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 DE EL MEDICAMENTO

FABHALTA 200 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene clorhidrato de iptacopán monohidrato equivalente a 200 mg de iptacopán.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula)

Cápsula dura opaca de color amarillo pálido de tamaño 0 (21,2 a 22,2 mm) con "LNP200" en el cuerpo y "NVR" en la tapa, que contiene polvo blanco o casi blanco a rosa violáceo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hemoglobinuria paroxística nocturna

FABHALTA está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que presentan anemia hemolítica.

Glomerulopatía por complemento 3

FABHALTA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con glomerulopatía por complemento 3 (GC3) en combinación con un inhibidor del sistema renina-angiotensina (SRA), o en pacientes que no toleran los inhibidores del SRA, o para quienes un inhibidor de SRA está contraindicado (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de 200 mg por vía oral dos veces al día.

Los profesionales sanitarios deben aconsejar a los pacientes sobre la importancia de cumplir la pauta posológica. En pacientes con HPN, la adherencia es importante para minimizar el riesgo de hemólisis (ver sección 4.4).

Si se olvida una o varias dosis, se debe aconsejar al paciente que tome una dosis lo antes posible (incluso si es poco antes de la siguiente dosis programada) y que luego reanude el horario de dosificación habitual. Los pacientes con HPN que hayan olvidado varias dosis consecutivas deben de recibir seguimiento para detectar posibles signos y síntomas de hemólisis.

La HPN es una enfermedad que requiere tratamiento crónico. No se recomienda interrumpir el tratamiento con este medicamento a menos que esté clínicamente indicado (ver sección 4.4).

Pacientes con HPN que cambian de anti-C5 (eculizumab, ravulizumab) u otras terapias para la HPN a iptacopán
Para reducir el potencial riesgo de hemólisis con la interrupción brusca del tratamiento:
- Para los pacientes que cambian de eculizumab, se debe iniciar el tratamiento con iptacopán en la primera semana después de la última dosis de eculizumab.
- Para los pacientes que cambian de ravulizumab, se debe iniciar el tratamiento con iptacopán en las primeras 6 semanas después de la última dosis de ravulizumab.

No se han estudiado cambios de tratamiento a partir de otros inhibidores del complemento aparte de eculizumab y ravulizumab.

Pacientes con GC3 después del trasplante renal (GC3 recurrente)
El diagnóstico de GC3 recurrente se debe realizar basándose en el depósito histológico de C3 en los glomérulos del riñón trasplantado. El depósito de C3 se puede detectar en una biopsia rutinaria después del trasplante; de lo contrario, se debe realizar una biopsia cuando los signos clínicos indiquen GC3 recurrente. El tratamiento con iptacopán puede iniciarse antes de la aparición de signos clínicos como la disminución de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) o el aumento de la relación proteína/creatinina en orina (UPCR, por sus siglas en inglés), como se realizó en el estudio X2202 (ver sección 5.1). La experiencia en los estudios clínicos sobre el uso de iptacopán en pacientes con GC3 recurrente después del trasplante es limitada (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales
Personas de edad avanzada
No se requiere ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal
No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe entre 60 y <90 ml/min) o moderada (TFGe entre 30 y <60 ml/min). Actualmente no se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave o en diálisis y no se pueden dar recomendaciones de dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática
No se recomienda el uso de iptacopán en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C). No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) o moderada (Child-Pugh clase B) (ver sección 5.2).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de iptacopán en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Para uso oral.

Este medicamento puede tomarse con o sin alimentos (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes que no estén vacunados actualmente contra *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento supere el riesgo de desarrollar una infección por estas bacterias encapsuladas (ver sección 4.4).
- Pacientes con infección no resuelta causada por bacterias encapsuladas, incluyendo *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae* tipo B, al inicio del tratamiento.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Infecciones graves causadas por bacterias encapsuladas

El uso de inhibidores del complemento, como iptacopán, puede predisponer a las personas a infecciones graves, potencialmente mortales o mortales causadas por bacterias encapsuladas. Para reducir el riesgo de infección, todos los pacientes deben estar vacunados contra bacterias encapsuladas, incluidas *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*. Se recomienda vacunar a los pacientes contra *Haemophilus influenzae* tipo B si la vacuna está disponible. Los profesionales sanitarios deben consultar las recomendaciones de las pautas locales de vacunación.

Las vacunas deben administrarse al menos 2 semanas antes de la administración de la primera dosis de iptacopán. Si el tratamiento debe iniciarse antes de la vacunación, los pacientes deben vacunarse lo antes posible y recibir profilaxis antibacteriana hasta 2 semanas después de la administración de la vacuna.

Si es necesario, los pacientes pueden volver a vacunarse de acuerdo con las recomendaciones de las guías locales de vacunación.

La vacunación reduce, pero no elimina, el riesgo de infección grave. La infección grave puede convertirse rápidamente en una amenaza mortal o ser mortal si no se reconoce y trata a tiempo. Los pacientes deben ser informados y recibir seguimiento para detectar signos y síntomas tempranos de infección grave. Los pacientes deben ser evaluados y tratados inmediatamente si se sospecha una infección. Se puede considerar el uso de iptacopán durante el tratamiento de una infección grave tras una evaluación de los riesgos y beneficios (ver sección 4.8).

Seguimiento de laboratorio de la HPN

Los pacientes con HPN que reciben iptacopán deben recibir seguimiento regularmente para detectar signos y síntomas de hemólisis, incluyendo la medición de los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH).

Seguimiento de las manifestaciones de la HPN tras la interrupción del tratamiento

Si se debe interrumpir el tratamiento, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con HPN para detectar signos y síntomas de hemólisis durante al menos 2 semanas después de la última dosis. Estos signos y síntomas incluyen, entre otros, niveles elevados de LDH junto con una disminución repentina del nivel de la hemoglobina o del clon de HPN, fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, disnea, disfagia, disfunción eréctil o eventos vasculares adversos mayores (MAVEs, por sus siglas en inglés), incluida la trombosis venosa o arterial. Si es necesario interrumpir el tratamiento, se debe considerar una terapia alternativa.

Si se produce hemólisis después de la interrupción del tratamiento con iptacopán, se debe considerar la posibilidad de reiniciar el tratamiento.

Administración con otros medicamentos

No se ha estudiado clínicamente el uso concomitante de iptacopán con inductores potentes del CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP y OATP1B1/3; por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante debido a la posible reducción de la eficacia de iptacopán (ver sección 4.5). Si no se puede identificar un medicamento concomitante alternativo, se debe realizar un seguimiento de los pacientes con HPN para detectar posibles signos y síntomas de hemólisis.

Tratamiento de pacientes con GC3

Los pacientes con GC3 tratados con medicamentos inmunosupresores pueden mostrar una reducción modesta de la proteinuria con iptacopán, lo cual probablemente esté relacionado con la naturaleza más resistente al tratamiento de la GC3 en estos pacientes.

No hay experiencia con el uso de iptacopán en pacientes con GC3 en riñón nativo que tengan proteinuria por debajo de 1 g/g al inicio del tratamiento.

Materiales informativos

Todos los médicos que tengan la intención de recetar FABHALTA deben asegurarse de haber recibido y estar familiarizados con los materiales informativos para médicos. Los médicos deben explicar y discutir los beneficios y riesgos de la terapia FABHALTA con el paciente y proporcionarle el paquete de información para el paciente. Se debe indicar al paciente que busque atención médica inmediata si experimenta algún signo o síntoma de infección grave o hemólisis grave (pacientes con HPN) después de la interrupción del tratamiento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre iptacopán

Fuertes inductores del CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP y OATP1B1/3
Aunque no se ha estudiado clínicamente la administración concomitante de iptacopán con inductores potentes del CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP y OATP1B1/3, como rifampicina, no se recomienda el uso concomitante con iptacopán debido al potencial de reducción de la eficacia de iptacopán (ver sección 4.4).

Efectos de iptacopán sobre otros medicamentos

Sustratos del CYP3A4
Los datos *in vitro* mostraron que iptacopán tiene potencial de inducción del CYP3A4 y puede disminuir la exposición de los sustratos sensibles al CYP3A4. No se ha estudiado clínicamente el uso concomitante de iptacopán y sustratos sensibles al CYP3A4. Se debe tener precaución si se requiere la administración conjunta de iptacopán con sustratos sensibles al CYP3A4, especialmente para aquellos con un estrecho índice terapéutico (p.ej. carbamazepina, ciclosporina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus).

Sustratos del CYP2C8
Los datos *in vitro* mostraron que iptacopán tiene potencial de inhibición dependiente del tiempo del CYP2C8 y puede aumentar la exposición de sustratos sensibles al CYP2C8, como repaglinida, dasabuvir o paclitaxel. No se ha estudiado clínicamente el uso concomitante de iptacopán y sustratos sensibles al CYP2C8. Se debe tener precaución si se requiere la administración conjunta de iptacopán con sustratos sensibles al CYP2C8.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de iptacopán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción a exposiciones entre 2 y 8 veces superiores a la exposición humana a la dosis humana máxima recomendada (DHMR) (ver sección 5.3).

La HPN en el embarazo se asocia con resultados maternos adversos, como empeoramiento de las citopenias, eventos trombóticos, infecciones, hemorragias, abortos espontáneos y aumento de la

mortalidad materna, así como con resultados fetales adversos, como la muerte fetal y el parto prematuro.

La GC3 en el embarazo puede estar asociada con resultados maternos adversos, en particular preeclampsia y aborto espontáneo, así como resultados fetales adversos, incluyendo prematuridad y bajo peso al nacer.

El uso de iptacopán en mujeres embarazadas o que planean quedar embarazadas sólo puede considerarse después de una cuidadosa evaluación del riesgo y los beneficios, si es necesario.

Lactancia

Se desconoce si iptacopán se excreta en la leche materna. No hay datos sobre los efectos de iptacopán en el recién nacido/lactante amamantado ni en la producción de leche.

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

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de iptacopán en la fertilidad humana. Los datos no clínicos disponibles no sugieren un efecto del tratamiento con iptacopán sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes adultos con HPN fueron infección del tracto respiratorio superior (18,9%), cefalea (18,3%) y diarrea (11,0%). La reacción adversa grave notificada con mayor frecuencia fue la infección del tracto urinario (1,2%).

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia en pacientes adultos con GC3 fue infección del tracto respiratorio superior (12,9%). La reacción adversa grave notificada con mayor frecuencia fue la infección neumocócica (1%).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con iptacopán en pacientes con HPN y GC3. Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y su frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100), raras (≥1/10 000 a <1/1 000) o muy raras (<1/10 000).

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Categoría de frecuencia	
	HPN	**GC3**
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior[1]	Muy frecuente	Muy frecuente
Infección del tracto urinario[2]	Frecuente	
Bronquitis[3]	Frecuente	
Infección neumocócica[4]		Frecuente
Neumonía bacteriana	Raro	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Disminución del recuento de plaquetas	Frecuente	
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea[5]	Muy frecuente	
Mareos	Frecuente	
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	Muy frecuente	
Dolor abdominal[6]	Frecuente	
Náuseas	Frecuente	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Urticaria	Raro	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia	Frecuente	

[1] La infección del tracto respiratorio superior incluye entidades como influenza, nasofaringitis, faringitis, rinitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior.
[2] La infección del tracto urinario incluye entidades como infección del tracto urinario y cistitis por escherichia.
[3] Bronquitis incluye entidades como bronquitis, bronquitis haemophilus y bronquitis bacteriana.
[4] La infección neumocócica incluye entidades como neumonía neumocócica y sepsis neumocócica.
[5] Cefalea incluye entidades como dolor de cabeza y malestar de cabeza.
[6] Dolor abdominal incluye entidades como dolor abdominal, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal y malestar abdominal.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones
En los estudios clínicos de HPN, 1/164 (0,6%) paciente con HPN informó de neumonía bacteriana grave mientras recibía tratamiento con iptacopán; el paciente había sido vacunado contra *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo B y se recuperó después del tratamiento con antibióticos mientras continuaba el tratamiento con iptacopán.

En los estudios clínicos completados de GC3, 1 paciente con GC3 informó de infección neumocócica grave con neumonía y sepsis mientras recibían tratamiento con iptacopán; el paciente había sido vacunado contra *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo B y se recuperó después del tratamiento con antibióticos. El tratamiento con iptacopán fue interrumpido y reiniciado después de la recuperación.

Disminución del recuento de plaquetas en pacientes con HPN
Se notificó una disminución del recuento de plaquetas en 12/164 (7%) pacientes con HPN. De estos, 5 pacientes tuvieron eventos de gravedad leve, 5 tuvieron eventos moderados y 2 tuvieron eventos graves. Los pacientes con eventos graves tenían anticuerpos antiplaquetarios concurrentes o aplasia idiopática de la médula ósea con trombocitopenia preexistente. Los eventos comenzaron dentro de los primeros 2 meses de tratamiento con iptacopán en 7/12 pacientes, y después de una exposición más prolongada (111 a 951 días) en 5/12 pacientes. En la fecha de corte de datos, 7 (58%) pacientes se habían recuperado o los eventos se estaban resolviendo y el tratamiento con iptacopán se había continuado durante todo el tratamiento en todos los pacientes.

Aumento del colesterol en sangre y de la presión arterial en pacientes con HPN
En los pacientes tratados con iptacopán 200 mg dos veces al día en los estudios clínicos de HPN, se observó de un aumento medio desde el inicio, de aproximadamente 0,7 mmol/l en el mes 6 para el colesterol total y el colesterol LDL. Los valores medios se mantuvieron dentro de los rangos normales. Se observaron aumentos de la presión arterial, en particular de la presión arterial diastólica (PAD) (aumento medio de 4,7 mmHg en el mes 6). La PAD media no superó los 80 mmHg. Los aumentos del colesterol total, el C-LDL y la PAD se correlacionaron con aumentos de la hemoglobina (mejoría de la anemia) en pacientes con HPN (ver sección 5.1).

En pacientes tratados con iptacopán 200 mg dos veces al día en el estudio clínico de GC3, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en el colesterol total, el colesterol LDL o la presión arterial en comparación con el placebo.

Disminución de la frecuencia cardíaca en pacientes con HPN
En pacientes tratados con iptacopán 200 mg dos veces al día en estudios clínicos de HPN, se observó una disminución media de la frecuencia cardiaca de aproximadamente 5 lpm en el mes 6 (media de 68 lpm).

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

Durante los estudios clínicos, algunos pacientes tomaron hasta 800 mg de iptacopán al día y esto fue bien tolerado. En voluntarios sanos, la dosis más alta fue de 1 200 mg administrados como dosis única y fue bien tolerada.

Se deben iniciar medidas generales de apoyo y tratamiento sintomático en caso de sospecha de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores del complemento, código ATC: L04AJ08

Mecanismo de acción

Iptacopán es un inhibidor proximal del complemento que se dirige al Factor B (FB) para inhibir selectivamente la vía alternativa. En HPN, la inhibición de FB en la vía alternativa de la cascada del complemento impide la activación de la convertasa C3 y la posterior formación de la convertasa C5 para controlar tanto la hemólisis extravascular mediada por C3 como la hemólisis intravascular mediada por el complemento terminal.

En GC3, la sobreactivación de la vía alternativa del complemento conduce al depósito de C3 en el glomérulo, lo que desencadena inflamación, lesión glomerular y fibrosis renal. Iptacopán bloquea selectivamente la sobreactivación de la vía alternativa al inhibir la actividad de la convertasa C3 relacionada con la vía alternativa, lo que lleva a una disminución de la escisión de C3 y una reducción de la deposición de C3 en el riñón.

Efectos farmacodinámicos

El inicio de la inhibición de la vía alternativa del complemento, medida mediante un ensayo *ex vivo* de la vía alternativa, niveles de Bb (fragmento b del Factor B) y niveles plasmáticos de C5b-9, fue ≤2 horas después de una dosis única de iptacopán en voluntarios sanos.

Se observó un efecto comparable de iptacopán en pacientes con HPN previamente expuestos a agentes anti-C5 y en pacientes que no habían recibido tratamiento previo.

En pacientes con HPN sin tratamiento previo, 200 mg de iptacopán dos veces al día redujo la LDH en un >60% en comparación con el valor basal después de 12 semanas y mantuvo el efecto hasta el final del estudio.

En pacientes con GC3, el nivel medio de C3 en suero aumentó un 249% en comparación con el valor inicial al día 14 del tratamiento con iptacopán, reflejando la inhibición de la escisión patológica de C3. Los niveles de C5b-9 soluble en plasma y C5b-9 soluble en orina disminuyeron desde el valor inicial en un 71,8% y 92,1%, respectivamente, en la primera observación al día 30 del tratamiento con iptacopán 200 mg dos veces al día. El efecto se mantuvo durante el período de observación de 12 meses. También se observó una reducción de la deposición glomerular de C3 a los 6 meses, basada en el cambio en la puntuación del depósito de C3.

Electrofisiología cardíaca

En un estudio clínico del intervalo QTc en voluntarios sanos, a dosis máxima de iptacopán de hasta 1 200 mg (que proporcionaron una exposición superior a 4 veces la dosis de 200 mg dos veces al día) no mostraron ningún efecto sobre la repolarización cardíaca ni sobre el intervalo QT.

Eficacia clínica y seguridad

Hemoglobinuria paroxística nocturna
La eficacia y la seguridad de iptacopán en pacientes adultos con HPN se evaluaron en dos estudios multicéntricos, abiertos, de fase III de 24 semanas de duración: un estudio controlado con comparador activo (APPLY-PNH) y un estudio de un solo grupo (APPOINT-PNH).

APPLY-PNH: tratamiento anti-C5 con pacientes con HPN
En el APPLY-PNH se inscribieron pacientes adultos con HPN (tamaño del clon de glóbulos rojos ≥10%) con anemia residual (hemoglobina <10 g/dl) a pesar del tratamiento previo con un régimen estable de tratamiento anti-C5 (eculizumab o ravulizumab) durante al menos 6 meses antes de la aleatorización.

Los pacientes (N=97) fueron aleatorizados en una proporción de 8:5 para recibir 200 mg de iptacopán por vía oral dos veces al día (N=62) o para continuar el tratamiento anti-C5 (eculizumab N=23; o ravulizumab N=12) durante la duración del período controlado aleatorizado (PCA) de 24 semanas. La aleatorización se estratificó en función del tratamiento previo con anti-C5 y los antecedentes transfusionales en los últimos 6 meses.

Los datos demográficos y las características iniciales de la enfermedad, por lo general, estuvieron bien equilibrados entre los grupos de tratamiento. Al inicio del estudio, los pacientes tenían una edad media (desviación estándar [DE]) de 51,7 (16,9) años (intervalo 22-84) y de 49,8 (16,7) años (intervalo 20-82) para el grupo de iptacopán y de anti-C5, respectivamente, y el 69% de los pacientes eran mujeres en ambos grupos. La hemoglobina media (DE) fue de 8,9 (0,7) g/dl y 8,9 (0,9) g/dl, en el grupo de iptacopán y de anti-C5, respectivamente. El 57% (grupo de iptacopán) y el 60% (grupo de anti-C5) de los pacientes recibieron al menos una transfusión en los 6 meses previos a la aleatorización. Entre ellas, la media (DE) del número de transfusiones fue de 3,1 (2,6) y 4,0 (4,3) en el grupo de iptacopán y de anti-C5, respectivamente. La media (DE) de LDH fue de 269,1 (70,1) U/l en el grupo de iptacopán y de 272,7 (84,8) U/l en el grupo de anti-C5. La media (DE) del recuento absoluto de reticulocitos fue de 193,2 (83,6) 10^9/l en el grupo de iptacopán y de 190,6 (80,9) 10^9/l en el grupo de anti-C5. La media

(DE) del tamaño total del clon de glóbulos rojos de HPN (tipo II + III) fue del 64,6% (27,5%) en el grupo de iptacopán y del 57,4% (29,7%) en el grupo de anti-C5.

Durante el PCA, 1 paciente del grupo de iptacopán interrumpió el tratamiento debido al embarazo; ninguna paciente del grupo anti-C5 lo interrumpió.

La eficacia se basó en dos variables primarias para demostrar la superioridad de iptacopán frente al tratamiento anti-C5 en la obtención de una respuesta hematológica después de 24 semanas de tratamiento, sin necesidad de transfusión, mediante la evaluación de la proporción de pacientes que demostraron: 1) un aumento mantenido de ≥2 g/dl en los niveles de hemoglobina desde el inicio (mejoría de la hemoglobina) y/o 2) niveles mantenidos de hemoglobina ≥12 g/dl.

Iptacopán demostró superioridad frente al tratamiento anti-C5 en las dos variables primarias, así como en varias variables secundarias, como la evitación de transfusiones, los cambios desde el inicio en los niveles de hemoglobina, las puntuaciones de fatiga de la evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas (FACIT, por sus siglas en inglés), los recuentos absolutos de reticulocitos y la tasa anualizada de hemólisis en brecha clínica (ver Tabla 2).

El efecto del tratamiento con iptacopán sobre la hemoglobina se observó desde el día 7 y se mantuvo durante todo el estudio (ver Figura 1).

Tabla 2 Resultados de eficacia para el período de tratamiento aleatorizado de 24 semanas en APPLY-PNH

Variables	**Iptacopán (N=62)**	**Anti-C5 (N=35)**	**Diferencia (IC del 95%) Valor p**
Variables primarias			
Número de pacientes que lograron una mejoría de la hemoglobina (aumento mantenido de los niveles de hemoglobina ≥2 g/dl desde el inicio en ausencia de transfusiones) Tasa de respuesta[c] (%)	51/60[b] 82,3	0/35[b] 2,0	 80,2 (71,2, 87,6) <0,0001
Número de pacientes que alcanzaron un nivel mantenido de hemoglobina ≥12 g/dl[a] en ausencia de transfusiones Tasa de respuesta[c] (%)	42/60[b] 68,8	0/35[b] 1,8	 67,0 (56,4, 76,9) <0,0001
Variables secundarias			
Número de pacientes que evitan la transfusión[d,e] Tasa de evitación de transfusiones[c] (%)	59/62[b] 94,8	14/35[b] 25,9	 68,9 (51,4, 83,9) <0,0001
Cambio en el nivel de hemoglobina desde el inicio (g/dl) (media ajustada[f])	3,60	-0,06	3,66 (3,20, 4,12) <0,0001
Cambio en la puntuación de fatiga FACIT desde el inicio (media ajustada[g])	8,59	0,31	8,29 (5,28, 11,29) <0,0001
Hemólisis en brecha clínica[h,i], % (n/N) Tasa anualizada de hemólisis en brecha clínica	3,2 (2/62) 0,07	17,1 (6/35) 0,67	 RR=0,10 (0,02, 0,61) 0,01
Variación absoluta en el recuento de reticulocitos desde el valor basal (10^9/l) (media ajustada[g])	-115,8	0,3	-116,2 (-132,0, -100,3) <0,0001
Relación entre la LDH y la línea de base (media geométrica ajustada[g])	0,96	0,98	Ratio = 0,99 (0,89, 1,10) 0,84
MAVEs[h] % (n/N) Tasa anualizada de MAVEs[h]	1,6 (1/62) 0,03	0 0	 0,03 (-0,03, 0,10) 0,32

RR: relación de tasas; LDH: lactato deshidrogenasa; MAVEs, por sus siglas en inglés: eventos vasculares adversos mayores

[a,d,h] Evaluado entre los días 126 y 168[(a)], 14 y 168[(d)], 1 y 168[(h)].

[b] Basado en datos observados entre pacientes evaluables. (En 2 pacientes en los que faltaban parcialmente datos centrales de hemoglobina entre los días 126 y 168, la respuesta hematológica no pudo establecerse de forma inequívoca. La respuesta hematológica se obtuvo mediante imputación múltiple. Estos pacientes no interrumpieron el tratamiento).

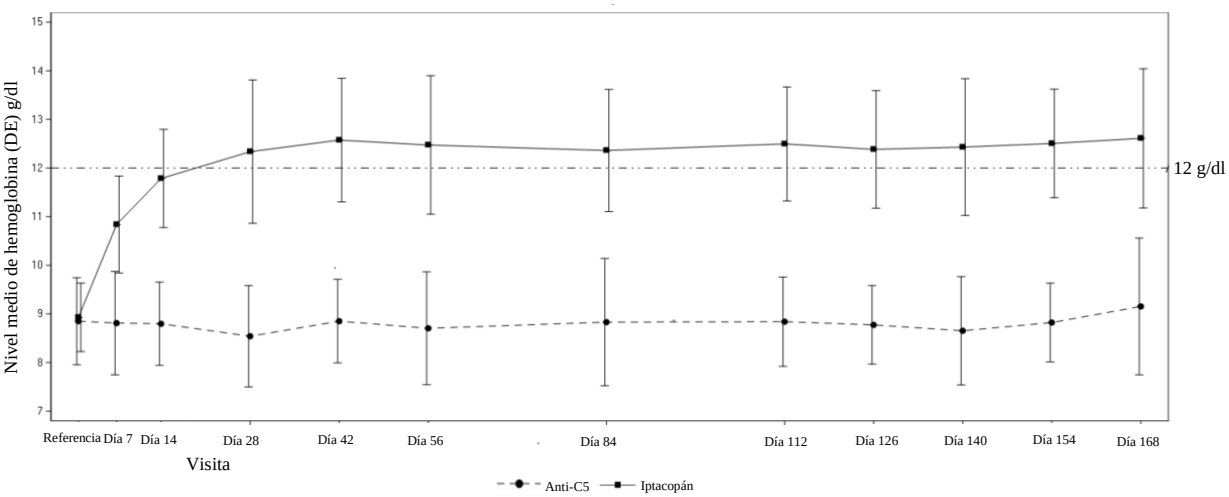
[c] La tasa de respuesta refleja la proporción estimada por el modelo.

[e] La evitación de transfusiones se define como la ausencia de administración de transfusiones de glóbulos rojos empaquetados entre los días 14 y 168 o el cumplimiento de los criterios para la transfusión entre los días 14 y 168.

[f,g] Se evaluó la media ajustada entre los días 126 y 168, se incluyeron los valores dentro de los 30 días posteriores a la exclusión[(f)]/inclusión[(g)] en el análisis.

[i] La hemólisis en brecha clínica se define como el cumplimiento de los criterios clínicos (ya sea disminución del nivel de hemoglobina ≥2 g/dl en comparación con la última evaluación o en un plazo de 15 días, o signos o síntomas de hemoglobinuria clínica, crisis dolorosa, disfagia o cualquier otro signo y síntoma clínico significativo relacionado con la HPN) y criterios de laboratorio (LDH >1,5 x LSN y aumento en comparación con las 2 últimas evaluaciones).

Figura 1 Nivel medio de hemoglobina* (g/dl) durante un período de tratamiento aleatorizado de 24 semanas en APPLY-PNH



*Nota: La figura incluye todos los datos de hemoglobina recogidos en el estudio, incluidos los valores realizados dentro de los 30 días posteriores a la transfusión de glóbulos rojos.

APPOINT-PNH: Estudio en pacientes sin tratamiento previo de inhibidores del complemento
El APPOINT-PNH fue un estudio de un solo brazo en 40 pacientes adultos con HPN (tamaño del clon de glóbulos rojos ≥10%) con hemoglobina <10 g/dl y LDH >1,5 LSN que no habían sido tratados previamente con un inhibidor del complemento. Los 40 pacientes recibieron 200 mg de iptacopán por vía oral dos veces al día durante el período principal abierto de tratamiento de 24 semanas.

Al inicio del estudio, los pacientes tenían una edad media (DE) de 42,1 (15,9) años (rango 18-81) y el 43% eran mujeres. La hemoglobina media (DE) era de 8,2 (1,1) g/dl. El 70% de los pacientes recibió al menos una transfusión en los 6 meses anteriores al tratamiento. Entre ellos, el número medio (DE) de transfusiones fue de 3,1 (2,1). La media (DE) del nivel de LDH fue de 1 698,8 (683,3) U/l, y la media (DE) del recuento absoluto de reticulocitos fue de 154,3 (63,7) 10^9/l. La media (DE) del tamaño total del clon de glóbulos rojos de HPN (tipo II + III) fue del 42,7% (21,2%). Ningún paciente interrumpió el período de tratamiento principal del estudio.

La eficacia se basó en la variable primaria que evaluó el efecto del tratamiento con iptacopán sobre la proporción de pacientes que lograron una mejoría de la hemoglobina (aumento mantenido de ≥2 g/dl en los niveles de hemoglobina desde el inicio, sin necesidad de transfusión de glóbulos rojos, después de 24 semanas).

Consulte la Tabla 3 para obtener resultados detallados de eficacia y consulte la Figura 2 para ver el cambio en el nivel medio de LDH durante el período de tratamiento principal de 24 semanas.

Tabla 3 Resultados de eficacia para el período de tratamiento principal de 24 semanas en APPOINT-PNH

Variables	**Iptacopán (N=40) IC del 95%**
Variable principal	
Número de pacientes que lograron una mejoría de la hemoglobina (aumento mantenido de los niveles de hemoglobina ≥2 g/dl desde el inicio en ausencia de transfusiones) Tasa de respuesta[c] (%)	31/33[b] 92,2 (82,5, 100,0)[d]
Variables secundarias	
Número de pacientes que alcanzaron un nivel mantenido de hemoglobina ≥12 g/dl[a] en ausencia de transfusiones Tasa de respuesta[c] (%)	19/33[b] 62,8 (47,5, 77,5)
Número de pacientes que evitan la transfusión[e,f] Tasa de evitación de transfusiones[c] (%)	40/40[b] 97,6 (92,5, 100,0)
Cambio en el nivel de hemoglobina desde el inicio (g/dl) (media ajustada[g])	+4,3 (3,9, 4,7)
Hemólisis en brecha clínica,[i,j], % (n/N) Tasa anualizada de hemólisis en brecha clínica	0/40 0,0 (0,0, 0,2)
Cambio absoluto en el recuento de reticulocitos desde el valor basal (10^9/l) (media ajustada[h])	-82,5 (-89,3, -75,6)
Cambio porcentual de LDH con respecto al valor basal (media ajustada[h])	-83,6 (-84,9, -82,1)
Porcentaje de pacientes con MAVEs[j]	0,0

[a,e,j] Evaluado entre los días 126 y 168[(a)], 14 y 168[(e)], 1 y 168[(j)].

[b] Basado en datos observados entre pacientes evaluables. (En 7 pacientes en los que faltaban parcialmente datos de hemoglobina central entre los días 126 y 168, la respuesta hematológica no pudo establecerse de forma inequívoca. La respuesta hematológica se obtuvo mediante imputación múltiple. Estos pacientes no interrumpieron el tratamiento).

[c] La tasa de respuesta refleja la proporción estimada por el modelo.

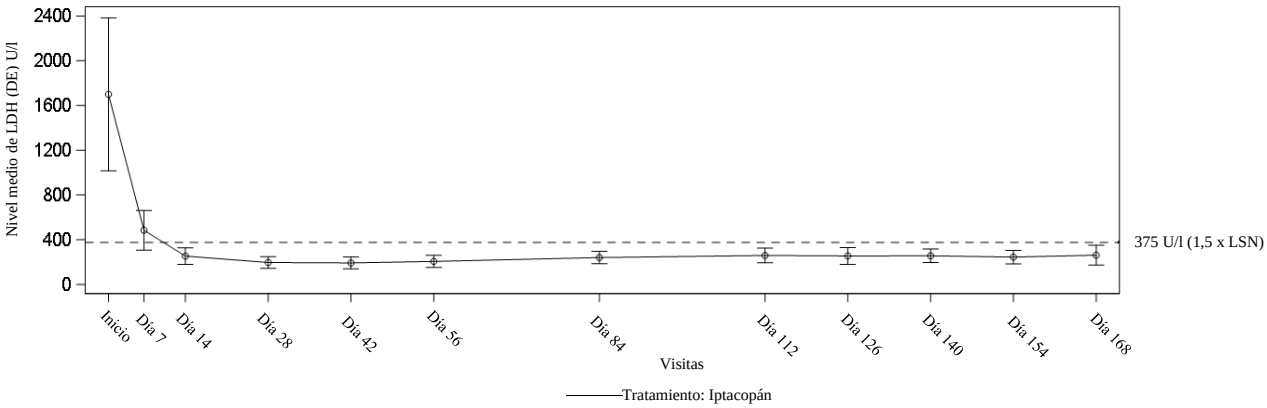
[d] El umbral para la demostración del beneficio fue del 15%, lo que representa la tasa que se habría esperado con el tratamiento anti-C5.

[f] La evitación de transfusiones se define como la ausencia de administración de transfusiones de glóbulos rojos empaquetados entre los días 14 y 168 o el cumplimiento de los criterios para la transfusión entre los días 14 y 168.

[g,h] Media ajustada evaluada entre los días 126 y 168, los valores dentro de los 30 días posteriores a la transfusión se excluyeron[(g)]/incluyeron[(h)] en el análisis.

[i] La hemólisis en brecha clínica se define como el cumplimiento de los criterios clínicos (disminución del nivel de hemoglobina ≥2 g/dl en comparación con la última evaluación o en un plazo de 15 días; o signos o síntomas de hemoglobinuria clínica, crisis dolorosa, disfagia o cualquier otro signo y síntoma clínico significativo relacionado con la HPN) y los criterios de laboratorio (LDH >1,5 x LSN y aumento en comparación con las 2 últimas evaluaciones).

Figura 2 Nivel medio de LDH (U/l) durante el período de tratamiento principal de 24 semanas en APPOINT-HPN



Glomerulopatía por complemento 3

La eficacia y seguridad de iptacopán en el tratamiento de GC3 se evaluaron en un total de 101 pacientes con GC3 en un estudio pivotal de fase III (APPEAR-C3G, en pacientes con riñón nativo, N=74) y dos estudios abiertos de apoyo (estudio X2202 en pacientes con riñón nativo (N=16) y pacientes con GC3 recurrente (N=11), y un estudio de extensión).

APPEAR-C3G

APPEAR-C3G, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, reclutó a 74 pacientes adultos con GC3 confirmada por biopsia, una UPCR ≥1 g/g y una TFGe ≥30 ml/min/1,73 m^2.

Se aleatorizó a los pacientes (1:1) para que recibieran iptacopán 200 mg por vía oral dos veces al día (N=38) o placebo (N=36) durante 6 meses, seguido de un periodo de tratamiento abierto de 6 meses en el que los pacientes recibieron iptacopán 200 mg por vía oral dos veces al día. Los 74 pacientes completaron el periodo doble ciego y 73 pacientes completaron el periodo de tratamiento abierto con iptacopán.

Los pacientes recibían una dosis estable máxima tolerada de un inhibidor del sistema renina-angiotensina (SRA). La aleatorización se estratificó en función de si los pacientes recibían o no un tratamiento inmunosupresor concomitante (es decir, corticosteroides y/o micofenolato mofetil/sódico [MMF/MPS]). Todas estas terapias (es decir, inhibidores del SRA, corticosteroides y MMF/MPS) debían estar en dosis estables 90 días antes de la aleatorización y durante todo el estudio.

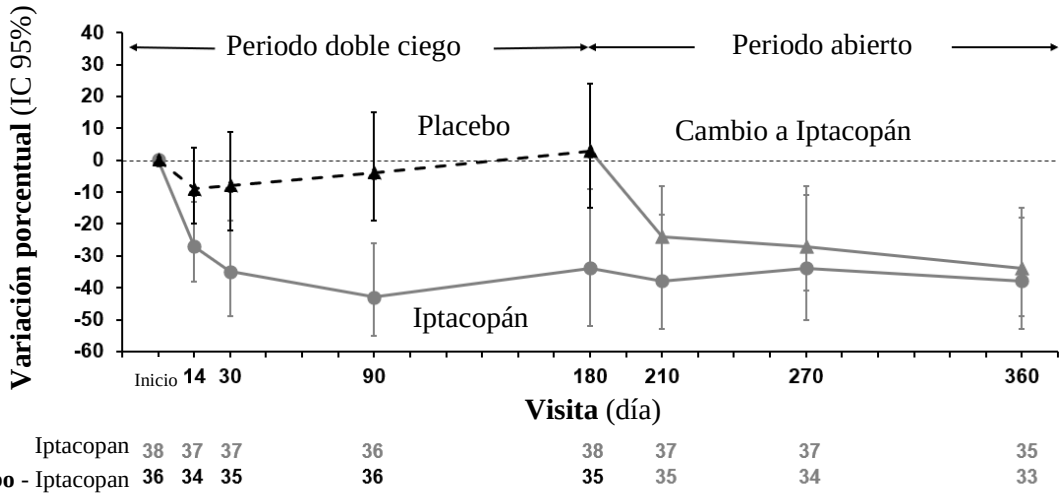
Al inicio del estudio, los pacientes tenían una edad media (desviación estándar [DE]) de 26,1 (10,4) años (intervalo 18-52) y 29,8 (10,8) años (intervalo 18-60) en los grupos de iptacopán y placebo, respectivamente. En el momento del diagnóstico de la GC3, el 40% (iptacopán) y el 17% (placebo) de los pacientes tenían <18 años. El 29% (iptacopán) y el 44% (placebo) de los pacientes eran mujeres. La UPCR media geométrica fue de 3,33 g/g y 2,58 g/g en los grupos de iptacopán y placebo, respectivamente. La media modelada histórica de la pendiente de la TFGe antes de la randomización fue de -10,75 frente a -7,64 ml/min/1,73 m² por año en los brazos de iptacopán y placebo, respectivamente. La media (DE) de la TFGe fue de 89,3 (35,2) ml/min/1,73 m^2 y 99,2 (26,9) ml/min/1,73 m^2 en los grupos de iptacopán y placebo, respectivamente. El 68% (iptacopán) y el 89% (placebo) de los pacientes presentaban el subtipo de glomerulonefritis C3 (GNC3), el 23,7% (iptacopán) y el 2,8% (placebo) de los pacientes presentaban el subtipo de enfermedad de depósitos densos (EDD). El 42% (iptacopán) y el 47% (placebo) de los pacientes recibieron una dosis estable de tratamiento inmunosupresor con corticosteroides y/o MMF/MPS.

La variable principal de eficacia fue la reducción porcentual de la UPCR de 24 horas en comparación con el valor basal tras 6 meses de tratamiento.

Iptacopán fue superior a placebo, con una reducción estadísticamente significativa del 35,1% (95% IC: 13,8%, 51,1%, p unilateral=0,0014) en la UPCR de 24 horas respecto al valor basal en comparación con el placebo tras 6 meses de tratamiento (-30,2% y +7,6% para iptacopán y placebo, respectivamente). El efecto de iptacopán sobre la UPCR de 24 horas se mantuvo hasta los 12 meses (-40,0% con respecto al valor basal). Los pacientes que cambiaron de placebo a iptacopán en el periodo de tratamiento abierto de 6 meses experimentaron una reducción del 31,0% en la UPCR de 24 horas del mes 6 al mes 12. La trayectoria de la UPCR de la primera orina de la mañana (FMV, por sus siglas en inglés) se describe en la Figura 3.

En un análisis post-hoc, iptacopán redujo el porcentaje de pacientes con proteinuria en rango nefrótico (definida como UPCR ≥3 g/g) desde el 55,3% al inicio al 31,6% y 36,8% a los 6 y 12 meses, respectivamente. El porcentaje de pacientes asignados aleatoriamente a placebo con proteinuria en rango nefrótico randomizados a placebo incrementó del 30,6% al inicio al 41,7% en el mes 6. Después del cambio al tratamiento con iptacopán disminuyó al 27,8% en el mes 12.

Figura 3 Media geométrica del cambio porcentual respecto al valor basal en la FMV UPCR hasta los 12 meses (APPEAR-C3G)



El tratamiento con iptacopán durante 6 meses dio lugar a una mejora numérica de 2,2 ml/min/1,73 m^2 (IC del 95%: -2,7, 7,1, p unilateral=0,3241) en la TFGe con respecto al valor basal en comparación con placebo (1,3 y -0,9 ml/min/1,73 m^2 para iptacopán y placebo, respectivamente). La TFGe se mantuvo estable durante los 12 meses de duración del estudio en el brazo de tratamiento con iptacopán (+0,4 ml/min/1,73 m^2 desde el valor basal).

El tratamiento durante 6 meses con iptacopán resultó en una diferencia media en el depósito de C3 glomerular de -1,9 (IC del 95%: -3,3, -0,5; p unilateral nominal=0,0053) desde el inicio, en comparación con placebo. El cambio desde el inicio con iptacopán fue de -0,78 (IC del 95%: -1,81; 0,25) en comparación con un aumento de 1,09 (IC del 95%: 0,11; 2,08) con placebo.

X2202 y estudio de extensión
La eficacia de iptacopán en adultos con GC3 quedó avalada por un estudio abierto de fase II X2202 en pacientes con GC3 en riñón nativo (N=16) y pacientes con GC3 recurrente tras un trasplante renal (N=11) durante 3 meses.

El diagnóstico de GC3 recurrente requiere la evaluación histológica de la intensidad de la tinción de C3 glomerular en una biopsia reciente del riñón trasplantado. La edad media basal fue de 35 años (rango 18-70), la media geométrica de UPCR fue de 0,32 g/g, la TFGe media (DE) fue de 52,2 (17,29) ml/min/1,73 m^2 y la mediana de la puntuación del depósito C3 fue de 3 en una escala de 0 a 12 al inicio del estudio. Todos los pacientes estaban en tratamiento con MMF/MPS y/o corticosteroides además de inhibidores de la calcineurina.

En pacientes con riñón nativo, iptacopán mostró una reducción estadísticamente significativa del 45% (-162,6 g/mol) en la UPCR de 24 horas (p=0,0003) a los 3 meses. En los pacientes con GC3 recurrente, iptacopán redujo significativamente la puntuación histológica del depósito de C3 en 2,50 (p=0,0313) a los 3 meses.

La mayoría (n=26) de los pacientes del estudio pasaron a un estudio de extensión para recibir iptacopán 200 mg dos veces al día hasta 39 meses. La UPCR y la TFGe medias se mantuvieron estables a lo largo del estudio en los 16 pacientes con GC3 en riñón nativo. Entre los 10 sujetos con GC3 recurrente después del trasplante renal, 2 pacientes discontinuaron debido a un deterioro de la función renal. En los otros 8 participantes, la TFGe y la UPCR se mantuvieron esencialmente constantes hasta el final del periodo de observación (hasta 48 meses).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con FABHALTA en uno o más grupos de la población pediátrica en HPN y GC3 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, iptacopán alcanzó concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 2 horas después de la dosis. Con el régimen de dosificación recomendado de 200 mg dos veces al día, el estado estacionario se alcanza en aproximadamente 5 días con una acumulación menor (1,4 veces). En voluntarios sanos, la $C_{máx,ss}$ en estado estacionario (media geométrica (%CV)) fue de 4 020 ng/ml (23,8%) y la $AUC_{tau,ss}$ fue de 25 400 ng*hr/ml (15,2%). La variabilidad inter e intraindividual en la farmacocinética de iptacopán es de baja a moderada.

Los resultados de un estudio sobre el efecto de los alimentos con una comida rica en grasas y calorías en voluntarios sanos indicaron que la $C_{máx}$ y el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) de iptacopán no se vieron afectados por los alimentos. Por lo tanto, iptacopán se puede tomar con o sin alimentos.

Distribución

Iptacopán mostró unión a proteínas plasmáticas dependientes de la concentración debido a la unión al FB diana en la circulación sistémica. Iptacopán se unió *in vitro* entre un 75 y un 93% de proteínas a las concentraciones plasmáticas clínicas relevantes. Después de la administración de iptacopán 200 mg dos veces al día, la media geométrica del volumen de distribución en estado estacionario fue de aproximadamente 265 litros.

Biotransformación

El metabolismo es una vía de eliminación predominante para iptacopán, con aproximadamente el 50% de la dosis atribuida a las vías oxidativas. El metabolismo de iptacopán incluye la N-desalquilación, la O-desetililación, la oxidación y la deshidrogenación, impulsadas principalmente por el CYP2C8 con una pequeña contribución del CYP2D6. La glucuronidación directa (por UGT1A1, UGT1A3 y UGT1A8) es una vía menor. En plasma, iptacopán fue el componente mayoritario, representando el 83% del $AUC_{0-48\ h}$. Dos acil glucurónidos fueron los únicos metabolitos detectados en plasma y fueron menores, representando el 8% y el 5% del $AUC_{0-48\ h}$. Los metabolitos de iptacopán no se consideran farmacológicamente activos.

Eliminación

En un estudio en voluntarios sanos, después de una dosis oral única de 100 mg de [^{14}C]-iptacopán, la excreción total media de radiactividad (iptacopán y metabolitos) fue del 71,5% en las heces y del

24,8% en la orina. En concreto, el 17,9% de la dosis se excretó como iptacopán libre en la orina y el 16,8% en las heces. El aclaramiento aparente (CL/F) después de la administración de iptacopán 200 mg dos veces al día en estado estacionario es de 7 960 ml/h. La vida media ($t_{½}$) de iptacopán en estado estacionario es de aproximadamente 25 horas después de la administración de iptacopán 200 mg dos veces al día.

Linealidad/no linealidad

A dosis entre 25 y 100 mg dos veces al día, la farmacocinética de iptacopán fue en general inferior a la proporcional a la dosis. Sin embargo, las dosis orales de 100 mg y 200 mg fueron aproximadamente proporcionales a la dosis. La no linealidad se atribuyó principalmente a la unión saturable de iptacopán a su FB diana en plasma.

Interacciones con otros medicamentos

Se realizó un estudio específico de interacciones en el que se coadministró iptacopán con otros medicamentos en voluntarios sanos y no se demostró ninguna interacción clínicamente relevante.

Iptacopán como sustrato
Inhibidores del CYP2C8
Cuando iptacopán se coadministra con clopidogrel (un inhibidor moderado del CYP2C8), la $C_{máx}$ y el AUC de iptacopán aumentaron un 5% y un 36%, respectivamente.

Inhibidores del OATP1B1/OATP1B3
Cuando iptacopán se coadministra con ciclosporina (un fuerte inhibidor del OATP 1B1/1B3, y un inhibidor de PgP y BCRP), la $C_{máx}$ y el AUC de iptacopán aumentaron un 41% y un 50%, respectivamente.

Iptacopán como inhibidor
Sustratos de la PgP
En presencia de iptacopán, la $C_{máx}$ de la digoxina (un sustrato de la PgP) aumentó un 8%, mientras que su AUC no varió.

Sustratos del OATP
En presencia de iptacopán, la $C_{máx}$ y el AUC de la rosuvastatina (un sustrato del OATP) permanecieron inalterados.

Poblaciones especiales

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional (PK, por sus siglas en inglés) con datos de 234 pacientes. La edad (18 a 84 años), el peso corporal, la TFGe, la raza y el sexo no influyeron significativamente en la PK de iptacopán. Los estudios que incluyeron sujetos asiáticos mostraron que la PK de iptacopán era similar a la de sujetos caucásicos (blancos).

Insuficiencia renal
El efecto de la insuficiencia renal en el aclaramiento de iptacopán se evaluó mediante un análisis farmacocinético poblacional. No hubo diferencias clínicamente relevantes en el aclaramiento de iptacopán entre los pacientes con función renal normal y los pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe entre 60 y 90 ml/min) o moderada (TFGe entre 30 y 60 ml/min) y no es necesario ajustar la dosis (ver sección 4.2). No se han estudiado pacientes con insuficiencia renal grave o en diálisis.

Insuficiencia hepática
Sobre la base de un estudio en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A, n=8), moderada (Child-Pugh B, n=8) o grave (Child-Pugh C, n=6), se observó un efecto insignificante sobre la exposición sistémica total al iptacopán en comparación con los sujetos con función hepática normal. La $C_{máx}$ de iptacopán libre aumentó 1,4, 1,7 y 2,1 veces, y el AUC_{inf} de iptacopán libre aumentó 1,5,

1,6 y 3,7 veces en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Toxicidad para la reproducción

En estudios de fertilidad animal con dosis orales, iptacopán no afectó a la fertilidad en ratas macho hasta la dosis más alta probada (750 mg/kg/día), que corresponde a 6 veces la DHMR basada en el AUC. Se observaron efectos reversibles sobre el sistema reproductor masculino (degeneración tubular testicular e hipoespermatogénesis) en estudios de toxicidad por dosis repetidas después de la administración oral en ratas y perros a dosis >3 veces la DHMR basada en el AUC, sin efectos aparentes sobre el número, la morfología o la motilidad de los espermatozoides, o la fertilidad.

En el estudio de fertilidad femenina y desarrollo embrionario temprano en ratas, los hallazgos relacionados con iptacopán se limitaron a un aumento de las pérdidas antes y después de la implantación y, en consecuencia, a una disminución del número de embriones vivos solo a la dosis más alta de 1 000 mg/kg/día por vía oral, lo que corresponde a ~ 5 veces la DHMR basada en el AUC total. La dosis de 300 mg/kg/día es el nivel sin efectos adversos observados (NOAEL, por sus siglas en inglés) que corresponde a ~2 veces la DHMR basada en el AUC.

Los estudios de reproducción animal en ratas y conejos demostraron que la administración oral de iptacopán durante la organogénesis no indujo toxicidad embrionaria o fetal adversa hasta las dosis más altas, que corresponden a 5 veces (en el caso de las ratas) y 8 veces (en los conejos) la DHMR de 200 mg dos veces al día sobre la base del AUC.

En el estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, con iptacopán administrado por vía oral a las hembras durante la gestación, el parto y la lactancia (desde el día 6 de gestación hasta el día 21 de lactancia), no se observaron efectos adversos en las madres gestantes ni en las crías hasta la dosis más alta probada de 1 000 mg/kg/día (estimada 5 veces la DHMR basada en el AUC).

Toxicidad por dosis repetidas

En el estudio de toxicidad crónica, un perro macho al que se administró la dosis más alta (margen de exposición clínica cercano a 20 veces) fue sacrificado 103 días después de finalizar la administración de iptacopán debido a una anemia grave irreversible no regenerativa asociada a fibrosis de la médula ósea. Durante la fase de tratamiento, se observaron hallazgos hematológicos que indicaban inflamación y diseritropoyesis. No se ha identificado ningún mecanismo para los hallazgos observados y no puede excluirse una relación con el tratamiento.

Mutagenicidad y carcinogenicidad

Iptacopán no fue genotóxico ni mutagénico en una batería de ensayos *in vitro* e *in vivo*.

Los estudios de carcinogenicidad realizados con iptacopán en ratones y ratas por vía oral no identificaron ningún potencial cancerígeno. Las dosis más altas de iptacopán estudiadas en ratones (1 000 mg/kg/día) y ratas (750 mg/kg/día) fueron aproximadamente 4 y 12 veces superiores a la DHMR basada en el AUC, respectivamente.

Fototoxicidad

Las pruebas de fototoxicidad *in vitro* e *in vivo* fueron ambiguas. En el estudio de fototoxicidad *in vivo*, con iptacopán a dosis entre 100 y 1 000 mg/kg (equivalente a 38 veces la $C_{máx}$ total humana en la

DHMR), algunos ratones mostraron un patrón de respuesta no dependiente de dosis de eritema mínimo transitorio, costras y sequedad y ligero aumento del peso medio de las orejas tras la irradiación.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cubierta de la cápsula

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

Tinta de impresión

Óxido de hierro negro (E172)
Solución concentrada de amoníaco (E527)
Hidróxido de potasio (E525)
Propilenglicol (E1520)
Goma laca (E904)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

FABHALTA se suministra en blísteres de PVC/PE/PVDC con dorso de lámina de aluminio.

Envases que contienen 28 o 56 cápsulas duras.
Envases múltiples que contienen 168 (3 envases de 56) cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1802/001-003

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

17/mayo/2024

10. FECHA DE 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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Liubliana
Eslovenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemania

Novartis Farmaceutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
España

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de FABHALTA en cada Estado Miembro el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato del programa informativo, incluyendo la vía de comunicación, modalidades de distribución, y cualquier otro aspecto del programa, con la Autoridad Nacional Competente.

El programa informativo tiene como objetivo aportar información educativa a los profesionales sanitarios y a los pacientes/cuidadores sobre las siguientes áreas de interés en materia de seguridad:

- Infecciones causadas por bacterias encapsuladas
- Hemólisis grave tras la interrupción del tratamiento con iptacopán en pacientes con HPN

El TAC debe asegurar que en cada Estado Miembro donde se comercializa FABHALTA, todos los profesionales sanitarios y pacientes/cuidadores que puedan prescribir FABHALTA tengan acceso o reciban el siguiente material informativo:

- Material informativo para médicos
- Paquete de información para el paciente

Material informativo para médicos:

- La Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto
- Guía para los profesionales sanitarios

- **La Guía para los profesionales sanitarios** debe contener los siguientes mensajes clave:
  - FABHALTA puede aumentar el riesgo de infecciones graves por bacterias encapsuladas, como *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae.*
  - Asegurar que los pacientes estén vacunados contra *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* antes de comenzar el tratamiento y/o reciban profilaxis antibiótica hasta 2 semanas después de la vacunación.
  - Recomendar la vacunación contra *H. influenzae* a los pacientes donde hay vacunas disponibles.
  - Asegurar que FABHALTA solo se dispense después de una confirmación por escrito de que el paciente ha recibido la vacuna contra *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*, de acuerdo con las directrices nacionales de vacunación vigentes, y/o está recibiendo antibióticos profilácticos.
  - Asegurar que los prescriptores o farmacéuticos reciban recordatorios anuales de las revacunaciones obligatorias de acuerdo con las directrices nacionales de vacunación vigentes (incluidas *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* y, si corresponde, *H. influenzae*).
  - Realizar seguimiento a los pacientes para detectar signos y síntomas de sepsis, meningitis o neumonía, tales como: fiebre con o sin temblores o escalofríos, dolor de cabeza y fiebre, fiebre y sarpullido, fiebre con dolor en el pecho y tos, fiebre con dificultad para respirar/respiración rápida, fiebre con frecuencia cardíaca alta, dolor de cabeza con náuseas o vómitos, dolor de cabeza con rigidez en el cuello o la espalda, confusión, dolores corporales con síntomas parecidos a los de la gripe, piel sudorosa, ojos sensibles a la luz. Si se sospecha una infección bacteriana, tratar con antibióticos de inmediato.
  - En pacientes con HPN, la interrupción del tratamiento con FABHALTA puede aumentar el riesgo de hemólisis grave, por lo que es importante aconsejar el cumplimiento de la pauta posológica, así como la estrecha vigilancia de los signos

de hemólisis tras la interrupción del tratamiento. Si es necesario interrumpir el tratamiento con FABHALTA, se debe considerar una terapia alternativa. Si se produce hemólisis después de la interrupción de FABHALTA, se debe considerar el reinicio del tratamiento con FABHALTA. Los posibles signos y síntomas a los que debe prestar atención son: niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) junto con una disminución repentina del nivel de hemoglobina o del clon de HPN, fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, disnea, disfagia, disfunción eréctil o eventos vasculares adversos importantes, incluida la trombosis.
    - Detalles sobre el EPAS para pacientes con HPN y cómo ingresar a los pacientes, si corresponde.

El paquete de información para el paciente:
- Prospecto
- Guía para el paciente/cuidador
- Tarjeta de seguridad del paciente

- **La guía para el paciente/cuidador debe contener los siguientes mensajes clave:**
    - El tratamiento con FABHALTA puede aumentar el riesgo de infecciones graves.
    - Los médicos le informarán sobre qué vacunas son necesarias antes del tratamiento y/o la necesidad de recibir profilaxis antibiótica.
    - Los signos y síntomas de una infección grave son: fiebre con o sin temblores o escalofríos, dolor de cabeza y fiebre, fiebre y sarpullido, fiebre con dolor en el pecho y tos, fiebre con dificultad para respirar/respiración acelerada, fiebre con frecuencia cardíaca alta, dolor de cabeza con náuseas o vómitos, dolor de cabeza con rigidez en el cuello o la espalda, confusión, dolores corporales con síntomas similares a los de la gripe, piel sudorosa, ojos sensibles a la luz.
    - Póngase en contacto con su médico en caso de que experimente alguno de los signos y síntomas anteriores y busque atención médica inmediata en el centro médico más cercano.
    - Si tiene HPN, la interrupción del tratamiento con FABHALTA puede aumentar el riesgo de destrucción grave de los glóbulos rojos (hemólisis). Es importante que se adhiera al régimen de tratamiento programado. Los posibles signos y síntomas a los que debes prestar atención son: fatiga, sangre en la orina, dolor abdominal, dificultad para respirar, dificultad para tragar, disfunción eréctil o eventos vasculares adversos importantes, incluida la trombosis.
    - Informe a su médico antes de suspender FABHALTA.
    - Si olvida una dosis, tómela tan pronto como pueda, incluso si está cerca de la siguiente dosis.
    - Recibirá una tarjeta de seguridad del paciente y deberá llevarla consigo e informar a cualquier profesional sanitarios tratante que está siendo tratado con FABHALTA.
    - Si tiene alguna reacción adversa, incluidas infecciones o hemólisis grave, es importante que la notifique de inmediato.
    - Se le informará de los detalles para inscribirte en el EPAS si tiene HPN.

- **Tarjeta de Seguridad del Paciente:**
    - Declaración de que el paciente está recibiendo FABHALTA.
    - Signos y síntomas de infección grave causada por bacterias encapsuladas y advertencia de buscar tratamiento inmediato con antibióticos si se sospecha una infección bacteriana.
    - Datos de contacto donde un profesional sanitario puede recibir más información.

- **Sistema de Acceso Controlado:**
    - El TAC se asegurará de que, en cada Estado miembro en el que se comercialice FABHALTA, se establezca un sistema destinado a controlar el acceso más allá del nivel de las medidas rutinarias de minimización de riesgos. Es necesario cumplir el siguiente requisito antes de dispensar el producto:

- Presentación de la confirmación por escrito de la vacunación del paciente contra las infecciones por *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* y/o recepción de antibiótico profiláctico de acuerdo con las directrices nacionales.

- **Recordatorio anual de revacunación obligatoria:**
  - El TAC enviará a los prescriptores o farmacéuticos que prescriban/dispensen FABHALTA un recordatorio anual para que el prescriptor/farmacéutico compruebe si es necesaria una revacunación (vacunación de refuerzo) contra las infecciones por *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* para sus pacientes en tratamiento con FABHALTA, de acuerdo con las directrices nacionales de vacunación vigentes.

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR DEL ENVASE QUE CONTIENE 28 CÁPSULAS DURAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FABHALTA 200 mg cápsulas duras
iptacopán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene clorhidrato de iptacopán monohidrato equivalente a 200 mg de iptacopán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

28 cápsulas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

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

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1802/001 28 cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

FABHALTA 200 mg

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 INTERMEDIA DEL ENVASE QUE CONTIENE 28 CÁPSULAS DURAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FABHALTA 200 mg cápsulas duras
iptacopán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene clorhidrato de iptacopán monohidrato equivalente a 200 mg de iptacopán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

14 cápsulas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

"Incluir código QR"
www.fabhalta.eu
Escanéeme

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

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1802/001 28 cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

FABHALTA 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR DEL ENVASE QUE CONTIENE 56 CÁPSULAS DURAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FABHALTA 200 mg cápsulas duras
iptacopán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene clorhidrato de iptacopán monohidrato equivalente a 200 mg de iptacopán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

56 cápsulas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

"Incluir código QR"
www.fabhalta.eu
Escanéeme

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

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1802/002 56 cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

FABHALTA 200 mg

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 DEL ENVASE MÚLTIPLE (CON BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FABHALTA 200 mg cápsulas duras
iptacopán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene clorhidrato de iptacopán monohidrato equivalente a 200 mg de iptacopán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

Envase múltiple: 168 (3 x 56) cápsulas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

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

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1802/003 168 (3 x 56) cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

FABHALTA 200 mg

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 INTERMEDIA DEL ENVSAE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FABHALTA 200 mg cápsulas duras
iptacopán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene clorhidrato de iptacopán monohidrato equivalente a 200 mg de iptacopán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

56 cápsulas
Componente de un envase múltiple; no se puede vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

"Incluir código QR"
www.fabhalta.eu
Escanéeme

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

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1802/003 168 (3 x 56) cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

FABHALTA 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FABHALTA 200 mg cápsulas
iptacopán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lun.
Mar.
Mie.
Jue.
Vie.
Sab.
Dom.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

FABHALTA 200 mg cápsulas duras
iptacopán

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

1. Qué es FABHALTA y para qué se utiliza

FABHALTA contiene el principio activo iptacopán, que pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores del complemento.

FABHALTA se utiliza:
- por sí solo en adultos para tratar la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), una enfermedad en la que el sistema inmunitario (el sistema de defensa natural del organismo) ataca y daña los glóbulos rojos. FABHALTA se utiliza en adultos con anemia (niveles bajos de glóbulos rojos) debida a la ruptura de los glóbulos rojos.
- en adultos para tratar a pacientes con una enfermedad denominada glomerulopatía del complemento 3 (GC3)
  - junto con un inhibidor del sistema renina-angiotensina (inhibidor del SRA), o
  - solo, si un inhibidor del SRA no funciona bien o no se puede utilizar.

El principio activo de FABHALTA, iptacopán, se dirige a una proteína denominada Factor B, que interviene en una parte del sistema inmunitario del organismo denominada "sistema del complemento".

En los pacientes con HPN, el sistema del complemento tiene su actividad aumentada, causando la ruptura y destrucción de los glóbulos rojos, lo que puede provocar anemia, cansancio, dificultad para realizar tareas cotidianas, dolor, dolor de estómago (abdomen), orina oscura, dificultad para respirar, dificultad para tragar, impotencia y coágulos sanguíneos. Al unirse y bloquear la proteína del Factor B, iptacopán puede impedir que el sistema del complemento ataque a los glóbulos rojos. Se ha demostrado que este medicamento aumenta el número de glóbulos rojos y, por lo tanto, puede mejorar los síntomas de la anemia.

En pacientes con GC3, el sistema del complemento tiene su actividad aumentada, provocando el depósito de C3 en el glomérulo (una parte de los riñones) causando inflamación y fibrosis

(cicatrización y engrosamiento del tejido), Como resultado, los pacientes con GC3 suelen presentar niveles elevados de proteínas en la orina (proteinuria) y un deterioro progresivo de la función renal con el paso del tiempo. Al unirse a la proteína Factor B, iptacopán puede reducir el depósito de C3 en el riñón. Se ha demostrado que este medicamento reduce los niveles de proteínas en la orina y el deterioro de la función renal.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar FABHALTA

No tome FABHALTA
- si es alérgico al iptacopán o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si no ha sido vacunado contra *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*, a menos que su médico decida que necesita tratamiento urgente con FABHALTA.
- si tiene una infección causada por un tipo de bacteria llamada bacteria encapsulada, como *Neisseria meningitidis*, Streptococcus *pneumoniae* o *Haemophilus influenzae* tipo B, antes de comenzar el tratamiento con FABHALTA.

Advertencias y precauciones
Infección grave causada por bacterias encapsuladas
FABHALTA puede aumentar el riesgo de infección causada por bacterias encapsuladas, incluidas *Neisseria meningitidis* (bacteria que causa la enfermedad meningocócica, incluida la infección grave del recubrimiento del cerebro y de la sangre) y *Streptococcus pneumoniae* (bacteria causante de la enfermedad neumocócica, que incluye la infección de los pulmones, los oídos y la sangre).

Hable con su médico antes de comenzar a tomar FABHALTA para asegurarse de que recibe la vacuna contra *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*. También puede recibir la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo B si está disponible en su país. Incluso si ha recibido estas vacunas en el pasado, es posible que deba volver a vacunarse antes de comenzar FABHALTA.

Estas vacunas deben administrarse al menos 2 semanas antes de comenzar a administrar FABHALTA. Si esto no es posible, se le vacunará tan pronto como sea posible después de comenzar FABHALTA y su médico le recetará antibióticos para que los use hasta 2 semanas después de haber sido vacunado para reducir el riesgo de infección.

Debe tener en cuenta que la vacunación reduce el riesgo de infecciones graves, pero es posible que no prevenga todas las infecciones graves. Su médico debe realizar un seguimiento estrecho para detectar síntomas de infección.

Informe inmediatamente a su médico si presenta alguno de los siguientes síntomas de infección grave durante el tratamiento con FABHALTA:
- fiebre con o sin temblores o escalofríos
- dolor de cabeza y fiebre
- fiebre y sarpullido
- fiebre con dolor en el pecho y tos
- fiebre con dificultad para respirar/respiración acelerada
- fiebre con frecuencia cardíaca alta
- dolor de cabeza con sentimiento de malestar (náuseas) o vómitos
- dolor de cabeza con rigidez en el cuello o la espalda
- confusión
- dolores corporales con síntomas similares a los de la gripe
- piel sudorosa
- ojos sensibles a la luz

Niños y adolescentes
No administre FABHALTA a niños o adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos sobre la seguridad y eficacia de FABHALTA en este grupo de edad.

Otros medicamentos y FABHALTA
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los adquiridos sin receta. En particular:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando ciertos medicamentos que pueden impedir que FABHALTA funcione correctamente:
- ciertos medicamentos utilizados para tratar infecciones bacterianas, como la rifampicina

Informe a su médico o farmacéutico si está usando alguno de los siguientes medicamentos, ya que FABHALTA puede impedir que estos medicamentos funcionen correctamente:
- ciertos medicamentos utilizados para tratar la epilepsia, como la carbamazepina
- ciertos medicamentos utilizados para prevenir el rechazo de órganos después de un trasplante de órganos, como ciclosporina, sirolimus, tacrolimus
- ciertos medicamentos utilizados para tratar las migrañas, como la ergotamina
- ciertos medicamentos utilizados para tratar el dolor crónico, como el fentanilo
- ciertos medicamentos utilizados para controlar los movimientos o sonidos involuntarios, como la pimozida
- ciertos medicamentos utilizados para tratar un ritmo cardíaco anormal, como la quinidina
- ciertos medicamentos utilizados para tratar la diabetes tipo 2, como la repaglinida
- ciertos medicamentos utilizados para tratar la infección por hepatitis C, como el dasabuvir
- ciertos medicamentos utilizados para tratar el cáncer, como el paclitaxel

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. También debe informar a su médico si queda embarazada durante el tratamiento con FABHALTA. Su médico hablará con usted sobre los riesgos potenciales de tomar FABHALTA durante el embarazo o la lactancia.

Su médico decidirá si debe tomar FABHALTA durante el embarazo sólo después de una cuidadosa evaluación de riesgos y beneficios.

Se desconoce si iptacopán, el principio activo de FABHALTA, pasa a la leche materna y puede afectar al recién nacido o lactante amamantado.

Su médico decidirá si debe interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con FABHALTA, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para su bebé y el beneficio del tratamiento para usted.

Conducción y uso de máquinas
Este medicamento tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

3. Cómo tomar FABHALTA

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.

No exceda la dosis prescrita.

La dosis recomendada es de 200 mg (una cápsula) para tomar por vía oral dos veces al día (una vez por la mañana y otra por la noche). Trague la cápsula de FABHALTA con un vaso de agua.

Tomar FABHALTA a la misma hora todos los días le ayudará a recordar cuándo debe tomar su medicamento.

Es importante que tome FABHALTA de acuerdo con las instrucciones de su médico. Para pacientes con HPN, esto es importante para reducir el riesgo de destrucción de los glóbulos rojos debido a la HPN.

Uso de FABHALTA con alimentos
FABHALTA se puede tomar con o sin alimentos.

Cambio de otros medicamentos para la HPN a FABHALTA
Si está cambiando de cualquier otro medicamento para la HPN, pregúntele a su médico cuándo debe empezar a tomar FABHALTA.

Cuánto tiempo ha de tomar FABHALTA
La HPN es una afección de por vida y se espera que necesite usar FABHALTA durante mucho tiempo. Su médico controlará regularmente su estado para comprobar que el tratamiento está teniendo el efecto deseado.

Si tiene preguntas sobre cuánto tiempo necesitará tomar FABHALTA, hable con su médico.

Si toma más FABHALTA del que debe
Si accidentalmente ha tomado demasiadas cápsulas o si otra persona toma accidentalmente su medicamento, hable con su médico de inmediato.

Si olvidó tomar FABHALTA
Si olvida una o varias dosis, tome una dosis de FABHALTA tan pronto como se acuerde (incluso si es poco antes de la siguiente dosis programada), luego tome la siguiente dosis a la hora habitual. Si tiene HPN y olvida tomar varias dosis seguidas, póngase en contacto con su médico, quien puede decidir realizarle un seguimiento para detectar cualquier signo de ruptura de los glóbulos rojos (ver sección "Si interrumpe el tratamiento con FABHALTA" más adelante).

Si interrumpe el tratamiento con FABHALTA
Interrumpir su tratamiento con FABHALTA puede empeorar su afección. No deje de tomar FABHALTA sin antes consultar a su médico.

Si tiene HPN y su médico decide interrumpir su tratamiento con este medicamento, usted será vigilado de cerca durante al menos 2 semanas después de suspender el tratamiento para detectar cualquier signo de destrucción de los glóbulos rojos. Es posible que su médico le recete un medicamento diferente para la HPN o que reinicie su tratamiento con FABHALTA.

Los síntomas o problemas que pueden ocurrir debido a la destrucción de los glóbulos rojos incluyen:
- bajos niveles de hemoglobina en la sangre, según los análisis de sangre
- cansancio
- sangre en la orina
- dolor en el estómago (abdomen)
- dificultad para respirar
- dificultad para tragar
- disfunción eréctil (impotencia)
- coágulos de sangre (trombosis)

Si experimenta alguno de estos síntomas después de interrumpir el tratamiento, comuníquese 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.

Efectos adversos graves

El efecto adverso más grave es la infección grave. Si experimenta alguno de los síntomas de infección grave enumerados en la sección 2 de este prospecto "Infección grave causada por bacterias encapsuladas", debe informar inmediatamente a su médico.

Efectos adversos para HPN

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- infecciones de nariz y garganta (infección del tracto respiratorio superior)
- dolor de cabeza
- diarrea

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- tos persistente o irritación de las vías respiratorias (bronquitis)
- bajos niveles de plaquetas (que ayudan a la cogulación de la sangre) en la sangre (trombocitopenia), lo que puede causarle sangrar o sufrir hematomas más fácilmente
- mareos
- dolor en el estómago (abdomen)
- sensación de malestar (náuseas)
- dolor articular (artralgia)
- infección del tracto urinario

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- infección pulmonar, que puede causar dolor en el pecho, tos y fiebre
- erupción con picor (urticaria)

Efectos adversos para GC3

Muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- infecciones de la nariz y la garganta (infección de las vías respiratorias superiores)

Frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- infección neumocócica, incluida la infección pulmonar (neumonía) e infección sanguínea (sepsis)

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, 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 usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de FABHALTA

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 después de "CAD" y en el blíster después de "EXP". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

Composición de FABHALTA
- El principio activo es iptacopán.
- Los demás excipientes son:
  - Cubierta de la cápsula: gelatina, óxido de hierro rojo (E172), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172)
  - Tinta de impresión: óxido de hierro negro (E172), solución concentrada de amoníaco (E527), hidróxido de potasio (E525), propilenglicol (E1520), goma laca (E904)

Aspecto del producto y contenido del envase
Cápsulas duras opacas de color amarillo pálido, con "LNP200" en el cuerpo y "NVR" en la tapa, que contienen polvo blanco o casi blanco a rosa violáceo pálido. El tamaño de la cápsula es de aproximadamente 21 a 22 mm.

FABHALTA se suministra en blísteres de PVC/PE/PVDC con dorso de lámina de aluminio.

FABHALTA está disponible en
- envases que contengan 28 o 56 cápsulas duras y en
- envases múltiples compuestos por 3 cajas de 56 cápsulas cada una.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Responsable de la fabricación
Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Liubliana
Eslovenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Núremberg
Alemania

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via De Les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
España

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

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