# I. MELLÉKLET

# ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

FABHALTA 200 mg kemény kapszula

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg iptakopánnal egyenértékű iptakopán-hidroklorid-monohidrátot tartalmaz kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula)

Fehér vagy csaknem fehér, illetve halvány lilás-rózsaszínes port tartalmazó, 0-s méretű (21,2–22,2 mm-es), halványsárga, átlátszatlan kemény kapszula a kapszulatesten „LNP200”, a kapszula felső részén pedig „NVR” jelöléssel.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria

A FABHALTA monoterápiában alkalmazva javallott olyan paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuriában (PNH) szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akiknél haemolyticus anaemia áll fenn.

Komplement 3 glomerulopathia

A FABHALTA komplement 3 glomerulopathiában (complement 3 glomerulopathy, C3G) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott renin-angiotenzin-rendszer- (renin-angiotensin system, RAS) gátlóval kombinációban, vagy pedig olyan betegek kezelésére javallott, akik nem tolerálják a RAS-gátlókat, illetve akik számára a RAS-gátlók alkalmazása ellenjavallt (lásd 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A javasolt dózis 200 mg, amelyet szájon át kell bevenni, naponta kétszer.

Az egészségügyi szakemberek feladata felhívni a betegek figyelmét arra, hogy fontos az előírt adagolás betartása. PNH-s betegeknél fontos a terápiahűség, amellyel minimálisra csökkenthető a haemolysis kockázata (lásd 4.4 pont).

A beteget arra kell kérni, hogy ha kimarad egy vagy több dózis, a lehető leghamarabb pótolja (még abban az esetben is, ha nemsokára esedékessé válik a következő dózis bevétele), a továbbiakban pedig

az eredeti adagolási rend szerint folytassa a készítmény szedését. Ha a PNH-s betegnél egymás után több dózis is kimarad, a beteget monitorozni kell, nem lépnek-e fel nála haemolysis jelei vagy tünetei.

A PNH krónikus kezelést igénylő betegség. A gyógyszer abbahagyása kizárólag akkor javasolt, ha ezt klinikai ok teszi szükségessé (lásd 4.4 pont).

*C5 komplementfehérjéhez kötődő (anti-C5) szerekről (ekulizumab, ravulizumab) vagy egyéb PNH elleni kezelésekről iptakopánra áttérő, PNH-s betegek*
A kezelés hirtelen abbahagyásakor haemolysis kockázata állhat fenn, emiatt a következő intézkedéseket kell tenni:

- Ekulizumabról áttérő betegeknél az iptakopán alkalmazását legkésőbb 1 héttel az ekulizumab utolsó adagját követően meg kell kezdeni.
- Ravulizumabról áttérő betegeknél az iptakopán alkalmazását legkésőbb 6 héttel a ravulizumab utolsó adagját követően meg kell kezdeni.

Az áttérés vizsgálatát csak ekulizumab és ravulizumab esetében végezték el, az egyéb komplementgátló szerekről való áttérést nem tanulmányozták.

*Vesetranszplantáció utáni C3G-s betegek (kiújuló C3G)*
A kiújuló C3G diagnózisának azon kell alapulnia, hogy szövettani vizsgálat komplement 3 (C3) lerakódását igazolja az átültetett vese glomerulusaiban. A C3 lerakódása a transzplantációt követő rutinszerű biopszia során is kimutatható; egyéb esetben, kiújuló C3G-re utaló klinikai jelek esetén biopszia elvégzése szükséges. Az X2202 vizsgálathoz hasonlóan (lásd 5.1 pont) az iptakopán-kezelés elkezdhető a klinikai jelek – mint például a becsült glomerulusfiltrációs ráta (eGFR) csökkenése vagy a vizelet fehérje–kreatinin-arányának (UPCR) növekedése – fellépése előtt. Klinikai vizsgálatokból korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre az iptakopán alkalmazásáról olyan betegeknél, akiknél transzplantációt követően kiújult a C3G (lásd 5.1 pont).

*Különleges betegcsoportok*
*Idősek*
Nem szükséges a dózis módosítása 65 éves vagy annál idősebb betegeknél (lásd 5.2 pont).

*Vesekárosodás*
Nem szükséges a dózis módosítása enyhe (az eGFR 60–< 90 ml/perc) vagy közepesen súlyos fokú (az eGFR 30–< 90 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Jelenleg nem állnak rendelkezésre adatok súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő, illetve dializált betegekről, így számukra nem lehet a dózisra vonatkozó ajánlást tenni (lásd 5.2 pont).

*Májkárosodás*
Az iptakopán alkalmazása nem javasolt súlyos fokú (Child–Pugh C osztályú) májkárosodásban szenvedő betegeknél. Nem szükséges a dózis módosítása enyhe (Child–Pugh A osztályú) vagy közepesen súlyos (Child–Pugh B osztályú) fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

*Gyermekek és serdülők*
Az iptakopán biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Ez a gyógyszer étkezés közben vagy anélkül is bevehető (lásd 5.2 pont).

## 4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- A beteg jelenleg nincs vakcinálva *Neisseria meningitidis* és *Streptococcus pneumoniae* ellen, kivéve ha a kezelés halasztásával járó kockázat felülmúlja ezen tokos baktériumok okozta fertőzés kialakulásának kockázatát (lásd 4.4 pont).
- A beteg a kezelés megkezdésekor tokos baktériumok (például *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* vagy B típusú *Haemophilus influenzae*) okozta, nem gyógyult fertőzésben szenved.

## 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Tokos baktériumok által okozott, súlyos fokú fertőzések

Komplementgátló szerek, például iptakopán alkalmazása tokos baktériumok által okozott, súlyos fokú, életet veszélyeztető vagy végzetes kimenetelű fertőzésekre hajlamosíthat. A fertőzés kockázatának csökkentéséhez minden beteget be kell oltani tokos baktériumok, köztük *Neisseria meningitidis* és *Streptococcus pneumoniae* ellen. A betegek B típusú *Haemophilus influenzae* elleni oltása is javasolt, amennyiben elérhető ilyen vakcina. Az egészségügyi szakemberek a vakcinálásra vonatkozó helyi irányelvekben megfogalmazott ajánlások szerint járjanak el.

A vakcinákat legalább 2 héttel az iptakopán első adagja előtt be kell adni. Amennyiben a kezelést már a vakcina beadása előtt meg kell kezdeni, a betegeket a lehető leghamarabb be kell oltani, majd a vakcina alkalmazása után 2 hétig antibakteriális profilaxisban kell részesíteni őket.

Szükség esetén meg lehet ismételni a betegek oltását a vakcinálásra vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően.

A vakcinálás csökkenti ugyan a súlyos fokú fertőzések kockázatát, azonban nem küszöböli ki teljesen azt. A súlyos fokú fertőzés gyorsan életet veszélyeztetővé vagy végzetessé válhat, amennyiben nem ismerik fel és kezelik idejekorán. A betegeket tájékoztatni kell a súlyos fokú fertőzések korai jeleiről és tüneteiről, valamint monitorozni kell őket ezekre irányulóan. Fertőzés gyanúja esetén azonnal ki kell vizsgálni és kezelésben kell részesíteni a betegeket. Az iptakopán alkalmazását fontolóra lehet venni súlyos fokú fertőzés kezelése alatt, a kockázatok és az előnyök kiértékelését követően (lásd 4.8 pont).

A PNH laboratóriumi monitorozása

A PNH-ban szenvedő, iptakopánt kapó betegeknél rendszeres monitorozással kell ellenőrizni, nem lépnek-e fel haemolysis jelei és tünetei. Ennek során a laktát-dehidrogenáz (LDH) szintjének mérését is el kell végezni.

A PNH manifesztációinak monitorozása a kezelés abbahagyását követően

Amennyiben a kezelést abba kell hagyni, a PNH-s betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani legalább 2 hétig az utolsó dózist követően, hogy nem alakulnak-e ki náluk haemolysis jelei és tünetei. Ilyen jelek és tünetek pl.: az LDH szintjének megemelkedése a hemoglobinszint vagy a PNH klón méretének hirtelen csökkenése kíséretében, kimerültség, haemoglobinuria, abdominalis fájdalom, dyspnoe, dysphagia, erectilis dysfunctio, illetve jelentős vascularis típusú nemkívánatos esemény (major adverse vascular event, MAVE), beleértve a vénás vagy artériás thrombosist. Amennyiben abba kell hagyni a kezelést, fontolóra kell venni valamilyen egyéb terápia alkalmazását.

Ha haemolysis lép fel az iptakopán abbahagyását követően, mérlegelni kell a kezelés újraindítását.

Egyidejű alkalmazás más gyógyszerekkel

Nem tanulmányozták klinikailag az iptakopán egyidejű alkalmazását a CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP és OATP1B1/3 erős induktoraival, ezért az egyidejű alkalmazás nem ajánlott, mivel lehetséges, hogy csökkenhet az iptakopán hatásossága (lásd 4.5 pont). Ha nem lehet alternatívaként alkalmazható gyógyszert választani, a PNH-s betegeket monitorozni kell a haemolysis lehetséges jeleire vagy tüneteire irányulóan.

C3G-s betegek kezelése

Az immunszuppresszáns gyógyszerekkel kezelt, C3G-s betegeknél a proteinuria szerény mértékben csökkenhet iptakopán alkalmazásakor. Ez valószínűleg azzal függ össze, hogy ezeknél a betegeknél a C3G nagyobb mértékben terápiarezisztens jellegű.

Nincsen tapasztalat az iptakopán alkalmazására vonatkozóan olyan veseátültetésben nem részesült, C3G-s betegeknél, akiknél a kezelés megkezdésekor 1 g/g alatti proteinuria áll fenn.

Oktatóanyagok

A FABHALTA-t kizárólag olyan orvos írhatja fel, aki megkapta és elolvasta az orvosoknak szóló oktatóanyagokat. Az orvos feladata elmagyarázni a betegnek és megbeszélni vele, milyen előnyökkel és kockázatokkal jár a FABHALTA-kezelés, továbbá át kell adnia neki a betegtájékoztató csomagot. Meg kell kérni a beteget, hogy haladéktalanul forduljon orvoshoz, amennyiben súlyos fokú fertőzés, illetve súlyos fokú haemolysis bármilyen jelét vagy tünetét észleli (PNH-s beteg) a kezelés abbahagyását követően.

## 4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb gyógyszerek hatása az iptakopánra

*A CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP és OATP1B1/3 erős induktorai*
Bár nem vizsgálták, mi történik iptakopán és a CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP és OATP1B1/3 erős induktorai (például a rifampicin) egyidejű alkalmazása esetén, az iptakopánnal egyidejűleg történő alkalmazás nem ajánlott, mivel lehetséges, hogy csökkenhet az iptakopán hatásossága (lásd 4.4 pont).

Az iptakopán hatásai más gyógyszerekre

*CYP3A4-szubsztrátok*
*In vitro* adatok alapján az iptakopán CYP3A4-indukciós potenciállal rendelkezik és csökkentheti a szenzitív CYP3A4-szubsztrátok expozícióját. Iptakopán és szenzitív CYP3A4-szubsztrátok egyidejű alkalmazását nem vizsgálták klinikai kutatás keretében. Elővigyázatosság szükséges abban az esetben, ha nem kerülhető el iptakopán és szenzitív CYP3A4-szubsztrátok egyidejű alkalmazása, különös tekintettel az alacsony terápiás indexű CYP3A4-szubsztrátokra (például karbamazepin, ciklosporin, ergotamin, fentanil, pimozid, kinidin, szirolimusz, takrolimusz).

*CYP2C8-szubsztrátok*
*In vitro* adatok alapján az iptakopán időfüggő gátlást fejthet ki a CYP2C8-ra és növelheti a szenzitív CYP2C8-szubsztrátok, például a repaglinid, a daszabuvir vagy a paklitaxel expozícióját. Iptakopán és szenzitív CYP2C8-szubsztrátok egyidejű alkalmazását nem vizsgálták klinikai kutatás keretében. Elővigyázatosság szükséges abban az esetben, ha nem kerülhető el iptakopán és szenzitív CYP2C8-szubsztrátok egyidejű alkalmazása.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az iptakopán terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Állatokkal végzett vizsgálatok nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat a reprodukciós toxicitás tekintetében az emberek számára javasolt maximális dózis (maximum recommended human dose, MRHD) alkalmazásakor embernél bekövetkező expozíció 2-szerese és 8-szorosa közötti expozíció esetén (lásd 5.3 pont).

Terhességben a PNH az anya számára nemkívánatos kimenetelekkel járhat, például súlyosbodó cytopenia, thromboticus események, fertőzések, vérzés, vetélés és fokozott anyai mortalitás léphet fel, valamint a magzatot érintő nemkívánatos kimenetelek is előfordulhatnak, például magzati halálozás és koraszülés.

A C3G terhesség esetén nemkívánatos kimeneteleket, például praeeclampsiát és vetélést okozhat az anyánál, valamint nemkívánatos kimeneteleket, például koraszülést és kis születési testtömeget okozhat a magzat számára is.

Szükség esetén, kizárólag a kockázat és az előnyök gondos felmérése után megfontolható az iptakopán alkalmazása terhes nőknél, illetve terhességet tervező nőknél.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az iptakopán kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Nincsenek adatok az iptakopán anyatejjel táplált újszülöttekre/csecsemőkre vagy az anyatej termelésére gyakorolt hatásairól.

Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A FABHALTA terápia alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg/halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Nincsenek adatok az iptakopán emberi termékenységre gyakorolt hatásáról. A rendelkezésre álló nem klinikai adatok nem vetik fel annak gyanúját, hogy az iptakopán-kezelés hatással lenne a termékenységre (lásd 5.3 pont).

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A FABHALTA nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb jelentett mellékhatások PNH-s felnőtt betegeknél a felső légúti fertőzés (18,9%), a fejfájás (18,3%) és a hasmenés (11,0%) voltak. A leggyakoribb jelentett súlyos mellékhatás a húgyúti fertőzés (1,2%) volt.

A leggyakoribb jelentett mellékhatás C3G-s felnőtt betegeknél a felső légúti fertőzés (12,9%) volt. A leggyakoribb jelentett súlyos mellékhatás a pneumococcus-fertőzés (1%) volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázat ismerteti az iptakopán klinikai vizsgálataiban PNH-s és C3G-s betegeknél megfigyelt mellékhatásokat. A mellékhatások MedDRA szervrendszer és gyakoriság szerint vannak felsorolva, az alábbi konvenció szerint: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000) vagy nagyon ritka (< 1/10 000).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

**1. táblázat Mellékhatások**

| **Szervrendszer**<br>**Mellékhatás** | **Gyakorisági kategória** | |
|---|---|---|
| | **PNH** | **C3G** |
| **Fertőző betegségek és parazitafertőzések** | | |
| Felső légúti fertőzés[1] | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| Húgyúti fertőzés[2] | Gyakori | |
| Bronchitis[3] | Gyakori | |
| Pneumococcus-fertőzés[4] | | Gyakori |
| Baktérium okozta pneumonia | Nem gyakori | |
| **Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek** | | |
| Csökkent vérlemezkeszám | Gyakori | |
| **Idegrendszeri betegségek és tünetek** | | |
| Fejfájás[5] | Nagyon gyakori | |
| Szédülés | Gyakori | |
| **Emésztőrendszeri betegségek és tünetek** | | |
| Hasmenés | Nagyon gyakori | |
| Hasi fájdalom[6] | Gyakori | |
| Hányinger | Gyakori | |
| **A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei** | | |
| Urticaria | Nem gyakori | |
| **A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei** | | |
| Arthralgia | Gyakori | |

[1] A felső légúti fertőzés alá a következő preferált kifejezések tartoznak: influenza, nasopharyngitis, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, felső légúti fertőzés és vírusos felső légúti fertőzés.
[2] A húgyúti fertőzés alá a következő preferált kifejezések tartoznak: húgyúti fertőzés és *Escherichia* okozta cystitis.
[3] A bronchitis alá a következő preferált kifejezések tartoznak: bronchitis, *Haemophilus* okozta bronchitis és bacterialis bronchitis.
[4] A pneumococcus-fertőzés alá a következő preferált kifejezések tartoznak: pneumococcus pneumonia; valamint pneumococcus sepsis.
[5] A fejfájás alá a következő preferált kifejezések tartoznak: fejfájás és feji diszkomfort érzése.
[6] A hasi fájdalom alá a következő preferált kifejezések tartoznak: hasi fájdalom, felhasi fájdalom, hasi érzékenység és abdominalis diszkomfort.

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

*Fertőzések*
A PNH klinikai vizsgálataiban 164-ből 1 PNH-s betegnél (0,6%) számoltak be súlyos fokú, baktérium okozta pneumoniáról iptakopán-kezelés során; a beteget beoltották *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* és B típusú *Haemophilus influenzae* ellen, és antibiotikum-kezelést követően felépült az iptakopán-kezelés abbahagyása nélkül.

A C3G befejezett klinikai vizsgálataiban 1 C3G-s betegnél számoltak be súlyos fokú, pneumoniával és sepsissel társuló pneumococcus-fertőzésről iptakopán-kezelés során; a beteget beoltották *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* és B típusú *Haemophilus influenzae* ellen, és antibiotikum-

kezelést követően felépült. Az iptakopán-kezelést megszakították, majd a beteg felépülése után újrakezdték.

*Csökkent vérlemezkeszám PNH-s betegeknél*
A vérlemezkeszám csökkenésével járó eseményeket 164-ből 12 PNH-s betegnél (7%) jelentettek. Közülük 5 betegnél enyhe intenzitású események, 5 betegnél közepesen súlyos intenzitású, 2 betegnél pedig súlyos intenzitású események léptek fel. A súlyos intenzitású eseményekkel érintett betegeknél egyidejűleg thrombocyta elleni antitestek voltak jelen, illetve idiopathiás csontvelői aplasiájuk volt már fennálló thrombocytopenia kíséretében. Az események 12-ből 7 betegnél az iptakopán-kezelés első 2 hónapja során, 12-ből 5 betegnél pedig hosszabb expozíció (111–951 nap) után kezdődtek. Az adatok lezárásának időpontjáig 7 beteg (58%) gyógyult fel vagy volt felgyógyulóban ebből a mellékhatásból, és egyik betegnél sem hagyták abba az iptakopán alkalmazását.

*Emelkedett koleszterinszint és vérnyomás PNH-s betegeknél*
A PNH klinikai vizsgálataiban naponta kétszer 200 mg iptakopánnal kezelt betegeknél az összkoleszterinszint, valamint az LDL-koleszterinszint átlagosan körülbelül 0,7 mmol/l-es emelkedését tapasztalták a 6. hónapban. Az átlagértékek a normáltartományon belül maradtak. Megfigyelték a vérnyomás (különösen a diasztolés vérnyomás) emelkedését (a növekedés átlaga 4,7 Hgmm a 6. hónapban). A diasztolés vérnyomás átlaga nem lépte át a 80 Hgmm értéket. Az összkoleszterinszint, az LDL-C és a diasztolés vérnyomás emelkedése korrelált a hemoglobinszint emelkedésével (az anaemia enyhülésével) PNH-s betegeknél (lásd 5.1 pont).

A C3G klinikai vizsgálatában naponta kétszer 200 mg iptakopánnal kezelt betegeknél nem figyeltek meg klinikai jelentőségű eltérést az összkoleszterinszintben, az LDL-koleszterinszintben vagy a vérnyomásban, a placebóhoz képest.

*A szívfrekvencia csökkenése PNH-s betegeknél*
A PNH klinikai vizsgálatai során naponta kétszer 200 mg iptakopánnal kezelt betegeknél a szívfrekvencia átlagosan körülbelül 5 szívverés/perc mértékű csökkenését észlelték a 6. hónapban (átlag: 68 szívverés percenként).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

### 4.9 Túladagolás

Klinikai vizsgálatokban néhány beteg napi 800 mg-ig terjedő dózisban alkalmazott iptakopánt, amelyet jól toleráltak. Egészséges önkénteseknél a legnagyobb dózis 1200 mg volt egyszeri adag formájában, amelyet jól toleráltak.

Feltételezett túladagolás esetén támogató intézkedéseket kell tenni és tüneti kezelést kell nyújtani.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, komplementgátlók, ATC kód: L04AJ08

Hatásmechanizmus

Az iptakopán a proximális komplementaktivációt gátolja. Az iptakopán a B-faktoron (Factor B, FB) fejti ki hatását, amellyel szelektíven gátolja a komplementaktiválás alternatív útját. PNH esetében a

komplementkaszkád alternatív útján a B-faktor gátlása megakadályozza a C3-konvertáz aktiválódását és a C5-konvertáz ezt követő kialakulását, és ezáltal mind a C3 mediálta extravascularis haemolysis (EVH), mind pedig a terminális komplement mediálta intravascularis haemolysis kialakulását (IVH) megakadályozza.

C3G esetén a komplementrendszer alternatív útvonalának túlzott mértékű aktiválódása miatt C3 rakódik le a glomerulusokban, ez pedig gyulladást, glomeruláris károsodást, valamint vesefibrózist vált ki. Az iptakopán szelektíven gátolja az alternatív útvonal túlzott mértékű aktiválódását oly módon, hogy gátolja az alternatív útvonallal összefüggő C3-konvertáz-aktivitást, aminek következtében csökken a C3 hasadása és mérséklődik a C3 lerakódása a vesében.

Farmakodinámiás hatások

Egészséges önkénteseknél iptakopán egyszeri dózisát követően 2 órán belül bekövetkezett a komplementaktiválás alternatív útjának gátlása, amelyet az alternatív út egy *ex vivo* próbájával, a Bb (a B faktor b fragmentuma) szintjének és a C5b-9 plazmaszintjének meghatározásával állapítottak meg.

Az iptakopán hasonló hatását figyelték meg PNH-ban szenvedő betegeknél, köztük olyanoknál, akik már kaptak C5 elleni szereket és olyanoknál is, akiket még nem kezeltek.

Még nem kezelt PNH-s betegeknél naponta kétszer 200 mg iptakopán alkalmazásakor az LDH szintje több mint 60%-kal csökkent a kiindulási értékhez képest 12 hét elteltével, majd ez a hatás fennmaradt a vizsgálat végéig.

C3G-s betegeknél a szérum átlagos C3-szintje a kiindulási értékhez képest 249%-kal nőtt az iptakopán-kezelés 14. napjára, ami igazolja a kóros C3-hasítás gátlását. A szolubilis C5b-9 szintje a vérplazmában 71,8%-kal, míg a vizeletben 92,1%-kal csökkent az első megfigyelés alkalmával, vagyis a naponta kétszer 200 mg iptakopánnal végzett kezelés 30. napján. Ez a hatás a 12 hónapig tartó megfigyeléses időszak alatt végig fennmaradt. A 6. hónapban a glomeruláris C3-lerakódás csökkenését is észlelték a C3-lerakódást értékelő pontszám változása alapján.

A szív elektrofiziológiája

Egy egészséges önkéntesekkel végzett QTc-vizsgálatban az iptakopán egyszeri, a terápiás tartományt meghaladó (legfeljebb 1200 mg-os) dózisai (amelyek több mint 4-szeres expozíciót hoztak létre a naponta kétszer 200 mg-os dózishoz viszonyítva) nem voltak hatással sem a szív repolarizációjára, sem a QT-intervallumra.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

*Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria*
Az iptakopán hatásosságát és biztonságosságát felnőtt PNH-s betegeknél két multicentrikus, nyílt elrendezésű, 24 hetes, III. fázisú vizsgálatban értékelték: az APPLY-PNH vizsgálatban aktív összehasonlító készítményt használtak kontrollként, míg az APPOINT-PNH egy karú vizsgálat volt.

*APPLY-PNH: anti-C5 kezelésben már részesült PNH-s betegek*
Az APPLY-PNH vizsgálatba olyan felnőtt PNH-s betegeket (a vvt-klón mérete ≥ 10%) választottak be, akiknél reziduális anaemia (hemoglobin < 10 g/dl) állt fenn annak ellenére, hogy korábban a C5-komplementfehérjéhez kötődő stabil kezelést (ekulizumab vagy ravulizumab) alkalmaztak legalább 6 hónapig a randomizálás előtt.

A 8:5 arányban randomizált betegek (n = 97) vagy iptakopánt kaptak naponta kétszer 200 mg-os dózisban (n = 62), vagy folytatták az anti-C5 kezelést (ekulizumab: n = 23; vagy ravulizumab: n = 12) a 24 hetes randomizált, kontrollos időszak során. A randomizálást a korábbi anti-C5 kezelés, valamint az előző 6 hónap alatti transzfúziós előzmények szerint rétegezték.

A demográfiai adatok és a kiindulási betegségjellemzők általánosságban jól kiegyensúlyozottak voltak a csoportok között. Kiinduláskor a betegek átlagéletkora (szórás [SD]) 51,7 (16,9) év (tartomány: 22–84 év) volt az iptakopánt alkalmazó csoportban, míg 49,8 (16,7) év (tartomány: 20–82 év) volt az anti-C5 kezelést alkalmazó csoportban. Mindkettő csoportban a betegek 69%-a volt nő. A hemoglobinszint átlaga (SD) 8,9 (0,7) g/dl volt az iptakopánt alkalmazó csoportban, míg 8,9 (0,9) g/dl volt az anti-C5 kezelést alkalmazó csoportban. Az iptakopánt alkalmazó csoportban a betegek 57%-a, míg az anti-C5 kezelést alkalmazó csoportban a betegek 60%-a részesült legalább egy transzfúzióban a randomizálás előtti 6 hónap során. Ezen betegek körében a transzfúziók átlagos száma (SD) 3,1 (2,6) g/dl volt az iptakopánt alkalmazó csoportban, míg 4,0 (4,3) g/dl volt az anti-C5 kezelést alkalmazó csoportban. Az átlagos LDH-szint (SD) 269,1 (70,1) E/l volt az iptakopánt alkalmazó csoportban, míg 272,7 (84,8) E/l volt az anti-C5 kezelést alkalmazó csoportban. Az abszolút retikulocitaszám átlaga (SD) 193,2 (83,6) × $10^9$/l volt az iptakopánt alkalmazó csoportban, míg 190,6 (80,9) × $10^9$/l volt az anti-C5 kezelést alkalmazó csoportban. A PNH-s vvt-klón összesített méretének (II. + III. típus) átlaga (SD) 64,6% (27,5%) volt az iptakopánt alkalmazó csoportban, míg 57,4% (29,7%) volt az anti-C5 kezelést alkalmazó csoportban.

A randomizált, kontrollos időszak során az iptakopánt kapó csoportban 1 beteg hagyta abba a kezelést terhesség miatt; az anti-C5 kezelést kapó csoportban egyetlen beteg sem hagyta abba a kezelést.

A hatásosság vizsgálata során két elsődleges végpont alapján igazolták, hogy az iptakopán felülmúlja az anti-C5 kezelést a 24 héttel a kezelés után elért hematológiai válasz tekintetében anélkül, hogy szükség lenne vérátömlesztésre. Ehhez meghatározták azon betegek számát, akiknél 1) tartósan fennállt a hemoglobinszint ≥ 2 g/dl-es emelkedése a kiinduláshoz képest (a hemoglobinszint javulása) és/vagy 2) a hemoglobinszint tartósan ≥ 12 g/dl volt.

A vizsgálatban igazolódott, hogy az iptakopán felülmúlja az anti-C5 kezelést nem csak a két elsődleges végpont vonatkozásában, hanem több másodlagos végpontot illetően is (például a transzfúzió elkerülése, a hemoglobinszint változása a kiinduláshoz képest, a krónikus betegség elleni terápia funkcionális értékelésére szolgáló FACIT skálán elért kimerültségi pontszám, abszolút retikulocitaszám [absolute reticulocyte count, ARC] és a klinikai jelentőségű áttöréses haemolysis egy évre vetített aránya [lásd 2. táblázat]).

Az iptakopán-kezelés hemoglobinra kifejtett hatása már a 7. napon megfigyelhető volt és a vizsgálat során végig fennmaradt (lásd 1. ábra).

**2. táblázat Hatásossági eredmények az APPLY-PNH 24 hetes randomizált kezelési időszaka során**

| Végpontok | Iptakopán (n = 62) | Anti-C5 (n = 35) | Különbség (95%-os CI) p-érték |
|---|---|---|---|
| **Elsődleges végpontok** | | | |
| Azon betegek száma, akiknek javult a hemoglobinszintje (a hemoglobinszint tartósan ≥ 2 g/dl-rel nőtt a kiinduláshoz képest[a] anélkül, hogy a beteg transzfúzióban részesült volna)<br>Válaszarány[c] (%) | 51/60[b]<br>82,3 | 0/35[b]<br>2,0 | 80,2<br>(71,2; 87,6)<br>< 0,0001 |
| Azon betegek száma, akiknek a hemoglobinszintje tartósan ≥ 12 g/dl-re nőtt anélkül, hogy a beteg transzfúzióban részesült volna<br>Válaszarány[c] (%) | 42/60[b]<br>68,8 | 0/35[b]<br>1,8 | 67,0<br>(56,4; 76,9)<br>< 0,0001 |
| **Másodlagos végpontok** | | | |
| A transzfúziót elkerülő elérő betegek száma[d,e]<br>A transzfúzió elkerülésének aránya[c] (%) | 59/62[b]<br>94,8 | 14/35[b]<br>25,9 | 68,9<br>(51,4; 83,9)<br>< 0,0001 |
| A hemoglobinszint változása a kiinduláshoz képest (g/dl) (korrigált átlag[f]) | 3,60 | –0,06 | 3,66<br>(3,20; 4,12)<br>< 0,0001 |
| A FACIT kimerültséget mérő pontszámának változása a kiinduláshoz képest (korrigált átlag[g]) | 8,59 | 0,31 | 8,29<br>(5,28; 11,29)<br>< 0,0001 |
| Klinikai jelentőségű áttöréses haemolysis[h,i], % (n/N)<br>A klinikai jelentőségű áttöréses haemolysis egy évre vetített aránya | 3,2 (2/62)<br>0,07 | 17,1 (6/35)<br>0,67 | RR = 0,10<br>(0,02; 0,61)<br>0,01 |
| Az abszolút retikulocitaszám változása a kiinduláshoz képest ($10^9$/l) (korrigált átlag[g]) | –115,8 | 0,3 | –116,2<br>(–132,0; –100,3)<br>< 0,0001 |
| Az LDH aránya a kiinduláshoz képest (korrigált mértani átlag[g]) | 0,96 | 0,98 | Arány = 0,99<br>(0,89; 1,10)<br>0,84 |
| MAVE[h] %<br>(n/N)<br>MAVE-k egy évre vetített aránya[h] | 1,6<br>(1/62)<br>0,03 | 0<br>0 | 0,03<br>(–0,03; 0,10)<br>0,32 |

RR: arányhányados; LDH: laktát-dehidrogenáz; MAVE: jelentős vascularis típusú nemkívánatos esemény

[a,d,h] Az értékelésre a 126. és a 168.[(a)], a 14. és a 168.[(d)], illetve az 1. és a 168.[(h)] nap között került sor.

[b] Az értékelhető betegeknél észlelt adatok alapján. (A hematológiai választ nem lehetett egyértelműen megállapítani 2 olyan betegnél, akiknél részben hiányoztak a hemoglobinszintre vonatkozóan a 126. és a 168. nap között centrálisan nyert adatok. A hematológiai választ többszörös imputációval származtatták. Ezek a betegek nem hagyták abba a vizsgálatot.)

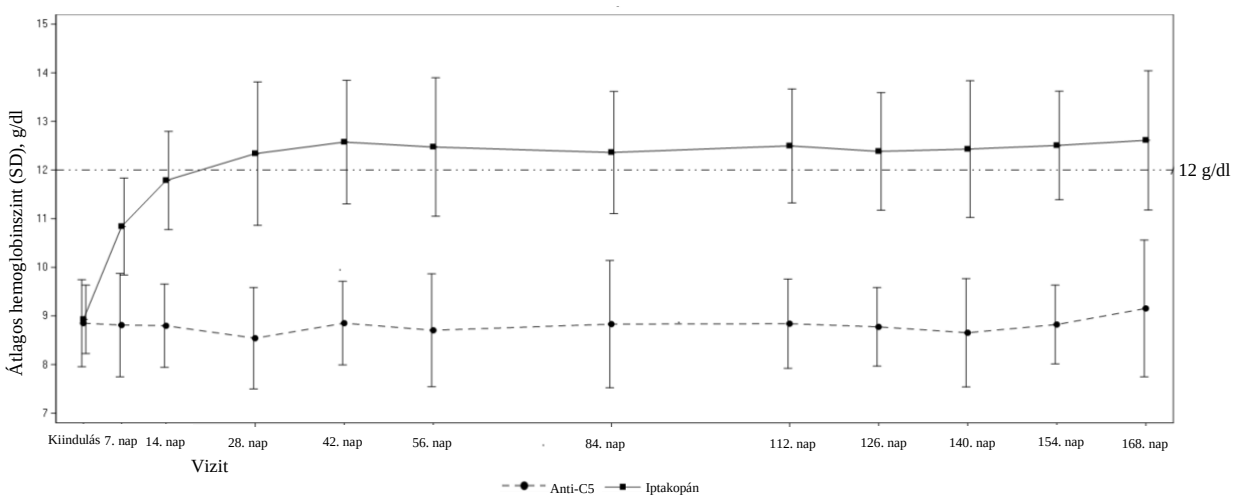
[c] A válaszarány a modell szerint becsült aránynak felel meg.

[e] A transzfúzió elkerülésének meghatározása a következő: nem került sor vörösvértest-koncentrátummal végzett transzfúziókra a 14. és a 168. nap között, vagy a betegnél nem teljesültek a transzfúzió kritériumai a 14. és a 168. nap között.

[f,g] A korrigált átlagot a 126. és a 168. nap között értékelték, az elemzésben nem vették figyelembe[(f)]/figyelembe vették[(g)] a transzfúzió utáni 30 napon belül mért értékeket.

[i] A klinikai szempontból áttörő haemolysis alatt a klinikai vagy a laboratóriumi kritériumok teljesülését értették (klinikai kritériumok: a hemoglobinszint 2 g/dl-t elérő vagy azt meghaladó csökkenése a legutóbbi mért értékhez képest vagy 15 napon belül, illetve szabad szemmel is észlelhető haemoglobinuria, fájdalmas krízis, dysphagia vagy a PNH-val összefüggő bármilyen egyéb, klinikailag számottevő jel és tünet; laboratóriumi kritériumok: az ULN értékét > 1,5-szer meghaladó és az előző 2 méréshez képest emelkedett LDH-szint).

**1. ábra A hemoglobinszint átlaga* (g/dl) az APPLY-PNH vizsgálat 24 hetes randomizált kezelési időszakában**




*Megjegyzés: Az ábrán a vizsgálat során a hemoglobinra vonatkozóan gyűjtött összes adat szerepel, így a vvt-transzfúzió után 30 napon belül mért értékek is.

*APPOINT-PNH: Komplementgátlóval még nem kezelt betegek vizsgálata*
Az egy karú APPOINT-PNH vizsgálatot 40 felnőtt PNH-s betegnél végezték (vvt-klón mérete ≥ 10%), akiknek a hemoglobinszintje < 10 g/dl, LDH-szintje pedig > 1,5×ULN volt és akiket korábban nem kezeltek komplementgátlóval. Mind a 40 beteg 200 mg iptakopánt kapott szájon át, naponta kétszer a 24 hetes, nyílt elrendezésű fő kezelési időszak során.

Kiinduláskor a betegek átlagéletkora (SD) 42,1 (15,9) év (tartomány: 18–81 év) volt és a betegek 43%-a volt nő. A hemoglobinszint átlaga (SD) 8,2 (1,1) g/dl volt. A betegek 70%-a részesült legalább egy transzfúzióban a kezelést megelőző 6 hónap során. Ezen betegek körében a transzfúziók átlagos száma (SD) 3,1 (2,1) volt. Az átlagos LDH-szint (SD) 1698,8 (683,3) E/l volt, az abszolút retikulocitaszám átlaga (SD) pedig 154,3 (63,7) × $10^9$/l volt. A PNH-s vvt-klón összesített méretének (II. + III. típus) átlaga (SD) 42,7% (21,2%) volt. Egyetlen beteg sem hagyta abba a kezelést a vizsgálat fő kezelési időszakában.

A hatásosság meghatározása két elsődleges végponton alapult, amelyek azt mérték, milyen hatással van az iptakopán-kezelés a hemoglobinszint javulását elérő betegek arányára (ez alatt a hemoglobinszint tartós, ≥ 2 g/dl-es emelkedését értették a kiinduláshoz képest 24 hét elteltével anélkül, hogy vörösvértest-transzfúzióra lett volna szükség).

A 3. táblázat mutatja be a részletes hatásossági eredményeket, a 2. ábra pedig az átlagos LDH-szint változását a 24 hetes fő kezelési időszak során.

**3. táblázat Hatásossági eredmények az APPOINT-PNH 24 hetes fő kezelési időszaka során**

| **Végpontok** | **Iptakopán (n = 40) 95%-os CI** |
|---|---|
| **Elsődleges végpont** | |
| Azon betegek száma, akiknek javult a hemoglobinszintje (a hemoglobinszint tartósan ≥2 g/dl-rel nőtt a kiinduláshoz képest[a] anélkül, hogy a beteg transzfúzióban részesült volna)<br>Válaszarány[c] (%) | 31/33[b]<br><br>92,2<br>(82,5; 100,0)[d] |
| **Másodlagos végpontok** | |
| Azon betegek száma, akiknek a hemoglobinszintje tartósan ≥12 g/dl[a]-re nőtt anélkül, hogy a beteg transzfúzióban részesült volna<br>Válaszarány[c] (%) | 19/33[b]<br><br>62,8<br>(47,5; 77,5) |
| Azon betegek száma, akiknek nem volt szükségük transzfúzióra[e,f]<br>A transzfúzió mentesség aránya[c] (%) | 40/40[b]<br>97,6<br>(92,5; 100,0) |
| A hemoglobinszint változása a kiinduláshoz képest (g/dl)<br>(korrigált átlag[g]) | +4,3<br>(3,9; 4,7) |
| Klinikai jelentőségű áttöréses haemolysis[i,j], % (n/N)<br>A klinikai jelentőségű áttöréses haemolysis egy évre vetített aránya | 0/40<br>0,0<br>(0,0; 0,2) |
| Az abszolút retikulocitaszám változása a kiinduláshoz képest ($10^9$/l)<br>(korrigált átlag[h]) | –82,5<br>(–89,3; –75,6) |
| Az LDH százalékban kifejezett változása a kiinduláshoz képest<br>(korrigált átlag[h]) | –83,6<br>(–84,9; –82,1) |
| MAVE-kkel érintett betegek százalékos aránya[j] | 0,0 |

[a,e,j] Az értékelésre a 126. és a 168.[(a)], a 14. és a 168.[(e)], illetve az 1. és a 168.[(j)] nap között került sor.

[b] Az értékelhető betegeknél észlelt adatok alapján. (A hematológiai választ nem lehetett egyértelműen megállapítani 7 olyan betegnél, akiknél részben hiányoztak a hemoglobinszintre vonatkozóan a 126. és a 168. nap között centrálisan nyert adatok. A hematológiai választ többszörös imputációval származtatták. Ezek a betegek nem hagyták abba a vizsgálatot.)

[c] A válaszarány a modell szerint becsült aránynak felel meg.

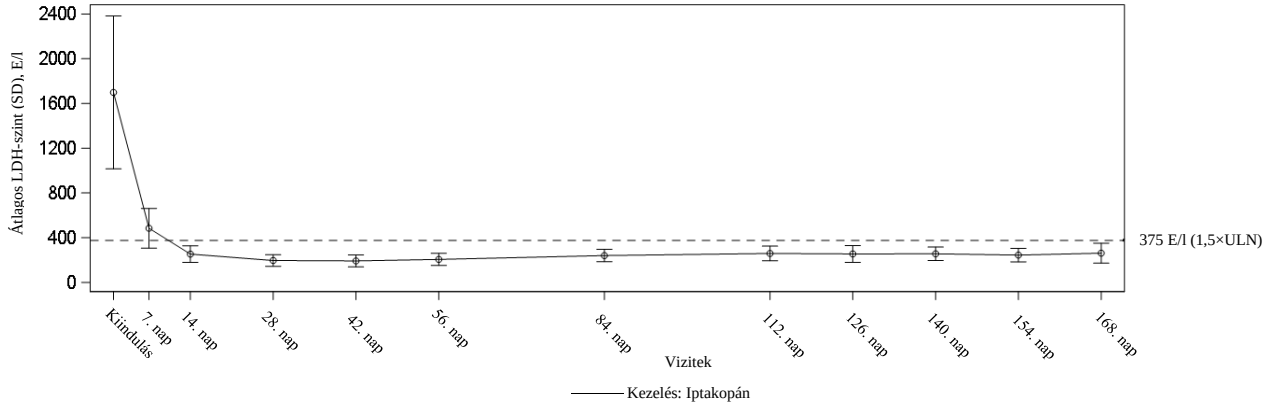
[d] Az előny igazolásának küszöbértéke 15% volt, amely az anti-C5 kezelés során elvárt aránynak felel meg.

[f] A transzfúzió mentesség meghatározása a következő: nem került sor vörösvértest-koncentrátummal végzett transzfúziókra a 14. és a 168. nap között, vagy a betegnél nem teljesültek a transzfúzió kritériumai a 14. és a 168. nap között.

[g,h] A korrigált átlagot a 126. és a 168. nap között értékelték, az elemzésben nem vették figyelembe[(g)]/figyelembe vették[(h)] a transzfúzió utáni 30 napon belül mért értékeket.

[i] Klinikai áttöréses haemolysis alatt a klinikai vagy a laboratóriumi kritériumok teljesülését értették (klinikai kritériumok: a hemoglobinszint 2 g/dl-t elérő vagy azt meghaladó csökkenése a legutóbbi mért értékhez képest vagy 15 napon belül, illetve szabad szemmel is észlelhető haemoglobinuria, fájdalmas krízis, dysphagia vagy a PNH-val összefüggő bármilyen egyéb, klinikailag számottevő jel és tünet; laboratóriumi kritériumok: az ULN értékét > 1,5-szer meghaladó és az előző 2 méréshez képest emelkedett LDH-szint).

**2. ábra Az LDH-szint (U/l) átlaga az APPOINT-PNH 24 hetes fő kezelési időszaka során**




*Komplement 3 glomerulopathia*
A C3G kezelésében alkalmazott iptakopán hatásosságát és biztonságosságát összesen 101 C3G-s betegnél tanulmányozták egy kulcsfontosságú, III. fázisú vizsgálatban (APPEAR-C3G, veseátültetésben nem részesült betegeknél, n = 74) és két nyílt elrendezésű, alátámasztó vizsgálatban (X2202 vizsgálat veseátültetésben nem részesült betegeknél (n = 16) és kiújuló C3G-s betegeknél (n = 11), valamint egy gyógyszerváltással végzett (rollover) kiterjesztéses vizsgálat).

*APPEAR-C3G*
Az APPEAR-C3G nevű multicentrikus, véletlen besorolásos, kettős vak elrendezésű, placebokontrollos vizsgálatban 74 olyan felnőtt beteg vett részt, akiknél biopsziával igazolt C3G állt fenn, az UPCR ≥ 1 g/g volt, az eGFR értéke pedig ≥ 30 ml/perc/1,73 $m^2$ volt.

A betegek 1:1 arányú véletlen besorolás szerint vagy 200 mg *per os* iptakopánt (n = 38), vagy placebót (n = 36) kaptak naponta kétszer, 6 hónapon keresztül, ezt követően pedig egy 6 hónapos, nyílt elrendezésű kezelési időszak során a betegek 200 mg iptakopánt kaptak szájon át, naponta kétszer. Mind a 74 beteg teljesítette a kettős vak időszakot, és 73 beteg teljesítette az iptakopánnal végzett, nyílt elrendezésű kezeléses időszakot.

A betegek egy renin-angiotenzin-rendszer- (RAS) gátló szert is kaptak a maximálisan tolerálható, stabil dózisban. A randomizálást annak megfelelően rétegezték, hogy a betegek részesültek-e egyidejűleg alkalmazott immunszuppresszív terápiában (például kortikoszteroid és/vagy mikofenolát-mofetil/-nátrium [MMF/MPS]). Elvárás volt, hogy ezeket a kezeléseket (vagyis a RAS-gátlókat, a kortikoszteroidot és az MMF/MPS-t) stabil dózisban kapja a beteg a randomizálás előtti 90 nap során, valamint a vizsgálat során végig.

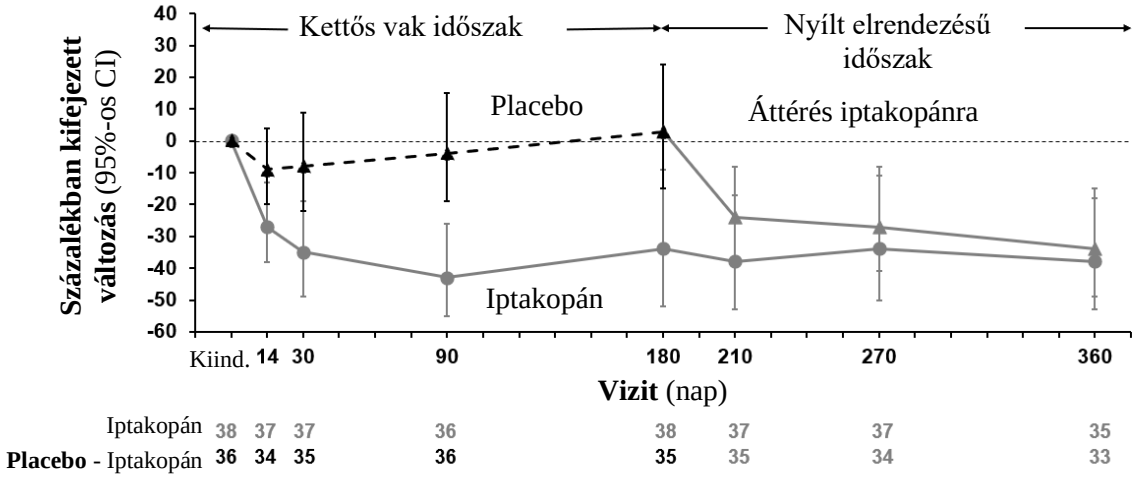
Kiinduláskor a betegek átlagéletkora (szórás [SD]) 26,1 (10,4) év (tartomány: 18–52 év) volt az iptakopánt alkalmazó csoportban, míg 29,8 (10,8) év (tartomány: 18–60 év) volt a placebocsoportban. A C3G diagnózisának felállításakor az iptakopánt kapó betegek 40%-a, míg a placebót kapó betegek 17%-a volt < 18 éves. A nők aránya 29% volt az iptakopánt kapó betegek körében és 44% a placebót kapó betegek körében. Az UPCR mértani átlaga 3,33 g/g volt az iptakopán-csoportban, illetve 2,58 g/g volt a placebocsoportban. Az eGFR modellezett, historikus meredekségének átlaga a randomizálást megelőzően évente –10,75 ml/perc/1,73 $m^2$ volt az iptakopánt kapó vizsgálati karon, míg −7,64 ml/perc/1,73 $m^2$ volt a placebót kapó vizsgálati karon. Az eGFR átlaga (SD) 89,3 (35,2) ml/perc/1,73 $m^2$ volt az iptakopán-csoportban, illetve 99,2 (26,9) ml/perc/1,73 $m^2$ volt a placebocsoportban. A betegség altípusa C3-glomerulonephritis (C3GN) volt a betegek 68%-ánál (iptakopán), illetve 89%-ánál (placebo), míg denz depozit betegség (dense deposit disease, DDD) volt a betegek 23,7%-ánál (iptakopán), illetve 2,8%-ánál (placebo). Kortikoszteroiddal és/vagy MMF-fel/MPS-sel végzett, stabil dózisú immunszuppresszív terápiát az iptakopánt kapó betegek 42%-a és a placebót kapó betegek 47%-a alkalmazott.

Az elsődleges hatásossági végpont a 24 órás UPCR százalékban kifejezett csökkenése volt a kiindulási értékhez viszonyítva, 6 hónap kezelést követően.

Az iptakopán felülmúlta a placebót, ugyanis a 24 órás UPCR statisztikailag szignifikáns mértékben, 35,1%-kal csökkent (95%-os CI: 13,8%, 51,1%, az 1 oldalú p = 0,0014) a kiinduláshoz képest, a placebóval összehasonlítva, 6 hónap kezelést követően (−30,2% az iptakopán és +7,6% a placebo vonatkozásában). Az iptakopán által a 24 órás UPCR értékére kifejtett hatás 12 hónapig terjedően fennmaradt (−40,0% a kiinduláshoz képest). Azoknál a betegeknél, akik placebóról iptakopánra tértek át a 6 hónapos, nyílt elrendezésű kezelési időszak során, a 24 órás UPCR értéke 31,0%-kal csökkent a 6. hónaptól a 12. hónapig. Az első reggeli vizeletürítés [first morning void, FMV] alkalmával mért UPCR alakulását a 3. ábra ismerteti.

Egy post hoc elemzésben az iptakopán csökkentette azon betegek százalékos arányát, akiknél a proteinuria mértéke a nephrosisnak megfelelő tartományba esik (meghatározása: UPCR ≥ 3 g/g), mégpedig a kiindulási 55,3%-ról a 6. hónapra 31,6%-ra, a 12. hónapra pedig 36,8%-ra.
A nephrosisnak megfelelő tartományba eső proteinuriával érintett, placebóra randomizált betegek százalékos aránya a kiindulási 30,6%-ról 41,7%-ra emelkedett a 6. hónapra. Iptakopán-kezelésre való átállást követően a nephroticus betegek aránya 27,8%-ra csökkent a 12. hónapra.

**3. ábra Az FMV UPCR kiinduláshoz képest a 12. hónapig bekövetkezett, százalékban kifejezett változásának mértani átlaga (APPEAR-C3G)**




A 6 hónapig végzett iptakopán-kezelés eredményeként számszerűleg 2,2 ml/perc/1,73 $m^2$ értékkel (95%-os CI: −2,7; 7,1, az 1 oldalú p = 0,3241) javult az eGFR értéke a kiinduláshoz képest, placebóval összehasonlítva (iptakopán esetében 1,3, placebo esetében pedig −0,9 ml/perc/1,73 $m^2$). Az eGFR stabil maradt a vizsgálat 12 hónapja alatt az iptakopánt kapó kezelési karon (+0,4 ml/perc/1,73 $m^2$ a kiinduláshoz képest).

A 6 hónapig végzett iptakopán-kezelés eredményeként a glomerulusokban történő C3-lerakódás átlagos különbsége −1,9 pont (95%-os CI: −3,3; –0,5; a névleges, 1 oldalú p = 0,0053) volt a kiinduláshoz képest, placebóval összehasonlítva. A kiinduláshoz képest bekövetkezett változás iptakopán alkalmazásakor –0,78 pont (95%-os CI: –1,81; 0,25) volt, míg placebo alkalmazása esetén 1,09 pontos növekedés (95%-os CI: 0,11; 2,08) következett be.

*Az X2202 és a gyógyszerváltással végzett (rollover) kiterjesztéses vizsgálat*
Az iptakopán hatásosságát C3G-s felnőtteknél alátámasztotta a II. fázisú, nyílt elrendezésű X2202 vizsgálat, amelyet 3 hónapig végeztek veseátültetésben nem részesült, C3G-s betegeknél (n = 16), valamint veseátültetés után kiújuló C3G-s betegeknél (n = 11).

A kiújuló C3G diagnózisához el kellett végezni a glomeruláris C3-festődés intenzitásának szövettani meghatározását a transzplantált veséből származó, a közelmúltban gyűjtött biopsziás mintán. Az átlagéletkor kiinduláskor 35 év volt (tartomány: 18–70), az UPCR mértani átlaga 0,32 g/g volt, az eGFR átlaga (SD) 52,2 (17,29) ml/perc/1,73 $m^2$ volt, a C3-lerakódás medián pontszáma pedig 3 volt (0

és 12 közötti skálán) kiinduláskor. Az összes beteg MMF/MPS-t és/vagy kortikoszteroidokat kapott kalcineurin-gátlókon felül.

Veseátültetésben nem részesült betegeknél az iptakopán statisztikailag szignifikáns mértékben, 45%-kal (–162,6 g/mol) csökkentette a 24 órás UPCR-t (p = 0,0003) a 3. hónapra. Kiújuló C3G-s betegeknél az iptakopán szignifikánsan, 2,50-dal csökkentette a szövettani C3-lerakódás pontszámát (p = 0,0313) a 3. hónapra.

A vizsgálatból a betegek többsége (n = 26) továbblépett a gyógyszerváltással végzett (rollover) kiterjesztéses vizsgálatba, amelyben naponta kétszer 200 mg iptakopánt kaptak 39 hónapig terjedően. Az UPCR és az eGFR átlaga a vizsgálat során végig stabil maradt a veseátültetésben nem részesült, C3G-s 16 betegnél. A 10 olyan beteg közül, akiknél a transzplantációt követően kiújuló C3G lépett fel, 2 beteg esett ki a vizsgálatból a vesefunkció romlása miatt. A többi 8 résztvevőnél az eGFR és az UPCR gyakorlatilag változatlan maradt a megfigyeléses időszak végéig (48 hónapig).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a FABHALTA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően PNH-ban és C3G-ben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Szájon át történő alkalmazást követően az iptakopán plazmakoncentrációja körülbelül 2 órával a dózis bevétele után érte el a legmagasabb értéket. A javasolt, naponta kétszer 200 mg-os adagolási protokoll alkalmazása esetén körülbelül 5 nap alatt áll be a dinamikus egyensúlyi állapot, csekély mértékű (1,4-szeres) felhalmozódás mellett. Egészséges önkénteseknél a $C_{max,ss}$ dinamikus egyensúlyi állapotban (mértani átlag [%CV]) 4020 ng/ml (23,8%), az $AUC_{tau,ss}$ pedig 25 400 ng*h/ml (15,2%) volt. Az iptakopán farmakokinetikája kevéssé vagy közepes mértékben változik a vizsgált személyek között, illetve egyes vizsgált személyeknél különböző időpontokban vizsgálva.

Egy egészséges önkéntesekkel a nagy zsír- és kalóriatartalmú étkezés hatásának tanulmányozására végzett vizsgálat eredményei alapján az étel nem befolyásolta az iptakopán $C_{max}$- és görbe alatti területének (AUC) értékét. Emiatt az iptakopán étkezés közben vagy anélkül is bevehető.

Eloszlás

Az iptakopán koncentrációtól függően kötődik plazmafehérjékhez, ugyanis a célpontjához, a B-faktorhoz kötődik a szisztémás keringésben. Az iptakopán 75–93%-ban kötődött fehérjékhez *in vitro* a klinikailag releváns plazmakoncentráció esetén. Naponta kétszer 200 mg iptakopán alkalmazása után a látszólagos megoszlási térfogat mértani átlaga dinamikus egyensúlyi állapotban hozzávetőlegesen 265 liter volt.

Biotranszformáció

Az iptakopán elsősorban metabolizmus útján eliminálódik, a dózis körülbelül 50%-a oxidatív útvonalakon. Az iptakopán metabolizmusa N-dezalkileződés, O-dezetileződés, oxidáció és dehidrogenizáció útján megy végbe, elsősorban a CYP2C8 enzim által, a CYP2D6 enzim kis mértékű hozzájárulásával. Az UGT1A1, UGT1A3 és UGT1A8 izoenzimek által végrehajtott közvetlen glükuronidáció kis jelentőségű útvonal. A vérplazmában az iptakopán volt a legfontosabb komponens, amely az $AUC_{0\text{-}48\ h}$ 83%-át tette ki. A vérplazmában csupán két acil-glükuronid metabolitot mutattak ki, amelyek csekély mértékben voltak jelen, az $AUC_{0\text{-}48\ h}$ 8%-át és 5%-át tették ki. Az iptakopán metabolitjait nem tekintik farmakológiailag aktívnak.

Eliminació

Egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban $^{14}C$-vel jelölt iptakopán egyszeri 100 mg-os, *per os* dózisát követően a kiürített teljes radioaktivitás (iptakopán és metabolitjai) átlaga 71,5% volt a székletben és 24,8% a vizeletben. Egész pontosan a dózis 17,9%-a ürült iptakopán anyavegyület formájában a vizelettel, míg 16,8%-a ürült így a széklettel. A látszólagos clearance (CL/F) naponta kétszer 200 mg iptakopán alkalmazását követően, dinamikus egyensúlyi állapotban 7960 ml/óra. Az iptakopán felezési ideje ($t_{½}$) körülbelül 25 óra naponta kétszer 200 mg iptakopán alkalmazását követően.

Linearitás/nonlinearitás

Naponta kétszer 25 mg és 100 mg közötti dózisok alkalmazása esetén az iptakopán farmakokinetikája összességében elmaradt a dózisarányostól. A szájon át alkalmazott 100 mg-os és 200 mg-os dózisok esetén viszont hozzávetőlegesen a dózissal arányos volt. A nonlinearitást elsősorban annak tulajdonították, hogy telítődhet az iptakopán kötődése célpontjához, a vérplazmában található B-faktorhoz.

Gyógyszerkölcsönhatások

Nem igazoltak klinikailag releváns interakciókat egy kifejezetten az interakciók tanulmányozására végzett vizsgálatban, amelyben az iptakopánt más gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazták egészséges önkénteseknél.

*Az iptakopán mint szubsztrát*
*CYP2C8-gátlók*
Klopidogrellel (egy közepesen erős CYP2C8-gátlóval) egyidejűleg alkalmazva az iptakopán $C_{max}$-értéke 5%-kal, AUC-je pedig 36%-kal nőtt.

*OATP 1B1/OATP 1B3-gátlók*
Ciklosporinnal (egy erős OATP 1B1/1B3-gátló, valamint PgP- és BCRP-gátló szerrel) egyidejűleg alkalmazva az iptakopán $C_{max}$-értéke 41%-kal, AUC-je pedig 50%-kal nőtt.

*Az iptakopán mint inhibitor*
*PgP-szubsztrátok*
Iptakopán jelenlétében a digoxin (egy PgP-szubsztrát) $C_{max}$-értéke 8%-kal nőtt, míg az AUC-je nem változott.

*OATP-szubsztrátok*
Iptakopán jelenlétében a rozuvasztatinnak (egy OATP-szubsztrát) sem a $C_{max}$-értéke, sem az AUC-je nem változott.

Különleges betegcsoportok

Populációs farmakokinetikai (PK) elemzést végeztek 234 beteg adatain. Az életkor (18 és 84 év között), a testtömeg, az eGFR, a rassz és a nem nem befolyásolta számottevően az iptakopán farmakokinetikáját. Ázsiai résztvevőkkel végzett vizsgálatokban igazolták, hogy az iptakopán farmakokinetikája esetükben hasonló a fehér bőrű résztvevőknél megfigyelthez.

*Vesekárosodás*
Egy populációs farmakokinetikai elemzésben határozták meg a vesekárosodás hatását az iptakopán clearance-ére. Nem mutatkozott klinikailag releváns különbség az iptakopán clearance-ét illetően a normál vesefunkciójú betegek, illetve az enyhe (eGFR 60–90 ml/perc) vagy közepesen súlyos (eGFR 30–60 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek között, valamint dózismódosításra sem volt szükség (lásd 4.2 pont). Súlyos vesekárosodásban szenvedő vagy dializált betegeket nem vizsgáltak.

*Májkárosodás*
Egy olyan vizsgálat alapján, amelyet enyhe (Child–Pugh A osztályú, n = 8), közepesen súlyos (Child–Pugh B osztályú, n = 8) vagy súlyos fokú (Child–Pugh C osztályú, n = 6) májkárosodásban szenvedő betegeknél végeztek, az egészséges májműködésű résztvevőkhöz képest elhanyagolható volt az iptakopán teljes szisztémás expozíciójára kifejtett hatás. A szabad iptakopán $C_{max}$-értéke sorrendben 1,4-szeresére, 1,7-szeresére és 2,1-szeresére, a szabad iptakopán $AUC_{inf}$-értéke pedig sorrendben 1,5-szeresével, 1,6-szeresével és 3,7-szeresével nőtt enyhe, közepesen súlyos és súlyos fokú májkárosodás esetén (lásd 4.2 pont).

## 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Reprodukcióra kifejtett toxicitás

A termékenység tanulmányozására *per os* adagolással végzett állatkísérletekben az iptakopán nem befolyásolta a hím patkányok termékenységét a legnagyobb vizsgált dózisban (napi 750 mg/ttkg), amely a maximális javasolt humán dózis 6-szorosának felel meg az AUC alapján. A hím reproduktív szervrendszerre kifejtett visszafordítható hatásokat (a herecsatornák degenerációját és hypospermatogenesist) észleltek ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban patkányoknál és kutyáknál az AUC alapján a maximális javasolt humán dózis > 3-szorosának megfelelő dózisok *per os* adagolását követően. Ezek a hatások nem befolyásolták észrevehető módon a spermiumok számát, morfológiai jellemzőit vagy motilitását, illetve a termékenységet.

Nőstény patkányok termékenységi és korai embrionális fejlődési vizsgálata során az iptakopánnal összefüggő észlelések a pre- és posztimplantációs veszteség fokozódására és – ebből következően – az élő embriók számának csökkenésére korlátozódtak, kizárólag a legnagyobb, napi 1000 mg/ttkg-os *per os* dózis esetén, amely a maximális javasolt humán dózis ~5-szörösének felel meg a teljes AUC alapján. A napi 300 mg/ttkg-os dózis jelenti a megfigyelhető káros hatást nem okozó szintet (no-observed-adverse-effect level, NOAEL), amely a maximális javasolt humán dózis ~2-szeresének felel meg az AUC alapján.

A reprodukció tanulmányozására patkányokkal és nyulakkal végzett állatkísérletekben azt igazolták, hogy az organogenesis során szájon át alkalmazott iptakopán nem váltott ki nemkívánatos embrió- vagy magzati toxicitást még a legnagyobb dózisokban sem, amelyek a naponta kétszer 200 mg-os maximális javasolt humán dózis 5-szörösének (patkányoknál) és 8-szorosának (nyulaknál) feleltek meg az AUC alapján.

A patkányokkal végzett pre- és postnatalis fejlődési vizsgálat során nem léptek fel nemkívánatos hatások a vemhes nőstényeknél vagy utódaiknál, amikor az iptakopánt szájon át alkalmazták a nőstényeknél a gesztáció, az ellés és a szoptatás során (a 6. gesztációs naptól a szoptatás 21. napjáig) a legnagyobb, napi 1000 mg/ttkg-os vizsgált adagban (ez a maximális javasolt humán dózis 5-szörösének becsülhető az AUC alapján).

Ismételt adagolású dózistoxicitás

A krónikus toxicitás vizsgálata során csontvelői fibrosissal társuló visszafordíthatatlan, nem regenerálódó, súlyos fokú anaemia miatt sor került egy kan kutya elaltatására 103 nappal az iptakopán alkalmazásának befejezését követően (az állat a legmagasabb, a klinikai expozíció tűréshatárához képest közel 20-szoros mértékű dózisszintet kapta). A kezelési szakasz során gyulladást és dyserythropoesist jelző hematológiai jeleket figyeltek meg. Nem határoztak meg az észlelt jelenségeket magyarázó mechanizmust és nem lehet kizárni, hogy ezek összefüggenek a kezeléssel.

Mutagenitás és karcinogenitás

Az iptakopán nem bizonyult sem genotoxikusnak, sem mutagénnek egy *in vitro* és *in vivo* tesztsorozatban.

A szájon át alkalmazott iptakopánnal egereknél és patkányoknál végzett karcinogenitásvizsgálatokban nem derült fény karcinogén potenciálra. Az iptakopán egereknél, illetve patkányoknál tanulmányozott legnagyobb dózisa (napi 1000 mg/ttkg, ill. napi 750 mg/ttkg) a maximális javasolt humán dózis körülbelül 4-szeresének, illetve 12-szeresének felel meg az AUC alapján.

Fototoxicitás

A fototoxicitás *in vitro* és *in vivo* vizsgálatai ellentmondásos eredményeket adtak. A fototoxicitás *in vivo* vizsgálatában az iptakopán 100 mg/ttkg-tól 1000 mg/ttkg-ig terjedő (a maximális javasolt humán dózis alkalmazásakor emberben kialakuló összesített $C_{max}$ 38-szorosával egyenértékű) dózisainak alkalmazása esetén egyes egereknél átmeneti, minimális erythema, pörkösödés és szárazság lépett fel anélkül, hogy ez a válaszreakció összefüggésben állt volna a dózissal, valamint a fül átlagtömegének csekély növekedését észlelték megvilágítást követően.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulahéj

zselatin
vörös vas-oxid (E172)
titán-dioxid (E171)
sárga vas-oxid (E172)

Jelölőfesték

fekete vas-oxid (E172)
tömény ammóniaoldat (E527)
kálium-hidroxid (E525)
propilén-glikol (E1520)
sellak (E904)

### 6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

### 6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A FABHALTA hátoldali alumínium fóliával ellátott PVC/PE/PVDC buborékcsomagolásban érhető el.

A kiszerelések 28 vagy 56 kemény kapszulát tartalmaznak.
A gyűjtőcsomagolás 168 (3, egyenként 56 db-os csomag) kemény kapszulát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## 7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

## 8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1802/001-003

## 9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2024. május 17.

## 10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

# II. MELLÉKLET

**A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

**B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

**D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

## A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A FABHALTA első forgalomba hozatala előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden tagállamban meg kell egyeznie az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási program tartalmáról és formátumáról, beleértve a kommunikációs csatornát, a terjesztés módját vagy a program bármely egyéb aspektusát.

Az oktatási program célja információkkal ellátni az egészségügyi szakembereket, valamint a betegeket és gondozóikat a következő, gyógyszerbiztonság szempontjából kiemelt területeken:

- Tokos baktériumok által okozott fertőzések
- Súlyos haemolysis az iptakopán leállítása után PNH-s betegeknél

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles gondoskodni arról, hogy minden olyan tagállamban, ahol a FABHALTA-t forgalomba hozzák, a FABHALTA-t várhatólag rendelő összes egészségügyi szakember, valamint az azt alkalmazó betegek és gondozóik hozzájussanak/megkapják a következő oktatóanyag-csomagot:

- Orvosoknak szóló oktatóanyag
- Beteginformációs csomag

**Az orvosoknak szóló oktatási anyagnak a következőket kell tartalmaznia:**

- Alkalmazási előírás
- Útmutató egészségügyi szakemberek számára

- **Az Útmutató egészségügyi szakemberek számára a következő kulcsfontosságú üzeneteket tartalmazza:**
  - A FABHALTA fokozhatja a tokos baktériumok, köztük a *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae* és *Haemophilus influenzae* kiváltotta súlyos fertőzések kockázatát.
  - A kezelés megkezdése előtt a betegeket be kell oltani *N. meningitidis* és *S. pneumoniae* ellen, és/vagy antibiotikum-profilaxist kell alkalmazniuk a védőoltás beadása után még 2 hétig.
  - Javasolni kell a betegnek a *H. influenzae* elleni oltást, amennyiben ilyen vakcina rendelkezésre áll.
  - A FABHALTA kiadása előtt mindenképpen igazolni kell írásban azt, hogy a beteg részesült az érvényes vakcinálási irányelvek szerinti védőoltásban *N. meningitidis* és *S. pneumoniae* ellen, és/vagy antibiotikum-profilaxist kap.
  - Gondoskodni kell arról, hogy a gyógyszert rendelő orvosokat vagy a gyógyszerészeket éves gyakorisággal emlékeztessék a vakcinálás megismétlésének szükségességére, az aktuális nemzeti vakcinálási irányelveknek megfelelően (a kötelező megismételt vakcinálás terjedjen ki a *N. meningitidis, S. pneumoniae*, és adott esetben a *H. influenzae* kórokozókra).
  - Figyelemmel kell kísérni a betegeket a sepsis, meningitis vagy pneumonia jeleire és tüneteire irányulóan, amelyek például: láz remegés vagy hidegrázás kíséretében vagy anélkül, fejfájás és láz, láz és bőrkiütés, mellkasi fájdalommal és köhögéssel kísért láz, légszomjjal/szapora légzéssel kísért láz, nagy szívfrekvenciával kísért láz, fejfájás hányinger vagy hányás kíséretében, a nyak vagy a hát merevségével járó fejfájás, zavartság, testi fájdalom influenzaszerű tünetekkel, nyirkos bőr, a szem fényérzékenysége. Baktériumfertőzés gyanúja esetén azonnali antibiotikumkezelés alkalmazandó.

- PNH-s betegeknél a FABHALTA abbahagyása növelheti a súlyos haemolysis kockázatát, emiatt fontos felhívni a beteg figyelmét az adagolási protokoll betartására, valamint a kezelés abbahagyása után szoros ellenőrzést végezni a haemolysis jeleire irányulóan. Amennyiben abba kell hagyni a FABHALTA-kezelést, fontolóra kell venni valamilyen egyéb terápia alkalmazását. Ha haemolysis lép fel a FABHALTA abbahagyását követően, fontolóra kell venni a FABHALTA-kezelés újraindítását. A következő lehetséges jelekre és tünetekre kell odafigyelni: a laktát-dehidrogenáz (LDH) szintjének megemelkedése a hemoglobinszint vagy PNH klón méretének hirtelen csökkenése kíséretében, kimerültség, haemoglobinuria, abdominalis fájdalom, dyspnoe, dysphagia, erectilis dysfunctio, illetve jelentős vascularis nemkívánatos esemény, beleértve a thrombosist.
- Tudnivalók a PNH-s betegeknél végzett PASS-ról és arról, hogy adott esetben hogyan lehet beléptetni betegeket a vizsgálatba.

**A beteginformációs csomagnak a következőket kell tartalmaznia:**
- Betegtájékoztató
- Betegeknek/gondozóknak szóló útmutató
- Betegkártya

- **A Betegeknek/gondozóknak szóló útmutató a következő kulcsfontosságú üzeneteket tartalmazza:**
  - A FABHALTA-kezelés fokozhatja a súlyos fertőzések kockázatát.
  - Az orvosok tájékoztatni fogják Önt, milyen védőoltásokat kell beadni Önnek a kezelés előtt és/vagy arról, hogy megelőzés céljára antibiotikumot kell kapnia.
  - Súlyos fertőzésre utaló jelek és tünetek a következők: láz remegés vagy hidegrázás kíséretében vagy anélkül, fejfájás és láz, láz és bőrkiütés, mellkasi fájdalommal és köhögéssel kísért láz, légszomjjal/szapora légzéssel kísért láz, nagy szívfrekvenciával kísért láz, fejfájás hányinger vagy hányás kíséretében, a nyak vagy a hát merevségével járó fejfájás, zavartság, fájdalom influenzaszerű tünetekkel, nyirkos bőr, a szem fényérzékenysége.
  - Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt jelek és tünetek bármelyikét tapasztalja, és azonnali orvosi ellátásért forduljon a legközelebbi kórházhoz.
  - PNH-s betegeknél a FABHALTA abbahagyása fokozhatja a súlyos vörösvértestbomlás (hemolízis) kockázatát. Fontos, hogy tartsa be az előírt kezelési protokollt. A következő lehetséges jelekre és tünetekre kell odafigyelnie: kimerültség, véres vizelet, hasi fájdalom, légszomj, nyelési nehézség, a hímvessző merevedésének zavara, illetve jelentős érrendszert érintő nemkívánatos esemény, beleértve a trombózist.
  - Szóljon kezelőorvosának a FABHALTA abbahagyása előtt.
  - Ha kihagyott egy adagot, pótolja azonnal, amint módjában áll, még akkor is, ha nemsokára itt a következő adag ideje.
  - Kapni fog egy betegkártyát, amelyet mindig magával kell vinnie. Ha más egészségügyi szakember kezeli Önt, mindenképpen szóljon neki arról, hogy FABHALTA-val kezelik.
  - Ha bármilyen mellékhatás, például fertőzés vagy súlyos hemolízis lép fel Önnél, fontos, hogy azonnal számoljon be erről.
  - Tájékoztatást fog kapni arról, hogyan léphet be az engedélyezés utáni, beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálatba, ha PNH áll fenn Önnél.

- **Betegkártya:**
  - Nyilatkozat arról, hogy a beteg FABHALTA-t kap.
  - A tokos baktériumok okozta súlyos fertőzés jelei és tünetei, valamint figyelmeztetés arra vonatkozóan, hogy bakteriális fertőzés gyanúja esetén azonnal antibiotikum-kezelést kell kezdeni.
  - Azon elérhetőségek, amelyeken keresztül az egészségügyi szakemberek részletesebb tájékoztatást kaphatnak.

- **Kontrollált hozzáférési rendszer:**
  - A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles gondoskodni arról, hogy minden olyan tagállamban, ahol a FABHALTA forgalomba kerül, működjön egy rendszer, amely az adott országban működő rutinszerű kockázat-minimalizálásra irányuló intézkedéseken túlmutatóan valósítja meg a hozzáférés kontrollját. A készítmény kiadása előtt teljesülniük kell a következő követelményeknek:
  - Be kell nyújtani annak írásbeli igazolását, hogy a beteget beoltották *N. meningitidis* és *S. pneumoniae* fertőzések ellen, és/vagy a beteg antibiotikum-profilaxisban részesül a nemzeti irányelveknek megfelelően.

- **Évenkénti emlékeztető a vakcinálás kötelező megismétléséről:**
  - A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles évente emlékeztetőt küldeni a FABHALTA-t felíró orvosoknak, illetve azt kiadó gyógyszerészeknek arról, hogy a gyógyszert rendelő orvosnak vagy a gyógyszerésznek ellenőriznie kell, a FABHALTA-val kezelt betegeknél szükség van-e a *N. meningitidis* és a *S. pneumoniae* elleni vakcinálás megismétlésére (emlékeztető oltásra) az aktuális nemzeti vakcinálási irányelveknek megfelelően.

# III. MELLÉKLET

# CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

# A. CÍMKESZÖVEG

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**A 28 KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZÓ KISZERELÉS KÜLSŐ DOBOZA**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

FABHALTA 200 mg kemény kapszula
iptakopán

## 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg iptakopánnal egyenértékű iptakopán-hidroklorid-monohidrátot tartalmaz kapszulánként.

## 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

## 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

28 kapszula

## 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

## 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

## 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

## 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

## 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

## 11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1802/001 28 kemény kapszula

## 13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

## 14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

FABHALTA 200 mg

## 17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**A 28 KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZÓ KISZERELÉS KÖZBÜLSŐ DOBOZA**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

FABHALTA 200 mg kemény kapszula
iptakopán

## 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg iptakopánnal egyenértékű iptakopán-hidroklorid-monohidrátot tartalmaz kapszulánként.

## 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

## 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

14 kapszula

## 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

„QR-kód feltüntetendő”
www.fabhalta.eu
Olvassa be a kódot

## 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

## 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

## 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

## 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

## 11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1802/001 28 kemény kapszula

## 13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

## 14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

FABHALTA 200 mg

## 17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**AZ 56 KEMÉNY KAPSZULÁT TARTALMAZÓ KISZERELÉS KÜLSŐ DOBOZA**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

FABHALTA 200 mg kemény kapszula
iptakopán

## 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg iptakopánnal egyenértékű iptakopán-hidroklorid-monohidrátot tartalmaz kapszulánként.

## 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

## 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

56 kapszula

## 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

„QR-kód feltüntetendő”
www.fabhalta.eu
Olvassa be a kódot

## 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

## 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

## 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

## 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

## 11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1802/002 56 kemény kapszula

## 13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

## 14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

FABHALTA 200 mg

## 17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (BLUE BOX-SZAL)**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

FABHALTA 200 mg kemény kapszula
iptakopán

## 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg iptakopánnal egyenértékű iptakopán-hidroklorid-monohidrátot tartalmaz kapszulánként.

## 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

## 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

Gyűjtőcsomagolás: 168 (3×56) kapszula

## 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

## 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

## 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

## 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

## 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

## 11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1802/003 168 (3×56) kemény kapszula

## 13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

## 14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

FABHALTA 200 mg

## 17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZBÜLSŐ DOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

FABHALTA 200 mg kemény kapszula
iptakopán

## 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg iptakopánnal egyenértékű iptakopán-hidroklorid-monohidrátot tartalmaz kapszulánként.

## 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

## 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

56 kapszula
Gyűjtőcsomagolás része. Önmagában nem hozható forgalomba.

## 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

„QR-kód feltüntetendő”
www.fabhalta.eu
Olvassa be a kódot

## 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

## 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

## 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

## 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

## 11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1802/003 168 (3×56) kemény kapszula

## 13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

## 14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

FABHALTA 200 mg

## 17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

FABHALTA 200 mg kapszula
iptakopán

## 2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

## 3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

## 4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

## 5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

# B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

**Betegtájékoztató: Információk a beteg számára**

**FABHALTA 200 mg kemény kapszula**
iptakopán

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

**A betegtájékoztató tartalma:**


1. Milyen típusú gyógyszer a FABHALTA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a FABHALTA szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a FABHALTA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a FABHALTA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk


## 1. Milyen típusú gyógyszer a FABHALTA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A FABHALTA hatóanyaga az iptakopán, amely a komplementgátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

A FABHALTA a következőkre szolgál:
- önmagában alkalmazva felnőtteknél a paroxizmális nokturnális hemoglobinuria (PNH) kezelésére szolgál. Ebben a betegségben az immunrendszer (a szervezet természetes védekezőrendszere) megtámadja és károsítja a vörösvértesteket. A FABHALTA-t olyan felnőtteknél alkalmazzák, akiknél vérszegénység áll fenn (túl kevés vörösvértestjük van) a vörösvértestjeik lebomlása miatt.
- felnőtteknél a komplement 3-glomerulopátia (C3G) nevű betegség kezelésére
  - egy renin-angiotenzin-rendszer-gátló (RAS-gátló) gyógyszerrel együtt alkalmazva, vagy
  - önmagában, ha a RAS-gátlók nem hatnak jól vagy nem alkalmazhatók.

A FABHALTA hatóanyaga, az iptakopán a B-faktor nevű fehérjét veszi célba. Ez a fehérje a szervezet immunrendszerének egyik részében, az úgynevezett komplementrendszerben kap szerepet. A PNH-ban szenvedő betegeknél a komplementrendszer fokozott aktivitása a vörösvértestek pusztulását és bomlását eredményezi, ami vérszegénységhez, fáradtsághoz, funkcionális zavarhoz, fájdalomhoz, hasi fájdalomhoz, sötét színű vizelethez, légszomjhoz, nyelési nehézséghez, impotenciához és vérrögök kialakulásához vezethet. Az iptakopán a B-faktor nevű fehérjéhez kötődve és annak gátlásával megakadályozhatja, hogy a komplementrendszer megtámadja a vörösvértesteket. Ez a gyógyszer igazoltan növeli a vörösvértestek számát, ezáltal enyhítheti a vérszegénység tüneteit.

C3G-ben szenvedő betegeknél túlságosan aktív a komplementrendszer, aminek következtében C3 rakódik le a vese glomerulusoknak nevezett részeiben, ez pedig gyulladást és fibrózist (a szövet

hegesedését és megvastagodását) idézi elő. Ennek eredményeként a C3G-s betegek vizeletében gyakran sok fehérje található (fehérjeürítés, azaz proteinuria áll fenn), és idővel egyre fokozódó mértékben romlik a veseműködésük. Az iptakopán a B-faktor fehérjéhez kapcsolódva mérsékeli a C3 lerakódását a vesében. Ez a gyógyszer igazoltan csökkenti a vizelet fehérjetartalmát, valamint lassítja a vesefunkció romlását.

## 2. Tudnivalók a FABHALTA szedése előtt

**Ne szedje a FABHALTA-t**
- ha allergiás az iptakopánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha még nem kapott *Neisseria meningitidis* és *Streptococcus pneumoniae* elleni védőoltást, kivéve ha kezelőorvosa úgy döntött, hogy sürgős FABHALTA-kezelés szükséges.
- ha a tokos baktériumok csoportjába tartozó baktérium, például *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* vagy B típusú *Haemophilus influenzae* okozta fertőzésben szenved a FABHALTA-kezelés megkezdése előtt.

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**
Tokos baktériumok által okozott, klinikailag súlyos fokú fertőzés
A FABHALTA fokozhatja a tokos baktériumok, például a *Neisseria meningitidis* (meningococcus-fertőzést – beleértve az agyhártya és a véráram súlyos fokú fertőzését – okozó baktérium) és a *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus-fertőzést – beleértve a tüdő, a fül és a véráram fertőzését – okozó baktérium) okozta fertőzés kockázatát.

A FABHALTA-kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával, hogy biztosan megkapja a *Neisseria meningitidis* és a *Streptococcus pneumoniae* elleni védőoltást. B típusú *Haemophilus influenzae* elleni védőoltást is kaphat, ha ilyen vakcina elérhető az Ön országában. Lehetséges, hogy a FABHALTA-kezelés megkezdése előtt meg kell ismételni ezeket a védőoltásokat még akkor is, ha korábban már beoltották Önt ezek ellen a kórokozók ellen.

Ezeket a védőoltásokat legalább 2 héttel a FABHALTA-kezelés megkezdése előtt be kell adni Önnek. Amennyiben ez nem lehetséges, a FABHALTA-kezelés megkezdése után a lehető leghamarabb meg fogja kapni a védőoltásokat, kezelőorvosa pedig antibiotikumokat ír fel Önnek, amelyeket a vakcina beadása utáni 2 hét leteltéig alkalmaznia kell a fertőzés kockázatának csökkentésére.

Tudnia kell, hogy a védőoltás csökkenti a súlyos fertőzések kockázatát, azonban nem alkalmas minden súlyos fertőzés megelőzésére. Kezelőorvosának szoros megfigyelés alatt kell tartania Önt, nem alakulnak-e ki Önnél fertőzésre utaló tünetek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a súlyos fertőzésre utaló következő tünetek bármelyike kialakul Önnél a FABHALTA-kezelés közben:
- láz remegés vagy hidegrázás kíséretében vagy anélkül
- fejfájás és láz
- láz és bőrkiütés
- mellkasi fájdalommal és köhögéssel kísért láz
- légszomjjal/szapora légzéssel kísért láz
- szapora szívveréssel kísért láz
- fejfájás émelygés (hányinger) vagy hányás kíséretében
- a nyak vagy a hát merevségével járó fejfájás
- zavartság
- fájdalom influenzaszerű tünetekkel
- nyirkos bőr
- a szem fényérzékenysége

**Gyermekek és serdülők**
A FABHALTA nem adható 18 év alatti gyermekeknek vagy serdülőknek. Ebben a korcsoportban nincsenek adatok a FABHALTA biztonságosságáról és hatásosságáról.

**Egyéb gyógyszerek és a FABHALTA**
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket is. Különösen fontos, hogy:

Szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének bizonyos gyógyszerek alkalmazása esetén, ezek ugyanis megakadályozhatják, hogy a FABHALTA megfelelően kifejthesse a hatását:
- bizonyos gyógyszerek, amelyeket baktérium okozta fertőzések kezelésére használnak, például rifampicin

Szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha a következő gyógyszerek bármelyikét alkalmazza, ugyanis a FABHALTA megakadályozhatja, hogy ezek a gyógyszerek megfelelően kifejthessék hatásukat:
- bizonyos gyógyszerek, amelyeket epilepszia kezelésére használnak, például karbamazepin
- bizonyos gyógyszerek, amelyeket az átültetett szervek kilökődésének megelőzésére használnak, például ciklosporin, szirolimusz, takrolimusz
- bizonyos gyógyszerek, amelyeket migrén kezelésére használnak, például ergotamin
- bizonyos gyógyszerek, amelyeket krónikus fájdalom kezelésére használnak, például fentanil
- bizonyos gyógyszerek, amelyeket az önkéntelen mozgások vagy hangadás szabályozására használnak, például pimozid
- bizonyos gyógyszerek, amelyeket rendellenes szívritmus kezelésére használnak, például kinidin
- bizonyos gyógyszerek, amelyeket 2-es típusú cukorbetegség kezelésére használnak, például repaglinid
- bizonyos gyógyszerek, amelyeket hepatitisz C-fertőzés kezelésére használnak, például daszabuvir
- bizonyos gyógyszerek, amelyeket daganatos betegség kezelésére használnak, például paklitaxel

**Terhesség és szoptatás**
Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Azt is mondja el kezelőorvosának, ha teherbe esik a FABHALTA-val végzett kezelés során. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel, milyen kockázatokkal járhat a FABHALTA terhesség vagy szoptatás alatti szedése.

Kezelőorvosa gondosan felméri a kockázatokat és az előnyöket, és csak ezt követően dönti el, hogy alkalmazhatja-e Ön a FABHALTA-t terhesség során.

Nem ismert, hogy az iptakopán (a FABHALTA hatóanyaga) átjut-e az anyatejbe és hatással lehet-e az anyatejjel táplált újszülöttre, illetve csecsemőre.

Kezelőorvosa eldönti, hogy hagyja-e abba a szoptatást vagy inkább a FABHALTA-kezelést hagyja abba, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az Ön szempontjából.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**
Ez a gyógyszer nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## 3. Hogyan kell szedni a FABHALTA-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ne lépje túl az előírt adagot.

A készítmény ajánlott adagja 200 mg (egy kapszula), amelyet szájon át, naponta kétszer (reggel és este egyszer-egyszer) kell bevenni. A FABHALTA kapszulát egy pohár vízzel nyelje le.

Ha minden nap ugyanabban az időpontban veszi be a FABHALTA-t, az segít, hogy eszébe jusson bevenni a gyógyszerét.

Fontos, hogy a FABHALTA-t a kezelőorvosa utasításainak megfelelően szedje. Ez PNH-s betegeknél azért fontos, hogy csökkenjen a vörösvértestek PNH miatti lebomlásának kockázata.

**Az étel hatása a FABHALTA-ra**
A FABHALTA étkezés közben vagy anélkül is bevehető.

**Áttérés a PNH elleni másik gyógyszerről a FABHALTA-ra**
Ha valamilyen egyéb, PNH elleni gyógyszerről tér át FABHALTA alkalmazására, kérdezze meg kezelőorvosát, mikor kezdje el a FABHALTA szedését.

**Mennyi ideig kell szedni a FABHALTA-t?**
A PNH az egész élet során fennmaradó betegség, ezért várhatólag hosszú ideig kell alkalmaznia a FABHALTA-t. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az állapotát, hogy ellenőrizze, a kívánt hatást fejti-e ki a kezelés.

Ha kérdése merül fel arról, hogy mennyi ideig kell szednie a FABHALTA-t, szóljon kezelőorvosának.

**Ha az előírtnál több FABHALTA-t vett be**
Ha véletlenül túl sok kapszulát vett be vagy ha véletlenül valaki más veszi be az Ön gyógyszerét, azonnal forduljon kezelőorvosához.

**Ha elfelejtette bevenni a FABHALTA-t**
Ha kihagyott egy vagy több adagot, vegyen be egy adag FABHALTA-t azonnal, amint eszébe jut (még akkor is, ha nemsokára itt a következő adag ideje), majd a szokásos időpontban vegye be a következő adagot. Ha Ön PNH-s, és egymás után több adagot is kihagy, forduljon kezelőorvosához, aki dönthet úgy, hogy megfigyelés alá helyezi Önt annak ellenőrzésére, nem lépnek-e fel Önnél a vörösvértestek lebomlásának esetleges jelei (lásd alább a „Ha idő előtt abbahagyja a FABHALTA szedését” című alpontban).

**Ha idő előtt abbahagyja a FABHALTA szedését**
A FABHALTA-kezelés abbahagyása esetén rosszabbra fordulhat az állapota. Ne hagyja abba a FABHALTA alkalmazását anélkül, hogy előbb megbeszélné ezt kezelőorvosával.

Amennyiben Ön PNH-s, és a kezelőorvosa úgy dönt, hogy leállítja az Ön FABHALTA-kezelését, a kezelés abbahagyása után még legalább 2 hétig szoros megfigyelés alatt fogják tartani Önt, nem mutatkoznak-e a vörösvértestek lebomlására utaló jelek. Kezelőorvosa felírhat egy másik PNH elleni gyógyszert, vagy pedig újrakezdheti az Ön FABHALTA-kezelését.

A következő tünetek utalhatnak a vörösvértestek bomlása miatt bekövetkező problémákra:
- a vér alacsony hemoglobinszintje, amely vérvizsgálatokkal mutatható ki
- fáradtság
- véres vizelet
- hasi fájdalom
- légszomj
- nyelési nehézség
- merevedési zavar (impotencia)
- vérrögök (trombózis)

Vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával, ha ezek bármelyikét tapasztalja a kezelés abbahagyása után.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Súlyos mellékhatások**

A leggyakoribb súlyos mellékhatás a súlyos fertőzés. Amennyiben a súlyos fertőzésre utaló tünetek bármelyikét tapasztalja (ezek a betegtájékoztató 2. pontjában, a „Tokos baktériumok által okozott, klinikailag súlyos fokú fertőzés" részben olvashatók), azonnal értesítse kezelőorvosát.

**Mellékhatások PNH esetén**

**Nagyon gyakori** (10-ből több mint 1 beteget érinthet)
- orrfertőzések és torokfertőzések (felső légúti fertőzés)
- fejfájás
- hasmenés

**Gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)
- tartósan fennálló köhögés vagy légúti irritáció (hörghurut)
- a véralvadást elősegítő vérlemezkék alacsony száma (trombocitopénia), amely miatt könnyebben alakulhat ki vérzés vagy véraláfutás Önnél
- szédülés
- hasi fájdalom
- rosszullét (hányinger)
- ízületi fájdalom (artralgia)
- húgyúti fertőzés

**Nem gyakori** (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)
- tüdőfertőzés (amely mellkasi fájdalmat, köhögést és lázat okozhat)
- viszkető kiütés (csalánkiütés)

**Mellékhatások C3G esetén**

**Nagyon gyakori** (10-ből több mint 1 beteget érinthet)
- orr- és torokfertőzések (felső légúti fertőzés)

**Gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)
- pneumococcus-fertőzés, beleértve a tüdő fertőzését (tüdőgyulladás) és a véráram fertőzését (vérmérgezés, más néven szepszis)

**Mellékhatások bejelentése**
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell a FABHALTA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

**Mit tartalmaz a FABHALTA?**
- A készítmény hatóanyaga az iptakopán.
- Egyéb összetevők:
  - Kapszulahéj: zselatin, vörös vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172)
  - Jelölőfesték: fekete vas-oxid (E172), tömény ammóniaoldat (E527), kálium-hidroxid (E525), propilén-glikol (E1520), sellak (E904)

**Milyen a FABHALTA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**
Fehér vagy csaknem fehér, illetve halvány lilás-rózsaszínes port tartalmazó halványsárga, átlátszatlan kemény kapszula a kapszulatesten „LNP200”, a kapszula felső részén pedig „NVR” jelöléssel. A kapszula körülbelül 21–22 mm nagyságú.

A FABHALTA hátoldali alumínium fóliával ellátott PVC/PE/PVDC buborékcsomagolásban érhető el.

A FABHALTA a következő kiszerelésekben érhető el:
- 28 vagy 56 kemény kapszulát tartalmazó kiszerelés, valamint
- 3 dobozból álló gyűjtőcsomagolás, amely dobozonként 56 kapszulát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írország

**Gyártó**
Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

**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

**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

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

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

**Latvija**
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.