestearato de macrogolglicerol

Este medicamento contiene hidroxiestearato de macrogolglicerol, el cual puede causar malestar estomacal y diarrea.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Avacopan es un sustrato de CYP3A4. La coadministración de inductores o inhibidores de esta enzima puede afectar la farmacocinética de avacopan.

Efecto de los inductores potentes de CYP3A4 sobre avacopan

La coadministración de avacopan con rifampicina, un potente inductor de la enzima CYP3A4, dio como resultado una disminución en el área bajo la curva de concentraciones de tiempo (AUC) y la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) de avacopan en aproximadamente un 93 % y 79 %, respectivamente. Dado que esta interacción puede dar como resultado la pérdida de eficacia de avacopan, debe evitarse el uso de inductores potentes de la enzima CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenobarbital, fenitoína, rifampicina y hierba de San Juan) con avacopan (ver sección 4.4). Los pacientes en los que se prevea que requieran la administración a largo plazo de estos medicamentos no se deben tratar con avacopan. Si no se puede evitar la coadministración a corto plazo en un paciente que ya está usando avacopan, se debe supervisar estrechamente al paciente para detectar cualquier reaparición de la actividad de la enfermedad.

Efecto de inductores moderados de CYP3A4 sobre avacopan

Se debe tener precaución cuando se prescriban inductores moderados de CYP3A4 (p. ej., bosentan, efavirenz, etravirina y modafinilo) como medicamentos concomitantes con avacopan, y evaluar cuidadosamente los beneficios/ riesgos de avacopan.

Efecto de inhibidores potentes de CYP3A4 sobre avacopan

La coadministración de avacopan con itraconazol, un potente inhibidor de la enzima CYP3A4, dio como resultado un aumento en AUC y $C_{máx}$ de avacopan en aproximadamente 2,2 veces y 1,9 veces, respectivamente. Por lo tanto, los inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 (p. ej., boceprevir, claritromicina, conivaptán, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina y voriconazol) se deben usar con precaución en pacientes que están en tratamiento con avacopan. Se debe supervisar a los pacientes para detectar un posible aumento de los efectos secundarios debido al aumento de la exposición a avacopan.

El pomelo y el zumo de pomelo pueden aumentar la concentración de avacopan; por lo tanto, se debe evitar el pomelo y el zumo de pomelo en pacientes tratados con avacopan.

Efecto de avacopan sobre otros medicamentos

Avacopan es un inhibidor débil de CYP3A4 *in vivo* y puede aumentar las exposiciones plasmáticas de medicamentos concomitantes que son sustratos de CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (por

ejemplo, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, sirolimus y tacrolimus). Se debe tener precaución cuando se utilicen estos medicamentos con avacopan. Se debe tratar a los pacientes de acuerdo con la ficha técnica o resumen de las características del producto de los respectivos medicamentos con un estrecho margen terapéutico.

Efecto del hidroxiestearato de macrogolglicerol sobre sustratos sensibles de glicoproteína P (P-gp).

No se puede excluir un efecto clínicamente relevante del excipiente hidroxiestearato de macrogolglicerol sobre sustratos sensibles de la P-gp con biodisponibilidad relativamente baja (p. ej., dabigatrán etexilato). Tenga precaución al usar sustratos de P-gp de baja biodisponibilidad en pacientes que están en tratamiento con avacopan.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Embarazo

No existen datos sobre el uso de avacopan en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar avacopan durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

No se ha medido avacopan en la leche de animales lactantes; sin embargo, se ha detectado avacopan en el plasma de la descendencia de animales lactantes sin efectos aparentes en la descendencia (ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con avacopan tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de avacopan sobre la fertilidad en seres humanos. Los datos en animales no mostraron ningún problema de fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Tavneos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas (23,5 %), cefalea (20,5 %), recuento de leucocitos disminuido (18,7%), infección del tracto respiratorio superior (14,5 %), diarrea (15,1 %), vómitos (15,1 %) y nasofaringitis (15,1 %).
Las reacciones adversas graves más frecuentes son anomalías de la función hepática (5,4%) y neumonía (4,8%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en el estudio pivotal de fase 3 de vasculitis asociada a ANCA y en el contexto posterior a la comercialización en pacientes tratados con avacopan se enumeran en la Tabla 1 por clasificación por órganos y sistemas (SOC) y por frecuencia.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	**Muy frecuentes (≥ 1/10)**	**Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)**	**Poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100)**	**Frecuencia no conocida**
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis	Neumonía, rinitis, infección del tracto urinario, sinusitis, bronquitis, gastroenteritis, infección del tracto respiratorio inferior, celulitis, herpes zoster, gripe, candidiasis oral, herpes oral, otitis media		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia[1]		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza			
Trastornos gastrointestinales[1]	Náuseas, diarrea, vómitos	Dolor en la zona superior del abdomen		
Trastornos hepatobiliares	Prueba de función hepática aumentada[1,2]			Lesión hepática inducida por fármacos[1,] Síndrome de los conductos biliares evanescentes[1]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Angioedema[1]	
Exploraciones complementarias	Recuento de leucocitos disminuido[3]	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada[1]		

1 Ver sección “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas”.
2 Aumento de alanina aminotransferasa, aumento de bilirrubina total en sangre, función hepática anormal, aumento de gamma glutamil transferasa, aumento de enzimas hepáticas, aumento de transaminasas.
3 Incluye leucopenia.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hepatotoxicidad

En el estudio pivotal de fase 3 en el que 330 pacientes recibieron una dosis, 13,3 % de los pacientes del grupo de avacopan y el 11,6 % de los pacientes del grupo de prednisona tuvieron una reacción adversa de la prueba de función hepática (LFT)elevada.
En el grupo de avacopan, se notificó LFT elevada en el estudio de fase 3e incluyó hepatitis (1,2 %), hepatitis colestática (0,6 %) de las cuales en un paciente se diagnosticó hepatitis y hepatitis colestática, lesión hepatocelular (0,6 %) en un paciente diagnosticado de hepatitis asintomática, citólisis y colestasis anictérica sin insuficiencia hepatocelular.

En el estudio pivotal de fase 3, los acontecimientos adversos de trastornos hepatobiliares fueron más frecuentes en pacientes tratados con una pauta basada en una combinación con ciclofosfamida seguida de azatioprina (10,2 %) en comparación con los tratados con una pauta basada en una combinación con rituximab (3,7 %).

El medicamento se interrumpió o suspendió de forma definitiva debido a un aumento de LFT en un 5,4 % de los pacientes del grupo de avacopan y en un 3,0 % de los pacientes del grupo de prednisona. Se notificaron reacciones adversas graves de LFT en el 5,4 % de los pacientes del grupo de avacopan y en el 3,7 % de los pacientes del grupo de prednisona. Todos los acontecimientos hepáticos graves se resolvieron con la retirada de avacopan y/u otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos, incluidos trimetoprima y sulfametoxazol.

En el contexto posterior a la comercialización, se han notificado lesión hepática inducida por fármacos y el síndrome de los conductos biliares evanescentes (ver sección 4.4).

Neutropenia

En el estudio pivotal de fase 3, se notificó neutropenia en 4 pacientes (el 2,4 %) en cada grupo de tratamiento.
Se notificó un único caso de agranulocitosis en el grupo de prednisona y en el grupo de avacopan.

Se observó que el paciente del grupo de avacopan tenía neutropenia central en una biopsia de médula ósea que se resolvió espontáneamente sin tratamiento adicional.

Creatinfosfoquinasa elevada

En el estudio pivotal de fase 3, 6 pacientes (3,6 %) del grupo de avacopan y 1 paciente (0,6 %) del grupo de prednisona presentaron reacciones adversas de aumento de la creatinfosfoquinasa (CPK).

Hipersensibilidad, incluyendo angioedema

En el estudio pivotal de fase 3, 2 pacientes (1,2 %) del grupo de avacopan tuvo una reacción adversa de angioedema. Se hospitalizó un paciente por este acontecimiento. Se interrumpió avacopan y ambos acontecimientos se resolvieron sin secuelas. En un paciente se reinició avacopan y no se volvió a producir el angioedema.

Trastornos gastrointestinales

En el estudio pivotal de fase 3, se observaron reacciones adversas de trastornos gastrointestinales en el 74,6 % de los pacientes tratados con avacopan y una pauta basada en una combinación con ciclofosfamida seguida de azatioprina en comparación con los tratados con una pauta basada en una combinación con rituximab (53,3 %).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Se estudió un total de 3 adolescentes en el estudio de fase 3, uno en el grupo de prednisona y dos en el grupo de avacopan. No hay datos en niños menores de 12 años (ver sección 5.1).

Pacientes de edad avanzada

En los estudios clínicos el perfil de seguridad fue similar entre pacientes de ≥ 65 años y pacientes adultos de < 65 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se han realizado estudios de avacopan en sujetos sanos con una dosis diaria total máxima de 200 mg (administrada como 100 mg dos veces al día) durante 7 días sin evidencia de toxicidad dosis limitante. En caso de sobredosis, se recomienda que se supervise al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de efectos adversos, y se le proporcione el tratamiento sintomático y tratamiento de apoyo adecuados.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores del complemento; código ATC: L04AJ05

Mecanismo de acción

Avacopan es un antagonista selectivo del receptor 5a del complemento humano (C5aR1 o CD88) e inhibe competitivamente la interacción entre C5aR1 y la anafilatoxina C5a.
El bloqueo específico y selectivo de C5aR1 por parte de avacopan reduce los efectos proinflamatorios de C5a, que incluyen la activación, migración de neutrófilos y adherencia a los sitios de inflamación de los vasos sanguíneos pequeños, la retracción de las células endoteliales vasculares y la permeabilidad.

Efectos farmacodinámicos

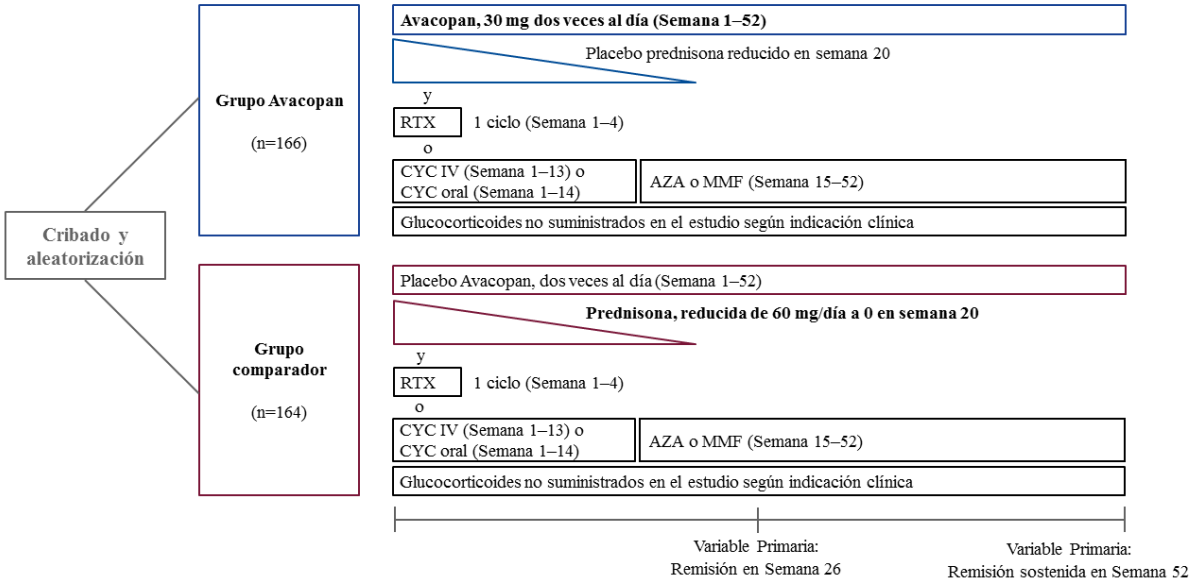
Avacopan bloquea la regulación positiva inducida por C5a de CD11b (integrina alfa M) en neutrófilos extraídos de humanos a los que se les ha administrado avacopan. CD11b facilita la adherencia de los neutrófilos a las superficies endoteliales vasculares, uno de los pasos en el proceso de la vasculitis.

Eficacia clínica y seguridad

Un total de 330 pacientes de 13 años o más con granulomatosis con poliangeítis (GPA) (54,8 %) o poliangeítis microscópica (PAM) (45,2 %) fueron tratados en el estudio pivotal de fase 3 ADVOCATE, de comparador activo, aleatorizado, doble ciego, doble simulación, multicéntrico, durante 52 semanas.

El diseño del estudio ADVOCATE se representa en la Figura 1.

Figura 1 Diseño del estudio ADVOCATE



AZA = azatioprina; CYC = ciclofosfamida; IV = intravenoso; MMF = micofenolato de mofetilo; RTX =rituximab

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a uno de los dos grupos:

- Grupo de avacopan (N=166): los pacientes recibieron 30 mg de avacopan dos veces al día durante 52 semanas más un régimen de reducción gradual de placebo que combina con prednisona durante 20 semanas,
- Grupo del comparador(N=164): los pacientes recibieron placebo con el mismo tratamiento con avacopan dos veces al día durante 52 semanas más prednisona (con reducción gradual de 60 mg/día a 0 durante 20 semanas).

Todos los pacientes de ambos grupos recibieron regímenes inmunosupresores estándar de:

- rituximab a la dosis de 375 mg/m² para 4 dosis semanales por vía intravenosa, o
- ciclofosfamida por vía intravenosa durante 13 semanas (15 mg/kg hasta 1,2 g cada 2 a 3 semanas), y, a continuación, empezando a partir de la semana 15, azatioprina oral 1 mg/kg al día con titulación de hasta 2 mg/kg al día (se permitió 2 g diarios de micofenolato de mofetilo en lugar de azatioprina). Si el micofenolato de mofetilo no se tolerara o no estuviera disponible, se podría administrar micofenolato de sodio con recubrimiento entérico a una dosis diana de 1 440 mg/día), o bien
- ciclofosfamida oral durante 14 semanas (2 mg/kg al día) seguido de azatioprina oral o micofenolato de mofetilo/sodio a partir de la semana 15 (la misma pauta posológica que con ciclofosfamida por vía intravenosa)

Para la primera infusión de rituximab, se administraron 100 mg de metilprednisolona o equivalente antes de iniciar la infusión con rituximab. Se permitió la premedicación con glucocorticoides para la segunda, tercera y cuarta infusión de rituximab.
Se permitieron reducciones o ajustes de dosis en ciclofosfamida, azatioprina y micofenolato para ajustarse a enfoques estándar para maximizar la seguridad de estos medicamentos.

Se utilizó el siguiente programa de reducción de glucocorticoides suministrados por el estudio (Tabla 2).

Tabla 2: Programa de reducción de glucocorticoides – Dosis de prednisona (mg al día)

Día del estudio	Avacopan	Comparador	
	Todo	≥ 55 kg	< 55 kg
1 a 7	0	60	45
8 a14	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

Los glucocorticoides no suministrados en el estudio, salvo que sean estrictamente necesarios debido a una enfermedad que requiera el uso de glucocorticoides (como insuficiencia suprarrenal), debían evitarse en la medida de lo posible durante el estudio. Sin embargo, los pacientes que experimentaran un empeoramiento o una recaída de su vasculitis asociada a ANCA durante el estudio podían ser tratados con una pauta limitada de glucocorticoides.

Los pacientes se estratificaron en el momento de la aleatorización para obtener un equilibrio entre los grupos de tratamiento en función de 3 factores:

- Vasculitis asociada a ANCA de nuevo diagnóstico o recidivante,
- Vasculitis asociada a ANCA con proteinasa 3 (PR3) positiva o mieloperoxidasa (MPO) positiva,
- Recibir rituximab por vía intravenosa, ciclofosfamida por vía intravenosa o ciclofosfamida oral.

Los dos grupos de tratamiento estaban bien equilibrados con respecto a la demografía inicial y las características de la enfermedad de los pacientes (Tabla 3).

Tabla 3: Características iniciales seleccionadas en el estudio pivotal de fase 3 ADVOCATE (población por intención de tratar)

Característica demográfica	Avacopan (N = 166)	Comparador (N = 164)
Edad en la selección		
Media (DE), años	61 (14,6)	61 (14,5)
Intervalo, años	13-83	15-88
Estado de vasculitis asociada a ANCA, n (%)		
Recién diagnosticada	115 (69,3)	114 (69,5)
Recidivante	51 (30,7)	50 (30,5)
Positividad de ANCA, n (%)		
PR3	72 (43,4)	70 (42,7)
MPO	94 (56,6)	94 (57,3)
Tipo de vasculitis asociada a ANCA, n (%)		
Granulomatosis con poliangeítis (GPA)	91 (54,8)	90 (54,9)
Poliangeítis microscópica (PAM)	75 (45,2)	74 (45,1)
Puntuación BVAS		
Media (DE)	16,3 (5,87)	16,2 (5,69)

Característica demográfica	Avacopan (N = 166)	Comparador (N = 164)
TFGe		
Media (DE), ml/min/1,73 m^2	50,7 (30,96)	52,9 (32,67)
Uso previo de glucocorticoides (durante selección)		
n (%)	125 (75,3)	135 (82,3)
Media (DE), dosis equivalente de prednisona (mg)	907 (1 145,9)	978 (1 157,5)

ANCA = anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; BVAS = puntuación de la actividad de vasculitis de Birmingham; MPO = mieloperoxidasa; PR3 = proteinasa-3, DE = desviación estándar

El objetivo del estudio fue determinar si avacopan podría proporcionar un tratamiento eficaz para los pacientes con vasculitis asociada a ANCA, al mismo tiempo que permitiendo la reducción del uso de glucocorticoides sin comprometer la seguridad o eficacia.

El objetivo principal fue evaluar la eficacia de los regímenes de tratamiento descritos más arriba para inducir y mantener la remisión en pacientes con vasculitis asociada a ANCA según las dos variables principales siguientes:

- la proporción de pacientes en remisión de la enfermedad, definida como alcanzar una puntuación de la actividad de vasculitis de Birmingham (BVAS) de 0 y que no tomaron glucocorticoides para el tratamiento de la vasculitis asociada a ANCA en las 4 semanas anteriores a la semana 26,
- la proporción de pacientes en remisión sostenida, definida como remisión en la semana 26 sin recaída a la semana 52, y BVAS de 0 y sin tomar glucocorticoides para el tratamiento de la vasculitis asociada a ANCA en las 4 semanas anteriores a la semana 52.

Las dos variables principales se sometieron a ensayo secuencialmente para determinar la no inferioridad y la superioridad mediante un procedimiento de control para preservar la tasa de error de tipo I en 0,05.

Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Remisión en la semana 26 y remisión sostenida en la semana 52 en el estudio pivotal de fase 3 ADVOCATE (población por intención de tratar)

	Avacopan N=166 n (%)	Comparador N=164 n (%)	Estimación de la diferencia de tratamiento en %[a]
Remisión en la semana 26	120 (72,3)	115 (70,1)	3,4
IC del 95 %	64,8; 78,9	62,5; 77,0	−6,0; 12,8
Remisión sostenida en la semana 52	109 (65,7)	90 (54,9)	12,5[b]
IC del 95 %	57,9; 72,8	46,9; 62,6	2,6; 22,3

IC = Intervalo de confianza

[a] Los IC del 95 % bilaterales se calculan ajustando los factores de estratificación de la aleatorización.

[b] valor p de superioridad = 0,013 (bilateral).

La eficacia observada fue consistente en los subgrupos relevantes, es decir, aquellos con enfermedad recién diagnosticada y recidivante, PR3 y MPO ANCA positiva, GPA y PAM, así como hombres y mujeres. Los resultados de eficacia por tratamiento de fondo se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5: Remisión en la semana 26 y remisión sostenida en la semana 52 en el estudio pivotal de fase 3 ADVOCATE por tratamiento de fondo (población por intención de tratar)

	Avacopan n/N (%)	**Comparador n/N (%)**	**Diferencia en %, IC[a] 95 %**
Remisión en la semana 26			
Pacientes que reciben rituximab por vía intravenosa.	83/107 (77,6)	81/107 (75,7)	1,9 (−9,5, 13,2)
Pacientes que reciben ciclofosfamida por vía intravenosa u oral	37/59 (62,7)	34/57 (59,6)	3,1 (−14,7; 20,8)
Remisión sostenida en la semana 52			
Pacientes que reciben rituximab por vía intravenosa	76/107 (71,0)	60/107 (56,1)	15,0 (2,2; 27,7)
Pacientes que reciben ciclofosfamida por vía intravenosa u oral	33/59 (55,9)	30/57 (52,6)	3,3 (−14,8; 21,4)

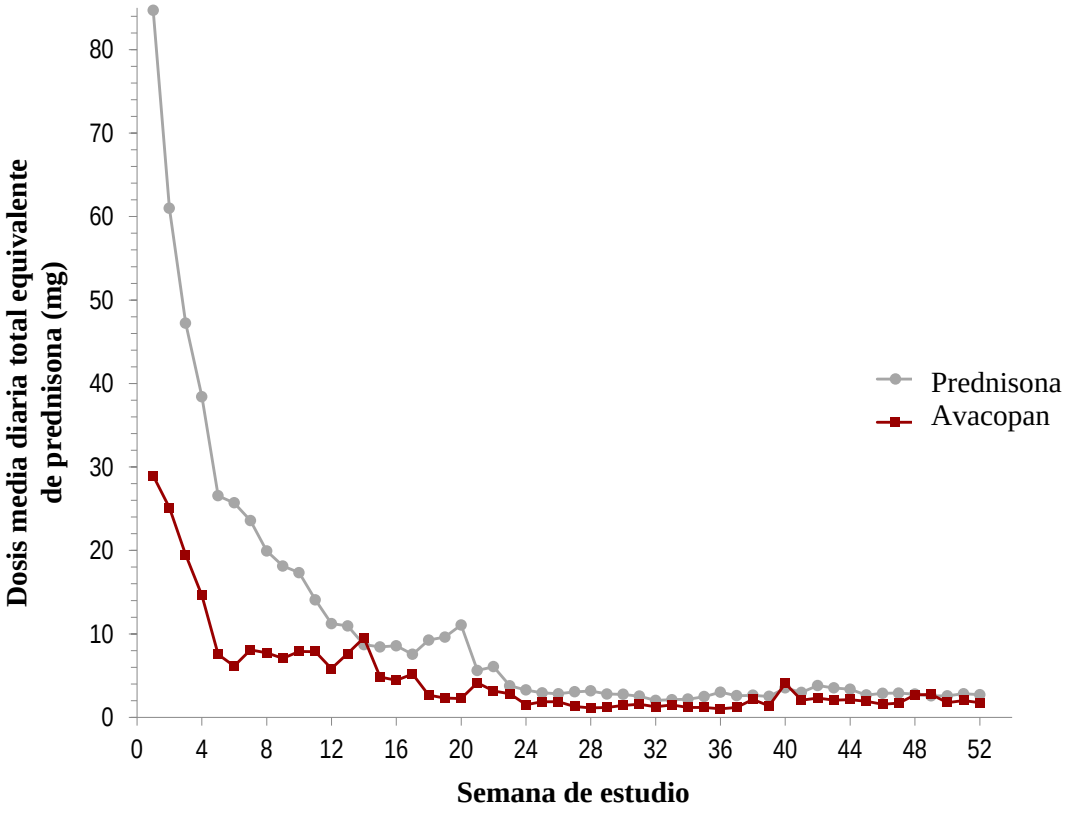
[a] Los intervalos de confianza (IC) del 95 % bilaterales se calculan para la diferencia en las proporciones (avacopan menos comparador) utilizando el método de Wald.

Toxicidad por glucocorticoides

En el estudio pivotal de fase 3 ADVOCATE, la dosis media total acumulada equivalente de prednisona desde el día 1 hasta el final del tratamiento fue aproximadamente 2,3 veces mayor en el grupo del comparador frente al grupo de avacopan (3 846,9 mg frente a 1 675,5 mg, respectivamente).

Desde el inicio hasta la semana 26, el 86,1 % de los pacientes que recibieron avacopan se les administró glucocorticoides no suministrados por el estudio. En el grupo comparador, la mayor parte de los glucocorticoides usados se debieron al ciclo de prednisona definido por el protocolo.

Figura 2: Dosis media diaria total de glucocorticoides equivalentes a prednisona por paciente por semana de estudio en el Estudio ADVOCATE (población por intención de tratar)



El Índice de Toxicidad de Glucocorticoides (ITG) evalúa la morbilidad relacionada con los glucocorticoides, que incluye mediciones del índice de masa corporal, tolerancia a la glucosa, lípidos, miopatía esteroidea, toxicidad cutánea, toxicidad neuropsiquiátrica e infección. Un ITG más alto indica una mayor toxicidad por glucocorticoides. El ITG contiene la puntuación de empeoramiento acumulada (CWS, por sus siglas en inglés) que captura la toxicidad acumulada a lo largo del tiempo, y la puntuación de mejora agregada (AIS, por sus siglas en inglés) que captura tanto la mejora como el empeoramiento de la toxicidad a lo largo del tiempo.

Las dos puntuaciones de ITG (CWS y AIS) del grupo de avacopan frente al grupo del comparador se resumen en la Tabla 6. Las mediciones de ITG fueron variables secundarias en el estudio y no se controlaron por multiplicidad.

Tabla 6: Resultados del índice de toxicidad por glucocorticoides en el estudio pivotal de fase 3 ADVOCATE (población por intención de tratar)

	Avacopan N = 166	**Comparador N = 164**	**Diferencia entre grupos, IC 95 %**
Puntuación de empeoramiento acumulada (CWS)			
Semana 13 (media de mínimos cuadrados)	25,7	36,6	−11,0 (−19,7 −2,2)
Semana 26 (media de mínimos cuadrados)	39,7	56,6	−16,8 (−25,6 −8,0)
Puntuación de mejora agregada (AIS)			
Semana 13 (media de mínimos cuadrados)	9,9	23,2	−13,3 (−22,2 −4,4)
Semana 26 (media de mínimos cuadrados)	11,2	23,4	−12,1 (−21,1 −3,2)

Población pediátrica

Se estudió un total de 3 adolescentes en el estudio pivotal de fase 3 ADVOCATE, dos en el grupo de avacopan y uno en el grupo del comparador. Un adolescente del grupo de avacopan interrumpió el tratamiento debido al empeoramiento de la vasculitis renal. El segundo paciente adolescente que recibió el tratamiento completo de avacopan, consiguió tanto la remisión en la semana 26 como mantenerla remisión en la semana 52.
El adolescente del grupo del comparador interrumpió el tratamiento debido a la falta de adherencia a la anticoncepción.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con avacopan en uno o más grupos de la población pediátrica, en el tratamiento de vasculitis asociada a ANCA (para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica ver sección 4.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Cuando se administra sin alimentos, la concentración plasmática máxima de avacopan ($C_{máx}$) se produce en un tiempo medio ($t_{máx}$) de aproximadamente 2 horas. Avacopan ha mostrado un aumento aproximado proporcional a la dosis en la exposición sistémica en el intervalo de dosis de 10 a 30 mg.

La coadministración de 30 mg en cápsulas con una comida rica en grasas y calorías aumenta la exposición plasmática (AUC) de avacopan en aproximadamente un 72 % y retrasa el $t_{máx}$ en aproximadamente 3 horas; sin embargo, la $C_{máx}$ no se ve afectada.

Distribución

La unión reversible a las proteínas plasmáticas (p. ej., a la albúmina y la α-1-glicoproteína ácida) de avacopan y el metabolito M1 es superior al 99,9 %. El volumen de distribución aparente es elevado (Vz/F 3 000-11 000 l), lo que indica una amplia distribución tisular del principio activo.

Biotransformación

Avacopan se elimina principalmente a través de metabolismo de fase I. Tras la administración oral de avacopan radiomarcado, la mayor parte de los materiales relacionados con el principio activo se recuperó en las heces en forma de metabolitos de fase I. Un metabolito circulante principal (M1), un producto monohidroxilado de avacopan, estaba presente en ~ 12 % del total de materiales relacionados con el principio activo en el plasma. Este metabolito constituye del 30 al 50 % de la exposición original y tiene aproximadamente la misma actividad que avacopan en C5aR1. El citocromo P450 (CYP) 3A4 es la principal enzima responsable del aclaramiento de avacopan y de la formación y aclaramiento del metabolito M1.

Avacopan es un inhibidor débil de CYP3A4 y CYP2C9, tal como lo indica un modesto aumento en el AUC de la sonda de los principios activos midazolam (1,81 veces) y celecoxib (1,15 veces), respectivamente.

In vitro, avacopan no es un inhibidor ni un inductor de otras enzimas CYP.

Avacopan mostró una inhibición insignificante o débil de los transportadores comunes *in vitro*. Por lo tanto, es poco probable que haya interacciones clínicamente relevantes cuando se coadministra avacopan con sustancias que son sustratos o inhibidores de estos transportadores.

Eliminación

Según el análisis farmacocinético de la población, el aclaramiento corporal aparente total (CL/F) de avacopan es de 16,3 l/h (IC del 95 %: 13,1–21,1 l/h). La mediana de la semivida de eliminación terminal es de 510 horas (21 días) según el análisis farmacocinético de la población. Cuando se detiene avacopan después de alcanzar el estado estacionario, se prevé que la concentración plasmática residual de avacopan disminuya a ~ 20 %, < 10 %y < 5 % de la concentración máxima en estado estacionario aproximadamente 4 semanas, 7 semanas y 10 semanas, respectivamente, después de la última dosis.

Tras la administración oral de avacopan radiomarcado, se recuperó aproximadamente el 77 % y el 10 % de la radiactividad en las heces y la orina, respectivamente, y se recuperó el 7 %y < 0,1 % de la dosis radiactiva como avacopan inalterado en las heces y la orina, respectivamente. Estos resultados sugieren que la principal vía de eliminación de avacopan es el metabolismo seguido de la excreción biliar de los metabolitos en las heces, y que la excreción directa de avacopan en la orina o las heces a través de la bilis es insignificante.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

El análisis farmacocinético de la población no encontró un efecto significativo de la edad (entre los adultos) sobre la exposición plasmática de avacopan; sin embargo, hubo datos farmacocinéticos limitados en pacientes mayores de 75 años en los estudios clínicos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2).

Deterioro hepático

Se han examinado las propiedades farmacocinéticas de avacopan en 16 pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). En comparación con los controles normales, no se observaron diferencias farmacológicamente relevantes en la exposición (tasas medias de $C_{máx}$ y AUC ≤ 1,3) de avacopan o su principal metabolito M1; por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis (ver sección 4.2).

No se ha estudiado avacopan en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver sección 4.2).

Deterioro renal

Según el análisis farmacocinético poblacional, la exposición plasmática de avacopan es similar entre pacientes con deterioro renal y sujetos sanos. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en base a la función renal (ver sección 4.2).

No se ha estudiado avacopan en pacientes con vasculitis asociada a ANCA con una TFGe inferior a 15 ml/min/1,73 m² que estén con diálisis o que necesiten diálisis o recambio plasmático.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, y potencial carcinogénico.

Fertilidad y desarrollo embrionario temprano

Avacopan no produjo efectos sobre el rendimiento reproductivo masculino o femenino (fertilidad) o el desarrollo temprano en hámsteres a dosis orales equivalentes a 6,8 veces el AUC clínico.

Desarrollo embriofetal

Avacopan no fue teratogénico cuando se administró por vía oral a hámsteres y conejos. En hámsteres, se observó una mayor incidencia de variaciones esqueléticas (costilla supernumeraria toracolumbar corta) con una exposición equivalente a 5,3 veces el AUC clínico. En conejos, avacopan provocó toxicidad materna (signos clínicos adversos y abortos), pero no toxicidad fetal a 0,6 veces el AUC clínico.

Desarrollo pre y posnatal

Avacopan no produjo efectos adversos en la descendencia de hembras cuando se administró a hámsteres a exposiciones de hasta 6,3 veces el AUC clínico durante la gestación, durante la lactancia y hasta el destete. En los machos, hubo un ligero retraso en la separación del prepucio a 3,7 veces el AUC clínico. Este hallazgo aislado se consideró de escasa importancia toxicológica y no se asoció con ningún deterioro del rendimiento reproductivo.
El análisis de los niveles plasmáticos de avacopan en madres lactantes y los niveles plasmáticos en crías lactantes mostró la presencia de avacopan, sugiriendo que es probable que el avacopan se secrete en la leche de los hámsteres lactantes.

Carcinogenicidad

Se evaluó el potencial carcinogénico de avacopan en un estudio de 2 años en ratas y hámsteres.
En ratas macho, se observó una incidencia ligeramente mayor de adenoma tiroidea de células C en ratas tratadas con avacopan; este aumento no fue estadísticamente significativo y la incidencia estuvo dentro del intervalo de control histórico. Avacopan no fue carcinogénico en hámsteres, la especie farmacológicamente relevante.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Hidroxiestearato de macrogolglicerol
Macrogol (4000)

Cuerpo de la cápsula

Gelatina
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Dióxido de titanio (E171)
Polisorbato 80

Tinta de impresión

Óxido de hierro negro (E172)
Shellac
Hidróxido de potasio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el frasco original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre a prueba de niños y sello de inducción.
Envases de 30 o 180 cápsulas duras o multienvase de 540 cápsulas duras (3 envases de 180).
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 11/enero/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del/de los fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR - ENVASES DE 30 Y 180 CÁPSULAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tavneos 10 mg cápsulas duras
avacopan

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 10 mg de avacopan.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene hidroxiestearato de macrogolglicerol.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

180 cápsulas duras.
30 cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Las cápsulas se deben tragar enteras y tomar con las comidas.
No triture, mastique ni abra.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

"Falta incluir código QR" + www.tavneos-patient.eu

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el frasco original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tavneos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERIOR

CAJA INTERIOR DE UN MULTIENVASE (SIN CAJA AZUL)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tavneos 10 mg cápsulas duras
avacopan

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 10 mg de avacopan.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene hidroxiestearato de macrogolglicerol.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

180 cápsulas duras.
Parte de un multienvase. No se puede vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Las cápsulas se deben tragar enteras y tomar con las comidas.
No triture, mastique ni abra.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el frasco original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1605/003 - 540 (3 envases de 180) cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tavneos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR (MULTIENVASE) – 540 (3 ENVASES DE 180) CÁPSULAS DURAS (CON CAJA AZUL)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tavneos 10 mg cápsulas duras
avacopan

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 10 mg de avacopan.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene hidroxiestearato de macrogolglicerol.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsulas duras.
Multienvase: 540 (3 envases de 180) cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Las cápsulas se deben tragar enteras y tomar con las comidas.
No triture, mastique ni abra.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

"Falta incluir código QR" + www.tavneos-patient.eu

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el frasco original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1605/003- 540 (3 envases de 180) cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tavneos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tavneos 10 mg cápsulas duras
avacopan

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 10 mg de avacopan.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene hidroxiestearato de macrogolglicerol.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

180 cápsulas duras.
30 cápsulas duras.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Las cápsulas se deben tragar enteras y tomar con las comidas.
No triture, mastique ni abra.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el frasco original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Tavneos 10 mg cápsulas duras
avacopan

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Tavneos y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tavneos
3. Cómo tomar Tavneos
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación Tavneos
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tavneos y para qué se utiliza

¿Qué es Tavneos?

Tavneos contiene el principio activo avacopan, el cual se une a una proteína específica en el cuerpo, denominada receptor del complemento 5a.

¿Para qué se utiliza Tavneos?

Tavneos se utiliza para tratar a adultos con una enfermedad que empeora gradualmente provocada por la inflamación de los vasos sanguíneos pequeños, denominada: granulomatosis con poliangeítis (GPA) y poliangeítis microscópica (PAM):
- **Granulomatosis con poliangeítis** afecta principalmente a los vasos sanguíneos pequeños y tejidos de los riñones, pulmón, garganta, nariz y senos nasales, pero también otros órganos. Los pacientes desarrollan pequeñas protuberancias (granulomas) de dentro y alrededor de los vasos sanguíneos, que están formados por daños tisulares provocados por la inflamación.
- **Poliangeítis microscópica** afecta a los vasos sanguíneos más pequeños. A menudo afecta los riñones, pero también puede afectar a otros órganos.

El receptor del complemento 5a tiene un papel clave en la estimulación de la inflamación. Este medicamento se une a él y evita que funcione, lo que reduce la inflamación de los vasos sanguíneos que se observa en estas enfermedades.

Tavneos se puede utilizar junto con otros tratamientos prescritos por su médico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tavneos

No tome Tavneos

- si es alérgico a avacopan o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Tavneos y durante el tratamiento, si tiene o ha tenido:
- síntomas de daño hepático tal como sensación de enfermedad (náuseas o vómitos), sensación de cansancio, pérdida de apetito, coloración amarillenta de la piel o los ojos, orina oscura, picor, dolor de la parte superior del estómago, niveles elevados de bilirrubina total, la sustancia de degradación amarilla del pigmento sanguíneo, o de las enzimas hepáticas como las transaminasas
- alguna infección, hematomas y sangrado inesperados (estos dos son signos comunes de insuficiencia de la médula ósea)
- hepatitis B, hepatitis C, infección por VIH o tuberculosis
- una enfermedad cardíaca, tal como un ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca, inflamación de los vasos sanguíneos del corazón.
- cualquier tipo de cáncer.

No se recomienda Tavneos en pacientes con
- enfermedad del hígado activa, o
- una infección activa y grave.

Su médico le realizará análisis de sangre antes y cuando sea necesario durante el tratamiento, para controlar:
- cualquier problema con su hígado (midiendo las enzimas hepáticas y la bilirrubina total en la sangre)
- su riesgo de contraer infecciones (midiendo el recuento de linfocitos).

Su médico decidirá interrumpir temporalmente o suspender definitivamente el tratamiento.

- Su médico también controlará los signos y síntomas de una infección denominada *Neisseria meningitidis*. Esto se recomienda en pacientes adultos con GPA o PAM.

Se recomienda que reciba tratamiento para prevenir la infección pulmonar, neumonía, por *Pneumocystis jirovecii* durante el tratamiento con Tavneos.

Se recomienda administrar las vacunas antes del tratamiento con Tavneos o cuando no hay enfermedad activa (granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica).

Durante el tratamiento con Tavneos se han notificado casos de hinchazón intensa y a menudo dolorosa debajo de la piel, principalmente en la cara. Si esto afecta la garganta, puede dificultar la respiración. Detenga el tratamiento y busque atención médica urgente si se presenta hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta o dificultades para respirar.

Niños y adolescentes

No administrar este medicamento a niños menores de 18 años, no existen suficientes pruebas para conocer si este medicamento es seguro y eficaz en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Tavneos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Es importante que hable con su médico especialmente si usa cualquiera de los siguientes medicamentos:

- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína: medicamentos para tratar la epilepsia y otras enfermedades
- enzalutamida, mitotano: medicamentos para tratar el cáncer
- rifampicina: un medicamento para tratar la tuberculosis u otras infecciones
- Hierba de San Juan: un medicamento a base de hierbas utilizado para la depresión leve

Si no se puede evitar el uso a corto plazo de uno de estos medicamentos durante el tratamiento con Tavneos, su médico puede comprobar regularmente su estado para ver si Tavneos está funcionando bien.

Tavneos puede afectar o verse afectado por los siguientes medicamentos:

- alfentanil: analgésico utilizado durante una operación con anestesia
- boceprevir, telaprevir: medicamentos para tratar la hepatitis C
- bosentan: medicamento para tratar la hipertensión pulmonar y las llagas en los dedos en manos y pies de la esclerodermia
- claritromicina, telitromicina: medicamentos antibióticos para tratar infecciones bacterianas
- conivaptán: medicamento para tratar los niveles bajos de sodio en sangre
- ciclosporina: medicamento para inhibir el sistema inmunológico y evitar el rechazo de trasplante, tratar enfermedades graves de la piel e inflamación grave de los ojos o las articulaciones
- dabigatrán: un medicamento anticoagulante
- dihidroergotamina, ergotamina: medicamentos para tratar la migraña
- fentanilo: analgésico fuerte
- indinavir, efavirenz, etravirina, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir: medicamentos para tratar las infecciones por VIH
- itraconazol, posaconazol, voriconazol: medicamentos para tratar las infecciones por hongos
- ketoconazol: medicamento para tratar los síntomas provocados por la producción excesiva de cortisol en el cuerpo denominado síndrome de Cushing
- mibefradil: medicamento para tratar el ritmo cardíaco irregular y la presión arterial alta
- modafinilo: medicamento para tratar una tendencia extrema a quedarse dormido
- nefazodona: medicamento para tratar la depresión
- sirolimus, tacrolimus: medicamentos para suprimir el sistema inmunológico y prevenir el rechazo de trasplante.

Toma de Tavneos con alimentos y bebidas

Evite el pomelo y el zumo de pomelo durante el tratamiento con Tavneos, ya que pueden influir en el efecto del medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

- **Embarazo**
  No se recomienda este medicamento durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.
- **Lactancia**
  Se desconoce si avacopan pasa a la leche materna. No se puede excluir un riesgo para el bebé. Su médico le ayudará a decidir si interrumpir el tratamiento con Tavneos o interrumpir la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Tavneos afecte su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Tavneos contiene hidroxiestearato de macrogolglicerol.

Esto puede provocar malestar estomacal y diarrea.

3. Cómo tomar Tavneos

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de **3 cápsulas por la mañana y 3 cápsulas por la noche.**

Forma de administración

Trague las cápsulas enteras con un vaso de agua. **No** triture, mastique ni abra las cápsulas Tome las cápsulas con una comida, 3 cápsulas por la mañana y 3 cápsulas por la noche.

Si toma más Tavneos del que debe

Hable con su médico inmediatamente.

Si olvidó tomar Tavneos

Si **faltan más de 3 horas** para su próxima dosis programada, tome la dosis olvidada lo antes posible y, a continuación, tome la siguiente dosis a la hora correcta.

Si **faltan menos de 3 horas** para su próxima dosis, no tome la dosis olvidada. Simplemente, tome la siguiente dosis a la hora habitual.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Tavneos

Detenga el tratamiento y busque atención médica urgente si se presenta hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta o dificultades para respirar. En cualquier otra situación, no deje de tomar este medicamento sin consultarlo antes con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Póngase en contacto con su médico inmediatamente si ocurren los siguientes efectos adversos graves:
Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- análisis de sangre que muestre un aumento de los niveles de
  - enzimas hepáticas (un signo de problemas hepáticos)
  - bilirrubina: sustancia amarilla de descomposición del pigmento de la sangre.

Frecuentes (pueden afectar a un máximo de 1 de cada 10 personas)
- inflamación pulmonar (los síntomas pueden ser sibilancias, dificultad para respirar o dolor en el pecho).

Poco frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 100 personas)
- reacción alérgica grave que provoca hinchazón debajo de la piel, principalmente en la cara, y puede provocar dificultad para respirar (angioedema).
-

Frencuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- daño hepático grave y daño de los conductos biliares (los síntomas pueden ser sensación de enfermedad (náuseas o vómitos), sensación de cansancio, pérdida de apetito, coloración amarillenta de la piel o los ojos, orina oscura, picor, dolor de la parte superior del estómago. (Ver sección 2.)

Se pueden producir otros efectos adversos con las siguientes frecuencias:
Muy frecuentes
- infección de las vías respiratorias altas
- garganta y nariz doloridas e inflamadas
- dolor de cabeza
- malestar (náuseas)
- diarrea
- vómitos
- disminución del recuento de glóbulos blancos en los análisis de sangre.

Frecuentes
- inflamación del revestimiento interno de la nariz que provoca estornudos, picazón, secreción y congestión nasal
- infecciones del tracto urinario
- inflamación de los senos nasales o los bronquios
- inflamación del revestimiento del estómago y del intestino
- infección de las vías respiratorias inferiores
- celulitis
- herpes
- gripe
- infección por hongos por levadura Cándida o herpes en la boca
- infección del oído medio
- número reducido de linfocitos llamados neutrófilos (los síntomas pueden ser infecciones, fiebre o dolor al tragar)
- dolor abdominal superior
- aumento del nivel en sangre de la enzima creatinfosfoquinasa (los síntomas pueden ser dolor en el pecho, confusión, dolor muscular, debilidad repentina o entumecimiento del cuerpo).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Tavneos

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el frasco después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el frasco original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Qué contiene Tavneos

- El principio activo es avacopan.
  Cada cápsula dura contiene 10 mg de avacopan.
- Los demás componentes son:
  - hidroxiestearato de macrogolglicerol
  - macrogol (4000)
  - gelatina
  - polisorbato 80
  - óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro negro (E172)
  - dióxido de titanio (E171)
  - shellac
  - hidróxido de potasio.

Aspecto de Tavneos y contenido del envase

Las cápsulas duras de Tavneos están compuestas de un cuerpo amarillo y una tapa de color naranja claro con “CCX168” escrito en tinta negra.
Las cápsulas tienen 22 mm de longitud con un diámetro de 8 mm.
Las cápsulas se envasan en frascos de plástico con cierre a prueba de niños.

Tavneos está disponible en
- envases de 30 cápsulas duras o
- envases de 180 cápsulas duras o
- multienvases de 540 cápsulas duras (3 envases individuales de 180 cápsulas duras).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Fabricante

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

Para obtener más información sobre este medicamento, póngase en contacto con el Titular de la Autorización de Comercialización.

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Puede encontrar información detallada sobre este medicamento en la siguiente URL: https://www.tavneos-patient.eu.

Anexo IV

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para avacopan, las conclusiones científicas son las siguientes:

A la vista de los datos disponibles sobre la lesión hepática inducida por fármacos (DILI) y el síndrome de conducto biliar faltante (VBDS) de informes espontáneos y la literatura médica, incluyendo 8 casos de DILI con un tiempo hasta el inicio (TTO) compatible (<90 días) y una retirada del medicamento positiva, al menos 12 casos graves de elevaciones de las enzimas hepáticas sugestivas de DILI de grado 3 o 4 con un TTO compatible y 3 casos de, confirmados por biopsia con un TTO compatible (<60 días), el PRAC considera que una relación causal entre el avacopan y el DILI y entre el avacopan y el VBDS es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información sobre el producto de los productos que contienen avacopan según la lista del EURD debe modificarse en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para avacopan el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen avacopan no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de las autorizaciones de comercialización.