

Tavneos[®]
(avacopana)

**CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos
Ltda.**

Cápsulas duras
10 mg

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TAVNEOS®
avacopana

APRESENTAÇÕES

TAVNEOS® (avacopana) 10 mg é apresentado em frasco contendo 180 cápsulas duras.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura contém:

Avacopana 10 mg
Excipientes: óleo de ricino hidrogenado etoxilado, macrogol, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio, gelatina, óxido de ferro preto, goma laca, hidróxido de potássio e polissorbato 80.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

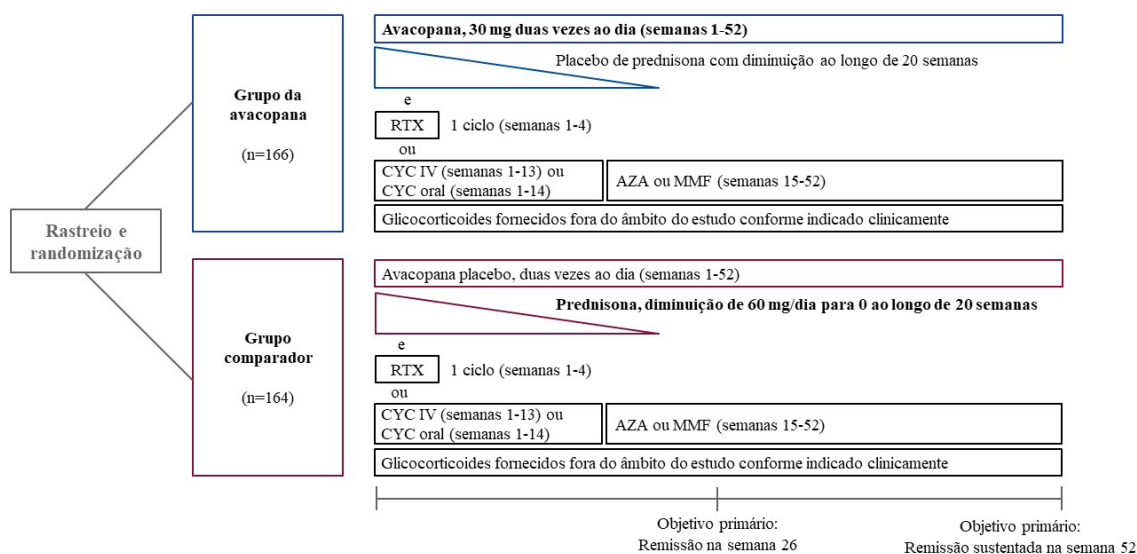
TAVNEOS® (avacopana), em associação com um regime de rituximabe ou ciclofosfamida, está indicado para o tratamento de pacientes adultos com granulomatose com poliangeíte (GPA) ou poliangeíte microscópica (PAM) nas suas formas graves e ativas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um total de 330 pacientes 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, randomizado, duplo-cego, 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 mofetila; RTX = rituximabe

Os pacientes foram randomizados numa proporção de 1:1 para um dos dois grupos:

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

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

- rituximabe à dose de 375 mg/m² por 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 mofetila em vez da azatioprina. Se o micofenolato de mofetila 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 mofetila/sódio a partir da semana 15 (o mesmo regime de dose que para a ciclofosfamida intravenosa).

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

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

O seguinte calendário de redução gradual de glicocorticoide fornecido pelo estudo foi usado (Tabela 1).

Tabela 1: Calendário de diminuição do glicocorticoide – dose de prednisona (mg/dia)

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

Os pacientes foram estratificados no momento da randomização 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 em tratamento com rituximabe 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 pacientes. (Tabela 2).

Tabela 2: Características iniciais selecionadas no estudo principal de fase 3 ADVOCATE (população intenção de tratar)

Características demográficas	Avacopana (N = 166)	Comparador (N = 164)
Idade na triagem		
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 de neutrófilos), 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 ²	50,7 (30,96)	52,9 (32,67)
Antes do uso de glicocorticoide (durante triagem)		
n (%)	125 (75,3)	135 (82,3)
Média (DP), dose equivalente de prednisona (mg)	654 (744,4)	728 (787,8)

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 a avacopana poderia proporcionar um tratamento eficaz aos pacientes com vasculite associada ao ANCA, permitindo ao mesmo tempo a redução do uso de glicocorticoides 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 pacientes com vasculite associada ao ANCA, com base nos dois objetivos primários seguintes:

- a proporção de pacientes em remissão de doenças definidas como tendo alcançado um Índice de Atividade da Vasculite de Birmingham (BVAS) de 0 e não tendo tomado glicocorticoides para tratamento da vasculite associada ao ANCA nas 4 semanas anteriores à semana 26;
- a proporção de pacientes em remissão sustentada definida como remissão na semana 26 sem recidiva à semana 52 e BVAS de 0 e não tendo tomado glicocorticoides 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 3.

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

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

IC = intervalo de confiança

^a Os IC de 95% bilaterais são calculados ajustando para os fatores de estratificação de randomização.

^b 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 4.

Tabela 4: 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)

	Avacopana n/N (%)	Comparador n/N (%)	Diferença em %, IC de 95%^a
Remissão na semana 26			
Pacientes que receberam rituximabe intravenoso	83/107 (77,6)	81/107 (75,7)	1,9 (-9,5, 13,2)
Pacientes que receberam ciclofosfamida intravenosa ou oral	37/59 (62,7)	34/57 (59,6)	3,1 (-14,7, 20,8)
Remissão sustentada na semana 52			
Pacientes que receberam rituximabe intravenoso	76/107 (71,0)	60/107 (56,1)	15,0 (2,2, 27,7)
Pacientes que receberam ciclofosfamida intravenosa ou oral	33/59 (55,9)	30/57 (52,6)	3,3 (-14,8, 21,4)

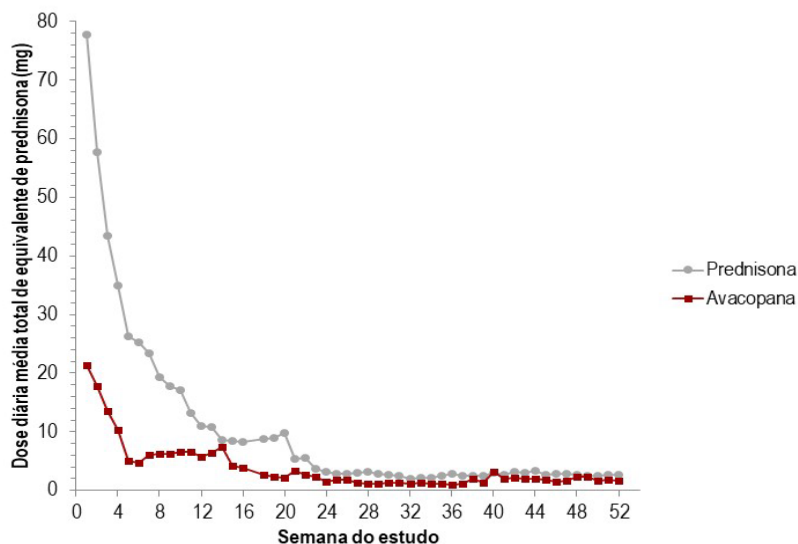
^a Os intervalos de confiança (IC) de 95% bilaterais são calculados relativamente à diferença nas proporções (avacopana menos comparador) utilizando o método Wald.

Toxicidade dos glicocorticoides

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 comparador em relação ao grupo da avacopana (3846,9 mg vs. 1675,5 mg, respectivamente).

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

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



BUSINESS USE

O Índice de Toxicidade dos Glicocorticoides (ITG) avalia a morbidade relacionada com os glicocorticoides e inclui medições do índice de massa corporal, tolerância à glicose, lipídeos, miopatia esteroide, toxicidade da pele, toxicidade neuropsiquiátrica e infecção. Um ITG mais elevado indica uma maior toxicidade dos glicocorticoides. O ITG inclui o Índice de Agravamento Acumulado (IAA), que indica a toxicidade acumulada ao longo do tempo, e o Índice de Melhoria Agregada (IMA), que indica a melhora e o agravamento da toxicidade ao longo do tempo.

Os dois resultados do ITG (IAA e IMA) do grupo do avacopana em comparação com o grupo comparador estão resumidos na Tabela 5. As medições do ITG eram efeitos finais secundários no estudo e não foram controlados quanto à multiplicidade.

Tabela 5: Resultados do Índice de Toxicidade dos Glicocorticoides no estudo principal de fase 3 ADVOCATE (população intenção de tratar)

	Avacopana N = 166	Comparador N = 164	Diferença entre grupos, IC de 95%
Índice de Agravamento Acumulado (IAA)			
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)
Índice de Melhoria Agregada (IMA)			
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 da avacopana e 1 no grupo comparador. Um adolescente do grupo da avacopana descontinuou o tratamento devido ao agravamento da vasculite renal. O segundo paciente adolescente que recebeu avacopana concluiu o tratamento, atingiu a remissão na semana 26 e na semana 52 a remissão manteve-se sustentada.

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

A Agência Europeia de Medicamentos adiou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com avacopana em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da vasculite associada ao anticorpo anticíttoplasma de neutrófilos.

Referências bibliográficas

1-) Harigai M, Kaname S, Tamura N, Dobashi H, Kubono S, Yoshida T. Efficacy and safety of avacopan in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A subanalysis of a randomized Phase 3 study. *Modern Rheumatology*. 2022;

2-) Jayne DR, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P, ADVOCATE Study Group. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(7):599-609.

3-) Stone JH, McDowell PJ, Jayne DRW, Merkel PA, Robson J, Patel NJ, Zhang Y, Yue H, Bekker P, Heaney LG. The glucocorticoid toxicity index: Measuring change in glucocorticoid toxicity over time. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2022;55:152010

4-) Jayne D, Merkel P, Cortazar F, Niles J, Bekker P. 0525 Recovery of Renal Function among ANCA-Associated Vasculitis Patients with Baseline eGFR ≤ 20 in the Avacopan ADVOCATE Trial [abstract]. *Arthritis & Rheumatology*. 2022;74(suppl 9):1056-1057

5-) Patel N, Jayne D, Merkel P, Bekker P, Zhang Y, Yue H, Stone J. 1076 ANCA-Associated Vasculitis Treated with Avacopan versus a Standard Prednisone Taper: Change in Glucocorticoid Toxicity Index Scores by Domain [abstract]. *Arthritis & Rheumatology*. 2022;74(suppl 9):2141-2142.

6-) Bekker P, Merkel P, Jayne D. 1077 Safety of Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis: Combined Data from Three Clinical Trials [abstract]. *Arthritis & Rheumatology*. 2022;74(suppl 9):2143-2144.

7-) deGoma E, Merkel PA, George M, Rhee R, Kronbichler A, Jayne D, Yue H, Bekker P. 1078 Glucocorticoid Use and Related Adverse Events in ADVOCATE Trial of Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis [abstract]. *Arthritis & Rheumatology*. 2022;74(suppl 9):2144-2146.

8-) Cortazar FB, Jayne DRW, Bruchfeld A, Bekker P. FR-PO651 Renal Recovery for Patients with Baseline eGFR ≤ 20 in Avacopan ADVOCATE Trial. *Journal of American Society of Nephrology*

9-) Jayne DR, Bekker P. SA-PO696 Integrated Safety of Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *Journal of American Society of Nephrology*. 2022;33:794-795.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A avacopana 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 pela avacopana reduz os efeitos pró-inflamatórios do C5a, que incluem ativação e migração de neutrófilos e aderência à sítios de inflamação de pequenos vasos sanguíneos, retração das células endoteliais vasculares e permeabilidade.

Efeitos farmacodinâmicos

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

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Quando administrada sem alimentos, a concentração plasmática máxima (C_{max}) da avacopana ocorre num meia-vida (t_{max}) de aproximadamente 2 horas. A avacopana demonstrou um aumento proporcional aproximado da dose de exposição sistêmica 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) da avacopana 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 alfa-1) da avacopana e do metabólito 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 do princípio ativo nos tecidos.

Biotransformação

A avacopana é eliminada principalmente através do metabolismo de fase I. Após a administração oral de avacopana radiomarcada, a maior parte dos materiais relacionados com a substância ativa foi recuperada nas fezes sob a forma de metabólitos de fase I. Um dos principais metabólitos (M1) em circulação, um produto mono-hidroxilado de avacopana, estava presente em ~12% do total de materiais relacionados com a substância ativa no plasma. Este metabólito constitui 30 a 50% da exposição principal e tem aproximadamente a mesma atividade que a avacopana no C5aR1. O citocromo P450 (CYP) 3A4 é a principal enzima responsável pela depuração da avacopana e pela formação e depuração do metabólito M1.

A interação clínica da avacopana com o substrato sensível do CYP3A4, sinvastatina, é descrita na seção “6. Interações Medicamentosas”. A avacopana é um inibidor fraco de CYP3A4 e CYP2C9 conforme indicado por um aumento ligeiro na AUC das substâncias ativas midazolam (1,81 vezes) e celecoxibe (1,15 vezes), respectivamente.

In vitro, a avacopana não é inibidor nem indutor de outras enzimas CYP.

A avacopana revelou uma inibição de fraca a pouco significativa dos transportadores comuns *in vitro*. Por conseguinte, as interações clinicamente relevantes são improváveis quando a

avacopana é coadministrada com substâncias que são substratos ou inibidores destes transportadores.

Eliminação

Com base na análise farmacocinética da população, a depuração corporal total aparente (CL/F) da avacopana 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 a avacopana é interrompida após ter sido atingido o estado de equilíbrio (*steady state*), espera-se que a concentração plasmática residual da avacopana diminua para ~20%, < 10% e < 5% da concentração máxima em estado de equilíbrio (*steady state*) aproximadamente 4 semanas, 7 semanas e 10 semanas após a última dose, respectivamente.

Após a administração oral da avacopana radiomarcada, cerca de 77% e 10% da radioatividade foi recuperada nas fezes e na urina, respectivamente, e 7% e < 0,1% da dose radioativa foi recuperada como avacopana inalterada nas fezes e na urina, respectivamente. Estes resultados sugerem que a principal via de depuração da avacopana é o metabolismo, seguido da excreção biliar dos metabólitos em fezes, e que a excreção direta de avacopana na urina ou nas fezes através da bile é pouco significativa.

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

A avacopana não produziu efeitos no desempenho reprodutivo masculino ou feminino (fertilidade) ou no desenvolvimento inicial em hamsters, com doses orais equivalentes até 6,8 vezes a AUC clínica.

Desenvolvimento embrionário fetal

A avacopana não foi teratogênica quando administrada por via oral a hamsters e coelhos. Nos hamsters, 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, a avacopana causou toxicidade materna (sinais clínicos adversos e abortos), mas nenhuma toxicidade fetal com 0,6 vezes a AUC clínica.

Desenvolvimento pré e pós-natal

A avacopana não resultou em efeitos adversos na descendência feminina quando administrado em hamsters 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 avacopana nas progenitoras lactantes e dos níveis plasmáticos nas crias amamentadas revelou a presença de avacopana, sugerindo que a avacopana é provavelmente secretada no leite dos hamsters em lactação.

Carcinogenicidade

O potencial carcinogênico da avacopana foi avaliado num estudo de 2 anos, tanto em ratos como em hamsters.

Em ratos machos, notou-se um ligeiro aumento da incidência de adenoma da tireoide de célula C em ratos tratados com avacopana. Este aumento não foi estatisticamente significativo e a incidência estava dentro do intervalo de controle histórico. A avacopana não se mostrou carcinogênica nos hamsters, a espécie farmacologicamente relevante.

Populações especiais

Idosos

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

Comprometimento hepático

As propriedades farmacocinéticas da avacopana foram avaliadas em 16 indivíduos com comprometimento hepático leve (classe A de Child-Pugh) ou moderado (classe B de Child-Pugh). Em comparação com os controles normais, não foram observadas diferenças farmacologicamente relevantes na exposição (razões médias de C_{max} e $AUC \leq 1.3$) da avacopana ou do seu principal metabólito M1; por conseguinte, não é necessário ajustar a dose.

A avacopana não foi estudada em pacientes com comprometimento hepático grave (classe C de Child-Pugh).

Comprometimento renal

Com base na análise farmacocinética da população, a exposição plasmática da avacopana é semelhante entre pacientes com comprometimento renal e indivíduos saudáveis. Por isso, não é necessário ajuste da dose com base na função renal.

A avacopana não foi estudada em pacientes com vasculite associada ao anticorpo anticítolplasma de neutrófilos (ANCA) com uma TFGe inferior a 15 ml/min/1,73 m², que estão em diálise, necessitam de diálise ou plasmaferese.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Casos de hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes da formulação.

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro preto e dióxido de titânio que podem, eventualmente, causar reações alérgicas

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Prova da função hepática aumentada

Foram observadas reações adversas graves de transaminases hepáticas elevadas com bilirrubina total elevada em pacientes que receberam TAVNEOS® (avacopana) em associação com ciclofosfamida (seguida de azatioprina ou micofenolato) ou rituximabe e trimetoprima e sulfametoxazol. No contexto pós-comercialização, foram notificados casos de lesão hepática induzida por fármacos e síndrome do desaparecimento do ducto biliar (VBDS), incluindo casos com desfecho fatal.

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

A utilização de TAVNEOS® (avacopana) tem de ser evitada em pacientes 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 do tratamento.

Os pacientes têm de ser monitorizados quanto às transaminases hepáticas e à bilirrubina total pelo menos a cada 4 semanas após o início da terapia durante os primeiros 6 meses de tratamento e conforme indicado clinicamente a partir de então.

Sistema imunológico e sanguíneo

A contagem de glóbulos brancos (leucócitos) tem de ser obtida antes do início da terapia e os pacientes têm de ser monitorados conforme indicado clinicamente e no âmbito do acompanhamento de rotina da condição subjacente do paciente.

O tratamento com TAVNEOS® (avacopana) não pode ser iniciado se a contagem de glóbulos brancos for inferior a 3.500/ μ L, ou se a contagem de neutrófilos for inferior a 1.500/ μ L ou se a contagem de linfócitos for inferior a 500/ μ L.

Os pacientes em tratamento com TAVNEOS® (avacopana) têm de ser instruídos para comunicarem imediatamente qualquer indício de infecção, hematomas inesperados, hemorragias ou outras manifestações de insuficiência da medula óssea.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Infecções graves

Foram notificadas infecções graves em pacientes que receberam agentes associados para tratamento de GPA ou PAM, incluindo TAVNEOS® (avacopana) em associação com rituximabe ou ciclofosfamida.

Os pacientes têm de ser avaliados quanto a eventuais infecções graves.

A avacopana não foi estudada em pacientes com hepatite B, hepatite C ou infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Antes e durante o tratamento, os pacientes devem notificar o seu médico se tiverem sido diagnosticados com tuberculose, hepatite B, hepatite C ou infecção pelo HIV.

Recomenda-se precaução ao tratar pacientes com história de tuberculose, hepatite B, hepatite C ou infecção pelo HIV.

A avacopana 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 da avacopana. Monitore os pacientes tratados quanto à vasculite associada ao ANCA de acordo com a prática habitual para sinais e sintomas clínicos de infecções por *Neisseria*.

Profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*

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

Imunização

A segurança da imunização com vacinas vivas, após a terapia com avacopana, não foi estudada.

As vacinas devem ser administradas preferencialmente antes do início do tratamento com avacopana ou durante a fase de repouso da doença.

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

Angioedema

Angioedema já foi notificado em pacientes em tratamento com avacopana.

Os pacientes 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. TAVNEOS® (avacopana) 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 *Hypericum perforatum*) com avacopana deve ser evitado.

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

Se não for possível evitar a coadministração a curto-prazo em paciente que já utiliza TAVNEOS® (avacopana), o paciente tem de ser monitorado atentamente em caso de recorrência da atividade da doença.

Cardiopatias

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

Foram notificados eventos adversos graves de cardiopatias em pacientes tratados com TAVNEOS® (avacopana). 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 rituximabe.

Malignidade

Os medicamentos imunomoduladores podem aumentar o risco de doenças malignas. Atualmente, os dados clínicos são limitados.

Presença de óleo de rícino hidrogenado etoxilado

Este medicamento contém óleo de rícino hidrogenado etoxilado, o que poderá causar indisposição gástrica e diarreia.

Mulheres com possibilidade para engravidar/gravidez

Não existem dados sobre a utilização de avacopana em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva.

TAVNEOS® (avacopana) não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar e que não utilizam métodos contraceptivos.

Categoria C de risco de gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

Não foi medida avacopana no leite de animais em lactação; contudo, foi detectada avacopana no plasma de crias de animais lactentes sem efeitos aparentes na descendência.

Não pode ser excluído qualquer risco para recém-nascidos/lactentes. Deve-se tomar uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção do tratamento com TAVNEOS® (avacopana) tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Este medicamento não deve ser utilizado durante a amamentação. Seu médico deverá decidir frente aos benefícios da amamentação ou da continuidade do tratamento.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de avacopana na fertilidade humana. Os dados relativos a animais não indicaram qualquer comprometimento da fertilidade masculina ou feminina.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A avacopana é um substrato de CYP3A4. A coadministração de indutores ou inibidores desta enzima pode afetar a farmacocinética da avacopana.

Efeito dos indutores potentes de CYP3A4 sobre a avacopana

A coadministração de TAVNEOS® (avacopana) 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 avacopana em aproximadamente 93% e 79%, respectivamente. Uma vez que esta interação pode resultar na redução da eficácia da avacopana, o uso de indutores enzimáticos potentes de CYP3A4 (por exemplo, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenobarbital, fenitoína, rifampicina e *Hypericum perforatum*) com TAVNEOS® (avacopana) deve ser evitado. Os pacientes que se prevê necessitarem de uma administração a longo-prazo destes medicamentos não devem ser tratados com TAVNEOS® (avacopana). Se não for possível evitar a coadministração a curto-prazo num paciente que já utiliza TAVNEOS® (avacopana), o paciente tem de ser monitorado atentamente quanto a recorrência da atividade da doença.

Efeito dos indutores moderados de CYP3A4 sobre a avacopana

Recomenda-se precaução ao prescrever indutores moderados de CYP3A4 (por exemplo, bosentana, efavirenz, etravirina e modafinila) como medicamentos concomitantes com a avacopana, e os benefícios e riscos da avacopana devem ser avaliados cuidadosamente.

Efeito dos inibidores potentes de CYP3A4 sobre a avacopana

A coadministração de avacopana com o itraconazol, um potente inibidor enzimático de CYP3A4, resultou num aumento da AUC e da C_{max} de avacopana em aproximadamente 2,2 vezes e 1,9 vezes, respectivamente. Por conseguinte, os inibidores enzimáticos potentes de CYP3A4 (por exemplo, boceprevir, claritromicina, conivaptana, indinavir, itraconazol, cetoconazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina e voriconazol) devem ser utilizados com precaução nos pacientes que estão em tratamento com TAVNEOS® (avacopana). Os pacientes devem ser monitorados quanto ao potencial aumento dos efeitos indesejáveis devido ao aumento da exposição à avacopana.

A toranja ou pomelo e seu suco podem aumentar a concentração de avacopana; por essa razão, seu consumo deve ser evitado em pacientes tratados com TAVNEOS® (avacopana).

Efeitos da avacopana sobre outros medicamentos

A avacopana 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, alfentanila, ciclosporina, di-hidroergotamina, ergotamina, fentanila, sirolimo e tacrolimo). Recomenda-se precaução quando estes medicamentos são utilizados com TAVNEOS® (avacopana). Os pacientes devem ser tratados em conformidade com o resumo das características dos respetivos medicamentos com um índice terapêutico estreito. Podem ser necessárias reduções de dose ou monitoramento de eventos adversos.

Em um estudo clínico, a coadministração da avacopana com sinvastatina, um substrato sensível do CYP3A4, aumentou a exposição sistêmica total (AUC) da sinvastatina em 3,5 vezes e a C_{max} em 3,2 vezes. Ajustes de dose devem ser avaliados.

Efeito do óleo de rícino hidrogenado etoxilado em substratos sensíveis de glicoproteína P (P-gp)

Um efeito clinicamente relevante do excipiente óleo de rícino hidrogenado etoxilado em substratos sensíveis de P-gp com biodisponibilidade relativamente baixa (por exemplo, etexilato de dabigatрана) não pode ser excluído. Recomenda-se precaução ao utilizar substratos P-gp de biodisponibilidade baixa em pacientes em tratamento com TAVNEOS® (avacopana).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

TAVNEOS® (avacopana) deve ser armazenado em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Seu prazo de validade é de 48 meses a partir da data de fabricação. **Após aberto, válido por 30 dias.**

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

TAVNEOS® (avacopana) é apresentado em cápsulas de corpo amarelo e tampa laranja-claro com a inscrição “CCX168” em preto.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

TAVNEOS® (avacopana) deve ser administrado em associação com um regime de rituximabe ou ciclofosfamida da seguinte forma:

- rituximabe em 4 doses intravenosas semanais, ou;
- ciclofosfamida intravenosa ou oral durante 13 ou 14 semanas, seguida de azatioprina ou micofenolato de mofetila oral e;
- glicocorticoides conforme indicado clinicamente.

Para obter detalhes sobre as doses, o uso concomitante de glicocorticoides e dados sobre a eficácia e segurança das associações, ver seções “2. Resultados de eficácia” e “9. Reações adversas”.

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

Esquecimento de dose

Se um paciente 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, a dose em falta não deve ser tomada.

Gerenciamento 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 paciente desenvolver leucopenia (contagem dos glóbulos brancos $< 2 \times 10^9/\text{L}$) ou neutropenia (neutrófilos $< 1 \times 10^9/\text{L}$), ou linfopenia (linfócitos $< 0,2 \times 10^9/\text{L}$);

- o paciente ter uma infecção 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 risco-benefício.

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

A descontinuação permanente do tratamento tem de ser considerada se:

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

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste da dose em pacientes idosos.

Comprometimento hepático

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado.

A avacopana não foi estudada em pacientes com comprometimento hepático grave (classe C de Child-Pugh) e, por conseguinte, não é recomendado para utilização nesta população de pacientes.

Comprometimento renal

Não é necessário ajuste da dose com base na função renal.

A avacopana não foi estudada em pacientes com vasculite associada ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) com uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) inferior a 15 ml/min/1,73 m², que estão em diálise ou que necessitem de diálise ou troca de plasma.

Doença grave manifestada como hemorragia alveolar

A avacopana não foi estudada em pacientes com doença grave manifestada como hemorragia alveolar.

População pediátrica

A segurança e eficácia de TAVNEOS® (avacopana) em adolescentes (12 a 17 anos) não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na seção “2. Resultados de Eficácia”, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica. A segurança e eficácia de avacopana em crianças com idade inferior a 12 anos não foram ainda estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Modo de usar

Este medicamento destina-se à via oral.

As cápsulas são para ser tomadas com alimentos e engolidas inteiras com água.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais frequentes são náusea (23,5%), cefaleia (20,5%), número de leucócitos diminuído (18,7%), infecção 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%).

As reações adversas observadas no estudo principal de fase 3 da vasculite associada ao ANCA em pacientes tratados com TAVNEOS® (avacopana) estão listadas na Tabela 6 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 6: Reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Infecções e infestações	Infecção das vias respiratórias superiores, Nasofaringite	Pneumonia, Rinite, Infecção do trato urinário, Sinusite, Bronquite, Gastroenterite, Infecção das vias respiratórias inferiores, Celulite, <i>Herpes zoster</i> , Gripe, Candidíase oral, Herpes oral, Otite média	
Doenças do sangue e do sistema linfático		Neutropenia	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia		
Doenças gastrointestinais	Náusea, Diarreia, Vômito	Dor abdominal alta	
Afecções hepatobiliares	Prova da função hepática aumentada*		
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Angioedema
Exames complementares de diagnóstico	Número de leucócitos diminuído**	Creatinofosfoquinase no sangue aumentada	

- * Alanina aminotransferase aumentada, bilirrubina total aumentada, função hepática anormal, gama glutamil transferase 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 pacientes, 13,3% dos pacientes do grupo da avacopana e 11,6% dos pacientes do grupo da prednisona tiveram uma reação adversa de aumento na prova da função hepática (PFH).

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

No estudo principal de fase 3, os eventos adversos de afecções 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 rituximabe (3,7%).

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

Lesão hepática induzida por medicamentos e síndrome do desaparecimento do ducto biliar (VBDS) foram relatadas no monitoramento pós-comercialização.

Neutropenia

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

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

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

Creatinofosfoquinase aumentada

No estudo principal de fase 3, 6 pacientes (3,6%) do grupo da avacopana e 1 paciente (0,6%) do grupo da prednisona tiveram reações adversas de creatinofosfoquinase (CPK) aumentada.

Hipersensibilidade incluindo angioedema

No estudo principal de fase 3, 2 pacientes (1,2%) do grupo da avacopana tiveram uma reação adversa de angioedema. Um paciente foi hospitalizado devido ao evento. A avacopana foi interrompida e ambos os eventos foram resolvidos sem sequelas. A avacopana foi reiniciada num paciente 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 pacientes tratados com avacopana e com um regime baseado numa associação com

ciclofosfamida seguida de azatioprina em comparação com os tratados com um regime baseado numa associação com rituximabe (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 da avacopana. Não existem dados relativos a crianças com menos de 12 anos de idade.

Pacientes idosos

O perfil de segurança foi semelhante entre os pacientes ≥ 65 anos de idade e os pacientes adultos < 65 anos de idade nos estudos clínicos.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A avacopana foi estudada 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 paciente seja monitorado para detectar quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas, e devem ser prestados tratamento sintomático e cuidados de apoio adequados.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS

Registro – 1.0151.0135
Farm. Resp.: Cristina J. Nakai
CRF-SP 14.848

Registrado por:
CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.
Rua Gomes de Carvalho, 1195 – Cj. 32 – Vila Olímpia
CEP: 04547-004 – São Paulo – SP
CNPJ 62.969.589/0001-98

Produzido por:
Patheon Pharmaceuticals Inc.
Cincinatti, Ohio – Estados Unidos da América

SAC

0800 600 8810
tavneos@cslbehring.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 16/12/2025.

CCDS V3.0



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/12/2025	NA	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	10 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 180