ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FABHALTA 200 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene iptacopan cloridrato monoidrato equivalente a 200 mg di iptacopan.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula)

Capsula rigida opaca, di colore giallo pallido, di dimensione 0 (da 21,2 a 22,2 mm) con "LNP200" sul corpo e "NVR" sul cappuccio, contenente polvere bianca o quasi bianca, fino a rosa violaceo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Emoglobinuria parossistica notturna

FABHALTA è indicato in monoterapia nel trattamento di pazienti adulti affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN) che presentano anemia emolitica.

Glomerulopatia da C3

FABHALTA è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con glomerulopatia da C3 (C3G) in associazione con un inibitore del sistema renina-angiotensina (RAS), oppure in pazienti che sono intolleranti agli inibitori di RAS o per i quali un inibitore di RAS è controindicato (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di 200 mg assunti per via orale due volte al giorno.

Gli operatori sanitari devono informare i pazienti dell'importanza di aderire allo schema posologico. Nei pazienti con EPN, l'aderenza è importante al fine di ridurre al minimo il rischio di emolisi (vedere paragrafo 4.4).

Se si dimentica una o più dosi, si deve consigliare al paziente di assumere una dose il prima possibile (anche se poco prima della dose successiva programmata) e quindi di riprendere lo schema di dosaggio regolare. I pazienti affetti da EPN che hanno saltato più dosi consecutive devono essere monitorati per potenziali segni e sintomi di emolisi.

La EPN è una malattia che richiede un trattamento cronico. L'interruzione di questo medicinale non è raccomandata a meno che non sia clinicamente indicata (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti affetti da EPN che passano da anti-C5 (eculizumab, ravulizumab) o altre terapie per EPN ad iptacopan
Per ridurre il rischio potenziale di emolisi in caso di interruzione brusca del trattamento:
- Per i pazienti che passano da eculizumab, il trattamento con iptacopan deve essere iniziato non oltre 1 settimana dopo l'ultima dose di eculizumab.
- Per i pazienti che passano da ravulizumab, il trattamento con iptacopan deve essere iniziato non oltre 6 settimane dopo l'ultima dose di ravulizumab.

Non sono stati studiati passaggi da inibitori del complemento diversi da eculizumab e ravulizumab.

Pazienti con C3G dopo trapianto di rene (C3G ricorrente)
La diagnosi di C3G ricorrente deve essere fatta basandosi sulla deposizione istologica di C3 nei glomeruli del rene trapiantato. La deposizione di C3 può essere rilevata in una biopsia di routine post-trapianto; in caso contrario, deve essere eseguita una biopsia quando i segni clinici indicano una C3G ricorrente. Come fatto nello studio X2202 (vedere paragrafo 5.1), il trattamento con iptacopan può essere iniziato prima dell'insorgenza di segni clinici come la diminuzione del tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) o l'aumento del rapporto proteine urinarie/creatinina (UPCR). Negli studi clinici c'è un'esperienza limitata sull'uso di iptacopan in pazienti con C3G ricorrente dopo trapianto (vedere paragrafo 5.1).

Popolazioni speciali
Anziani
Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale
Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve (eGFR tra 60 e <90 mL/min) o moderata (eGFR compreso tra 30 e <60 mL/min). Non sono attualmente disponibili dati in pazienti con compromissione renale severa o in dialisi e non possono essere fornite raccomandazioni sulla dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
L'uso di iptacopan non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C). Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) o moderata (Child-Pugh classe B) (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di iptacopan nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Questo medicinale può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti che non siano attualmente vaccinati contro *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*, a meno che il rischio di ritardare il trattamento non superi il rischio di sviluppare un'infezione da questi batteri capsulati (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti con un'infezione non risolta da batteri capsulati tra cui *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae* tipo B, all'inizio del trattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infezioni gravi causate da batteri capsulati

L'uso di inibitori del complemento, come iptacopan, può predisporre gli individui a infezioni gravi, pericolose per la vita o mortali causate da batteri capsulati. Per ridurre il rischio di infezione, tutti i pazienti devono essere vaccinati contro batteri capsulati, tra cui *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*. Si raccomanda di vaccinare i pazienti contro *Haemophilus influenzae* tipo B se il vaccino è disponibile. Gli operatori sanitari devono fare riferimento alle raccomandazioni delle linee guida vaccinali locali.

I vaccini devono essere somministrati almeno 2 settimane prima della somministrazione della prima dose di iptacopan. Se il trattamento deve essere iniziato prima della vaccinazione, i pazienti devono essere vaccinati il prima possibile e sottoposti a profilassi antibatterica fino a 2 settimane dopo la somministrazione del vaccino.

Se necessario, i pazienti possono essere rivaccinati in conformità con le raccomandazioni delle linee guida vaccinali locali.

La vaccinazione riduce, ma non elimina, il rischio di infezioni gravi. Un'infezione grave può diventare rapidamente pericolosa per la vita o fatale se non riconosciuta e trattata precocemente. I pazienti devono essere informati e monitorati per i primi segni e sintomi di infezioni gravi. I pazienti devono essere immediatamente valutati e trattati se si sospetta un'infezione. L'uso di iptacopan durante il trattamento di infezioni gravi può essere preso in considerazione dopo una valutazione dei rischi e dei benefici (vedere paragrafo 4.8).

Monitoraggio di laboratorio EPN

I pazienti affetti da EPN che ricevono iptacopan devono essere monitorati regolarmente per segni e sintomi di emolisi, inclusa la misurazione dei livelli di lattato deidrogenasi (LDH).

Monitoraggio delle manifestazioni di EPN dopo l'interruzione del trattamento

Se il trattamento deve essere interrotto, i pazienti affetti da EPN devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di emolisi per almeno 2 settimane dopo l'ultima dose. Questi segni e sintomi includono, ma non sono limitati a, livelli di LDH elevati accompagnati da un'improvvisa riduzione di emoglobina o di dimensioni del clone EPN, stanchezza, emoglobinuria, dolore addominale, dispnea, disfagia, disfunzione erettile, o eventi avversi vascolari maggiori (MAVEs), inclusa trombosi venosa o arteriosa. Se è necessario interrompere il trattamento, deve essere considerata una terapia alternativa.

Se si verifica emolisi dopo l'interruzione di iptacopan, deve essere considerata la ripresa del trattamento.

Co-somministrazione con altri medicinali

L'uso concomitante di iptacopan con forti induttori di CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP e OATP1B1/3 non è stato studiato clinicamente; pertanto, l'uso concomitante non è raccomandato a causa della potenziale riduzione dell'efficacia di iptacopan (vedere paragrafo 4.5). Se non è possibile identificare un medicinale concomitante alternativo, i pazienti affetti da EPN devono essere monitorati per potenziali segni e sintomi di emolisi.

Trattamento dei pazienti con C3G

I pazienti con C3G trattati con medicinali immunosoppressori possono mostrare una modesta riduzione della proteinuria con iptacopan, probabilmente legata alla natura più resistente al trattamento della C3G in questi pazienti.

Non c'è esperienza con l'uso di iptacopan nei pazienti con C3G nel rene nativo che hanno proteinuria inferiore a 1 g/g all'inizio del trattamento.

Materiale educazionale

Tutti i medici che intendono prescrivere FABHALTA devono assicurarsi di aver ricevuto il materiale informativo destinato ai medici e di aver acquisito familiarità con lo stesso. I medici devono illustrare ai pazienti, e discuterne con loro, i benefici e i rischi della terapia con FABHALTA e fornire loro il pacchetto informativo destinato ai pazienti. I pazienti devono essere istruiti a richiedere prontamente assistenza medica se dovessero sviluppare qualsiasi segno o sintomo di infezione grave o emolisi grave (pazienti affetti da EPN) dopo la sospensione del trattamento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su iptacopan

Forti induttori di CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP e OATP1B1/3
Sebbene la somministrazione concomitante di iptacopan con forti induttori di CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP e OATP1B1/3, come rifampicina, non sia stata studiata clinicamente, l'uso concomitante con iptacopan non è raccomandato a causa della potenziale ridotta efficacia di iptacopan (vedere paragrafo 4.4).

Effetti di iptacopan su altri medicinali

Substrati di CYP3A4
I dati *in vitro* hanno mostrato che iptacopan ha un potenziale di induzione di CYP3A4 e può diminuire l'esposizione dei substrati sensibili di CYP3A4. L'uso concomitante di iptacopan e substrati sensibili di CYP3A4 non è stato studiato clinicamente. Si deve prestare cautela se è necessaria la co-somministrazione di iptacopan con substrati sensibili di CYP3A4, soprattutto per quelli con un indice terapeutico ristretto (ad esempio carbamazepina, ciclosporina, ergotamina, fentanil, pimozide, chinidina, sirolimus, tacrolimus).

Substrati di CYP2C8
I dati *in vitro* hanno mostrato che iptacopan ha un potenziale di inibizione tempo-dipendente di CYP2C8 e può aumentare l'esposizione di substrati sensibili di CYP2C8, come repaglinide, dasabuvir o paclitaxel. L'uso concomitante di iptacopan e substrati sensibili di CYP2C8 non è stato studiato clinicamente. È necessario prestare cautela se è necessaria la co-somministrazione di iptacopan con substrati sensibili di CYP2C8.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di iptacopan in donne in gravidanza non esistono o sono limitati. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva a esposizioni comprese tra 2 e 8 volte l'esposizione umana alla dose umana massima raccomandata (MRHD) (vedere paragrafo 5.3).

L'EPN in gravidanza è associata a esiti avversi materni, tra cui peggioramento della citopenia, eventi trombotici, infezioni, sanguinamento, aborti spontanei e aumento della mortalità materna, nonché a esiti avversi fetali, tra cui morte fetale e parto prematuro.

La C3G in gravidanza può essere associata ad esiti materni avversi, in particolare pre-eclampsia e aborto spontaneo, così come ad esiti fetali avversi, tra cui prematurità e basso peso alla nascita.

L'uso di iptacopan nelle donne in gravidanza o nelle donne che stanno pianificando una gravidanza può essere preso in considerazione solo dopo una attenta valutazione del rischio e del beneficio, se necessario.

Allattamento

Non è noto se iptacopan venga escreto nel latte umano. Non sono disponibili dati sugli effetti di iptacopan sui neonati/lattanti allattati al seno o sulla produzione di latte.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con FABHALTA tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di iptacopan sulla fertilità umana. I dati preclinici disponibili non suggeriscono un effetto del trattamento con iptacopan sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

FABHALTA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate in pazienti adulti affetti da EPN sono state infezione delle vie respiratorie superiori (18,9%), cefalea (18,3%) e diarrea (11,0%). La reazione avversa grave più comunemente segnalata è stata l'infezione del tratto urinario (1,2%).

La reazione avversa più comunemente riportata nei pazienti adulti affetti da C3G è stata l'infezione delle vie respiratorie superiori (12,9%). La reazione avversa grave più comunemente riportata è stata l'infezione da pneumococco (1%).

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 1 riporta le reazioni avverse osservate negli studi clinici condotti con iptacopan in pazienti affetti da EPN e da C3G. Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA e alla frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comune (≥1/10), comune (da ≥1/100 a <1/10), non comune (da ≥1/1 000 a <1/100), raro (da ≥1/10 000 a <1/1 000) o molto raro (<1/10 000).

All'interno di ogni gruppo di frequenza le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza categoria	
	EPN	**C3G**
Infezioni ed infestazioni		
Infezione delle vie respiratorie superiori[1]	Molto comune	Molto comune
Infezione delle vie urinarie[2]	Comune	
Bronchite[3]	Comune	
Infezione da pneumococco[4]		Comune
Polmonite batterica	Non comune	
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Conta delle piastrine diminuita	Comune	
Patologie del sistema nervoso		
Cefalea[5]	Molto comune	
Capogiro	Comune	
Patologie gastrointestinali		
Diarrea	Molto comune	
Dolore addominale[6]	Comune	
Nausea	Comune	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Orticaria	Non comune	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Artralgia	Comune	

[1] L'infezione delle vie respiratorie superiori include i termini preferiti influenza, nasofaringite, faringite, rinite, sinusite, e infezione delle vie respiratorie superiori e infezione virale delle vie respiratorie superiori.
[2] Infezione delle vie urinarie include i termini preferiti infezione del tratto urinario e cistite da *Escherichia*.
[3] Bronchite include i termini preferiti bronchite, bronchite da *Haemophilus* e bronchite batterica.
[4] L'infezione da pneumococco include i termini preferiti polmonite da pneumococco e sepsi pneumococcica.
[5] Cefalea include i termini preferiti cefalea e fastidio al capo.
[6] Dolore addominale include i termini preferiti dolore addominale, dolore addominale superiore, dolorabilità addominale e fastidio addominale.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Infezioni
Negli studi clinici sull'EPN 1/164 (0,6%) pazienti ha riportato una grave polmonite batterica durante il trattamento con iptacopan; il paziente era stato vaccinato contro *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo B ed è guarito dopo trattamento con antibiotici continuando il trattamento con iptacopan.

Negli studi clinici su C3G completati, 1 paziente con C3G ha riportato una grave infezione da pneumococco con polmonite e sepsi durante il trattamento con iptacopan; il paziente era stato vaccinato contro *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo B ed è guarito dopo trattamento con antibiotici. Il trattamento con iptacopan è stato interrotto e poi ripreso dopo la guarigione.

Conta delle piastrine diminuita in pazienti affetti da EPN
Una diminuzione degli eventi relativi alla conta piastrinica è stata riportata in 12/164 (7%) pazienti con EPN. Di questi, 5 pazienti hanno avuto eventi di severità lieve, 5 hanno avuto eventi moderati e 2 hanno avuto eventi severi. I pazienti con eventi severi presentavano anticorpi antipiastrinici concomitanti o aplasia idiopatica del midollo osseo con trombocitopenia preesistente. Gli eventi sono iniziati entro i primi 2 mesi di trattamento con iptacopan in 7/12 pazienti, e dopo un'esposizione più lunga (da 111 a 951 giorni) in 5/12 pazienti. Alla data di cut-off, 7 (58%) pazienti erano guariti o gli eventi si stavano risolvendo e il trattamento con iptacopan è stato continuato in tutti i pazienti.

Aumenti di colesterolo ematico e pressione arteriosa in pazienti affetti da EPN
Nei pazienti trattati con iptacopan 200 mg due volte al giorno negli studi clinici sulla EPN, sono stati osservati aumenti medi rispetto al basale di circa 0,7 mmol/L al mese 6 per il colesterolo totale e il colesterolo LDL. I valori medi sono rimasti negli intervalli normali. Sono stati osservati aumenti della pressione arteriosa, in particolare della pressione arteriosa diastolica (DBP) (aumento medio di 4,7 mmHg al mese 6). La DBP media non superava gli 80 mmHg. Gli aumenti del colesterolo totale, del colesterolo LDL e della DBP erano correlati all'aumento dell'emoglobina (miglioramento dell'anemia) nei pazienti affetti da EPN (vedere paragrafo 5.1).

Nei pazienti trattati con iptacopan 200 mg due volte al giorno nello studio clinico su C3G, non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nel colesterolo totale, nel colesterolo LDL o nella pressione sanguigna rispetto al placebo.

Diminuzione della frequenza cardiaca in pazienti affetti da EPN
Nei pazienti trattati con iptacopan 200 mg due volte al giorno negli studi clinici sulla EPN, è stata osservata una diminuzione media della frequenza cardiaca di circa 5 bpm al mese 6 (media di 68 bpm).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Durante gli studi clinici, alcuni pazienti hanno assunto fino a 800 mg di iptacopan al giorno e questa dose è stata ben tollerata. Nei volontari sani, la dose massima è stata di 1 200 mg somministrata in dose singola ed è stata ben tollerata.

Nei casi di sospetto sovradosaggio devono essere avviate misure di supporto generali e trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, inibitori del complemento, codice ATC: L04AJ08

Meccanismo d'azione

Iptacopan è un inibitore prossimale del complemento che si lega al Fattore B (FB) per inibire selettivamente la via alternativa. Nella EPN l'inibizione del FB nella via alternativa della cascata del complemento impedisce l'attivazione della C3 convertasi e la successiva formazione della C5 convertasi per controllare sia l'emolisi extravascolare mediata da C3 (EVH) che l'emolisi intravascolare mediata dal complemento terminale (IVH).

In C3G, l'iperattivazione della via alternativa del complemento porta al deposito di C3 nei glomeruli, scatenando infiammazione, lesione glomerulare e fibrosi renale. Iptacopan blocca selettivamente l'iperattivazione della via alternativa inibendo l'attività della C3 convertasi legata alla via alternativa, portando alla riduzione del clivaggio di C3 e alla riduzione del suo deposito nel rene.

Effetti farmacodinamici

L'inizio dell'inibizione della via alternativa del complemento, misurata utilizzando un test *ex vivo* per la via alternativa, livelli di Bb (frammento b del Fattore B) e livelli plasmatici di C5b-9, è stato ≤2 ore dopo una singola dose di iptacopan in volontari sani.

Un effetto comparabile di iptacopan è stato osservato in pazienti affetti da EPN precedentemente esposti ad agenti anti-C5 e in pazienti naïve al trattamento.

Nei pazienti affetti da EPN naïve al trattamento, iptacopan 200 mg due volte al giorno ha ridotto la LDH di >60% rispetto al basale dopo 12 settimane e ha mantenuto l'effetto fino alla fine dello studio.

Nei pazienti con C3G, il livello medio di C3 nel siero è aumentato del 249% rispetto al valore basale al giorno 14 del trattamento con iptacopan, riflettendo l'inibizione del clivaggio patologico di C3. Il livello di C5b-9 solubile nel plasma e nell'urina è diminuito rispettivamente del 71,8% e del 92,1% rispetto al valore basale, alla prima osservazione al giorno 30 del trattamento con iptacopan 200 mg due volte al giorno. L'effetto si è mantenuto durante il periodo di osservazione di 12 mesi. È stata osservata anche una riduzione del deposito di C3 nei glomeruli a 6 mesi sulla base della variazione del punteggio di deposito di C3.

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio clinico sull'intervallo QTc condotto su volontari sani, dosi singole sovraterapeutiche di iptacopan fino a 1 200 mg (che ha fornito un'esposizione 4 volte superiore rispetto alla dose da 200 mg due volte al giorno), non hanno mostrato alcun effetto sulla ripolarizzazione cardiaca o sull'intervallo QT.

Efficacia e sicurezza clinica

Emoglobinuria parossistica notturna
L'efficacia e la sicurezza di iptacopan nei pazienti adulti affetti da EPN sono state valutate in due studi multicentrici, in aperto, di fase III della durata di 24 settimane: uno studio controllato con comparatore attivo (APPLY-PNH) e uno studio a braccio singolo (APPOINT-PNH).

APPLY-PNH: pazienti affetti da EPN già trattati con anti-C5
APPLY-PNH ha arruolato pazienti adulti affetti da EPN (dimensione del clone RBC ≥10%) con anemia residua (emoglobina <10 g/dL) nonostante il precedente trattamento con un regime stabile di trattamento anti-C5 (eculizumab o ravulizumab) per almeno 6 mesi prima della randomizzazione.

I pazienti (N=97) sono stati randomizzati in rapporto 8:5 a ricevere iptacopan 200 mg per via orale due volte al giorno (N=62) o a continuare il trattamento anti-C5 (eculizumab N=23; o ravulizumab N=12) per tutta la durata del periodo di controllo randomizzato (RCP) di 24 settimane. La randomizzazione è stata stratificata in base al precedente trattamento anti-C5 e all'anamnesi trasfusionale negli ultimi 6 mesi.

I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano generalmente ben bilanciati tra i gruppi di trattamento. Al basale, i pazienti avevano un'età media (deviazione standard [DS]) di 51,7 (16,9) anni (range 22-84) e 49,8 (16,7) anni (range 20-82) rispettivamente nei gruppi iptacopan e anti-C5 ed il 69% dei pazienti erano donne in entrambi i gruppi. L'emoglobina media (DS) era 8,9 (0,7) g/dL e 8,9 (0,9) g/dL, rispettivamente nel gruppo iptacopan e anti-C5. Il 57% (gruppo iptacopan) e il 60% (gruppo anti-C5) dei pazienti hanno ricevuto almeno una trasfusione nei 6 mesi precedenti la randomizzazione. Tra questi, il numero medio (DS) di trasfusioni è stato 3,1 (2,6) e 4,0 (4,3) rispettivamente nel gruppo iptacopan e anti-C5. Il livello medio (DS) di LDH era 269,1 (70,1) U/L nel gruppo iptacopan e 272,7 (84,8) U/L nel gruppo anti-C5. La conta assoluta media (DS) dei reticolociti era 193,2 (83,6) 10^9/L nel gruppo iptacopan e 190,6 (80,9) 10^9/L nel gruppo anti-C5. La dimensione media (DS) totale dei cloni di globuli rossi EPN (Tipo II + III) era del 64,6% (27,5%) nel gruppo iptacopan e del 57,4% (29,7%) nel gruppo anti-C5.

Durante l’RCP, 1 paziente del gruppo iptacopan ha interrotto il trattamento a causa della gravidanza; nessun paziente nel gruppo anti-C5 ha interrotto il trattamento.

L’efficacia si è basata su due endpoint primari per dimostrare la superiorità di iptacopan rispetto agli anti-C5 nel raggiungimento della risposta ematologica dopo 24 settimane di trattamento, senza necessità di trasfusioni, valutando la percentuale di pazienti che dimostravano: 1) aumento sostenuto di ≥2 g/dL dei livelli di emoglobina rispetto al basale (miglioramento dell’emoglobina) e/o 2) livelli di emoglobina sostenuti ≥12 g/dL.

Iptacopan ha dimostrato superiorità rispetto alla terapia anti-C5 per i due endpoint primari, nonché per diversi endpoint secondari, tra cui evitare trasfusioni, variazioni rispetto al basale dei livelli di emoglobina, punteggi di valutazione funzionale della terapia della malattia cronica (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*, FACIT)-stanchezza, conta assoluta dei reticolociti (ARC) e tasso annualizzato di emolisi “breakthrough” clinicamente significativa (vedere Tabella 2).

L’effetto del trattamento con iptacopan sull’emoglobina è stato osservato già al giorno 7 e si è mantenuto durante lo studio (vedere Figura 1).

Tabella 2 Risultati di efficacia per il periodo di trattamento randomizzato di 24 settimane nello studio APPLY-PNH

Endpoint	**Iptacopan (N=62)**	**Anti-C5 (N=35)**	**Differenza (IC al 95%) valore p**
Endpoint primari			
Numero di pazienti che hanno ottenuto un miglioramento dell'emoglobina (aumento sostenuto dei livelli di emoglobina ≥2 g/dL rispetto al basale[a] in assenza di trasfusioni) Tasso di risposta[c] (%)	51/60[b] 82,3	0/35[b] 2,0	 80,2 (71,2, 87,6) <0,0001
Numero di pazienti che hanno raggiunto un livello di emoglobina sostenuto ≥12 g/dL[a] in assenza di trasfusioni) Tasso di risposta[c] (%)	42/60[b] 68,8	0/35[b] 1,8	 67,0 (56,4, 76,9) <0,0001
Endpoint secondari			
Numero di pazienti che evitano la trasfusione[d,e] Tasso di assenza di trasfusione[c] (%)	59/62[b] 94,8	14/35[b] 25,9	 68,9 (51,4, 83,9) <0,0001
Variazione del livello di emoglobina rispetto al basale (g/dL) (media aggiustata[f])	3,60	-0,06	3,66 (3.20, 4.12) <0,0001
Variazione del punteggio FACIT-Stanchezza rispetto al basale (media aggiustata[g])	8,59	0,31	8,29 (5,28, 11,29) <0,0001
Emolisi "breakthrough" clinica[h,i], % (n/N) Tasso annualizzato di emolisi "breakthrough"	3,2 (2/62) 0,07	17,1 (6/35) 0,67	 RR=0,10 (0,02, 0,61) 0,01
Variazione della conta assoluta dei reticolociti rispetto al basale (10^9/l) (media aggiustata[g])	-115,8	0,3	-116,2 (-132,0, -100,3) <0,0001
Rapporto LDH rispetto al basale (media geometrica aggiustata[g])	0,96	0,98	Ratio = 0,99 (0,89, 1,10) 0,84
MAVEs[h] % (n/N) Tasso annualizzato di MAVEs[h]	1,6 (1/62) 0,03	0 0	 0,03 (-0,03, 0,10) 0,32

RR: rapporto dei tassi; LDH: lattato deidrogenasi; MAVE: eventi avversi vascolari maggiori

[a,d,h] Valutato tra i giorni 126 e 168[(a)], 14 e 168[(d)], 1 e 168[(h)].

[b] Basato sui dati osservati tra i pazienti valutabili. (In 2 pazienti con dati di emoglobina centralizzata parzialmente mancanti tra i giorni 126 e 168, non è stato possibile stabilire inequivocabilmente la risposta ematologica. La risposta ematologica è stata derivata utilizzando l'imputazione multipla. Questi pazienti non hanno interrotto il trattamento.)

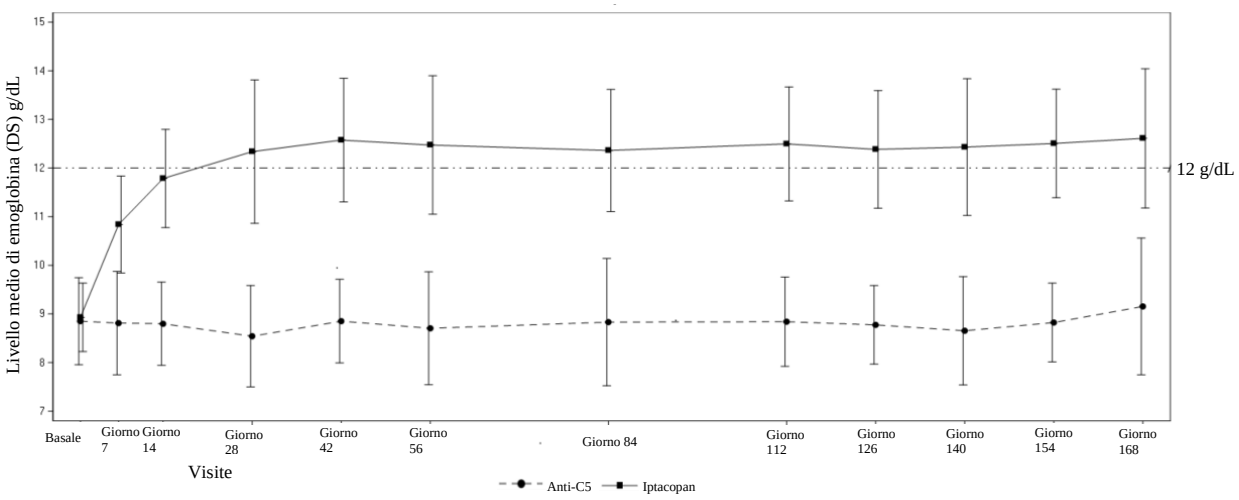
[c] Il tasso di risposta riflette la proporzione stimata del modello.

[e] L'assenza delle trasfusioni è definita come l'assenza di somministrazione di trasfusioni di globuli rossi concentrati tra i giorni 14 e 168 o l'assenza dei criteri per la trasfusione tra i giorni 14 e 168.

[f,g] Media aggiustata valutata tra i giorni 126 e 168, i valori entro 30 giorni dalla trasfusione sono stati esclusi[(f)]/inclusi[(g)] nell'analisi.

[i] Emolisi "breakthrough" clinica è definita come conforme ai criteri clinici (diminuzione del livello di emoglobina ≥2 g/dL rispetto all'ultima valutazione o entro 15 giorni, o segni o sintomi di emoglobinuria macroscopica, crisi dolorose, disfagia o qualsiasi altro segno e sintomo clinico significativo correlato alla EPN) e criteri di laboratorio (LDH >1,5 x ULN e aumentato rispetto alle ultime 2 valutazioni).

Figura 1 Livello medio di emoglobina* (g/dL) durante il periodo di trattamento randomizzato di 24 settimane nello studio APPLY-PNH



*Nota: la figura include tutti i dati sull'emoglobina raccolti nello studio, compresi i valori entro 30 giorni dalla trasfusione di globuli rossi.

APPOINT-PNH: studio su pazienti naïve agli inibitori del complemento
APPOINT-PNH è stato uno studio a braccio singolo condotto su 40 pazienti adulti affetti da EPN (dimensione del clone RBC ≥10%) con emoglobina <10 g/dL e LDH >1,5 x ULN che non erano stati precedentemente trattati con un inibitore del complemento. Tutti i 40 pazienti hanno ricevuto iptacopan 200 mg per via orale due volte al giorno durante il periodo di trattamento principale in aperto di 24 settimane.

Al basale, i pazienti avevano un'età media (DS) di 42,1 (15,9) anni (range 18-81) e il 43% era di sesso femminile. L'emoglobina media (DS) era 8,2 (1,1) g/dL. Il settanta per cento dei pazienti aveva ricevuto almeno una trasfusione nei 6 mesi precedenti il trattamento. Tra questi, il numero medio (DS) di trasfusioni è stato di 3,1 (2,1). Il livello medio (DS) di LDH era 1 698,8 (683,3) U/L, e la conta assoluta media (DS) dei reticolociti era 154,3 (63,7) 10^9/L. La dimensione media (DS) totale dei cloni di globuli rossi EPN (Tipo II + III) era del 42,7% (21,2%). Nessun paziente ha interrotto il periodo di trattamento principale dello studio.

L'efficacia si basava sull'endpoint primario che valutava l'effetto del trattamento con iptacopan sulla percentuale di pazienti che ottenevano un miglioramento dell'emoglobina (aumento sostenuto di ≥2 g/dL dei livelli di emoglobina rispetto al basale, senza necessità di trasfusione di globuli rossi, dopo 24 settimane).

Vedere Tabella 3 per i risultati dettagliati sull'efficacia e vedere Figura 2 per la variazione media del livello di LDH durante il periodo di trattamento principale di 24 settimane.

Tabella 3 Risultati di efficacia per il periodo di trattamento principale di 24 settimane nello studio APPOINT-PNH

Endpoint	**Iptacopan (N=40) IC al 95%**
Endpoint primario	
Numero di pazienti che hanno ottenuto un miglioramento dell'emoglobina (aumento sostenuto dei livelli di emoglobina ≥2 g/dL rispetto al basale[a] in assenza di trasfusioni) Tasso di risposta[c] (%)	31/33[b] 92,2 (82,5, 100,0)[d]
Endpoint secondari	
Numero di pazienti che hanno raggiunto un livello di emoglobina sostenuto ≥12 g/dL[a] in assenza di trasfusioni Tasso di risposta[c] (%)	19/33[b] 62,8 (47,5, 77,5)
Numero di pazienti che evitano la trasfusione[e,f] Tasso di assenza di trasfusione[c] (%)	40/40[b] 97,6 (92,5, 100,0)
Variazione del livello di emoglobina rispetto al basale (g/dL) (media aggiustata[g])	+4.3 (3,9, 4,7)
Emolisi "breakthrough" clinica[i,j], % (n/N) Tasso annualizzato di emolisi "breakthrough"	0/40 0,0 (0,0, 0,2)
Variazione della conta assoluta dei reticolociti rispetto al basale (10^9/L) (media aggiustata[h])	-82,5 (-89,3, -75,6)
Rapporto LDH rispetto al basale (media aggiustata[h])	-83,6 (-84,9, -82,1)
Percentuale di pazienti con MAVEs[i]	0,0

[a,e,j] Valutato tra i giorni 126 e 168[(a)], 14 e 168[(e)], 1 e 168[(j)].

[b] Basato sui dati osservati tra i pazienti valutabili. (In 7 pazienti con dati di emoglobina centralizzata parzialmente mancanti tra i giorni 126 e 168, non è stato possibile stabilire inequivocabilmente la risposta ematologica. La risposta ematologica è stata derivata utilizzando l'imputazione multipla. Questi pazienti non hanno interrotto il trattamento.)

[c] Il tasso di risposta riflette la proporzione stimata del modello.

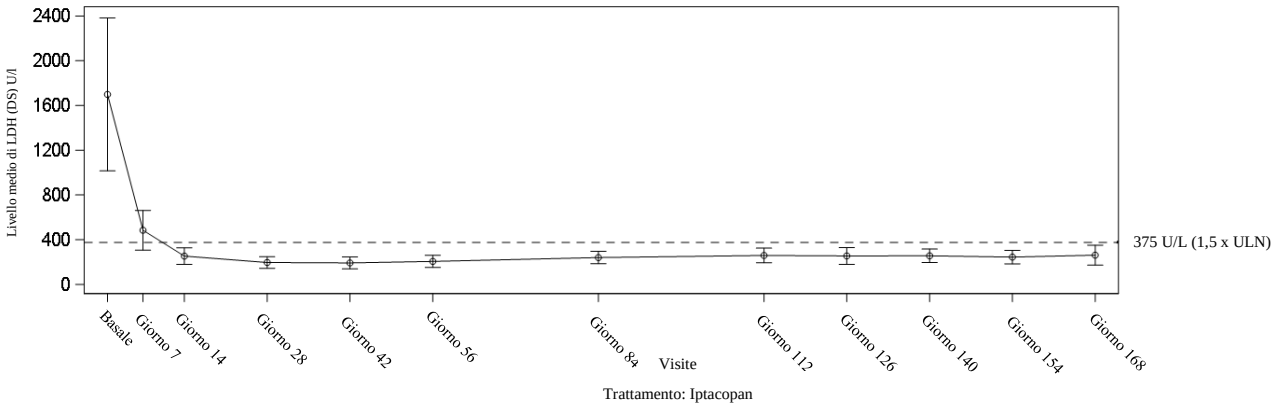
[d] La soglia per la dimostrazione del beneficio era del 15%, che rappresenta il tasso che si sarebbe atteso dal trattamento anti-C5.

[f] L'assenza delle trasfusioni è definita come l'assenza di somministrazione di trasfusioni di globuli rossi concentrati tra i giorni 14 e 168 o l'assenza dei criteri per la trasfusione tra i giorni 14 e 168.

[g,h] Media aggiustata valutata tra i giorni 126 e 168, i valori entro 30 giorni dopo la trasfusione sono stati esclusi[(g)]/inclusi[(h)] nell'analisi.

[i] Emolisi "breakthrough" clinica è definita come conforme ai criteri clinici (diminuzione del livello di emoglobina ≥2 g/dL rispetto all'ultima valutazione o entro 15 giorni; o segni o sintomi di emoglobinuria macroscopica, crisi dolorose, disfagia o qualsiasi altro segno e sintomo clinico significativo correlato alla EPN) e criteri di laboratorio (LDH >1,5 x ULN e aumentato rispetto alle ultime 2 valutazioni).

Figura 2 Livello medio di LDH (U/L) durante il periodo di trattamento principale di 24 settimane nello studio APPOINT-PNH



Glomerulopatia da C3

L'efficacia e la sicurezza di iptacopan per il trattamento della C3G sono state valutate su un totale di 101 pazienti affetti da C3G in uno studio pivotale di fase III (APPEAR-C3G, in pazienti con rene nativo, N=74) e due studi di supporto in aperto (studio X2202 in pazienti con rene nativo (N=16) e pazienti con C3G ricorrente (N=11), e uno studio di estensione roll-over).

APPEAR-C3G

APPEAR-C3G, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, ha arruolato 74 pazienti adulti con C3G confermata dalla biopsia, UPCR ≥1 g/g ed eGFR ≥30 mL/min/1,73 m^2.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere iptacopan 200 mg per via orale due volte al giorno (N=38) o placebo (N=36) per 6 mesi, seguito da un periodo di trattamento in aperto di 6 mesi in cui i pazienti hanno ricevuto iptacopan 200 mg per via orale due volte al giorno. Tutti i 74 pazienti hanno completato il periodo in doppio cieco e 73 pazienti hanno completato il periodo di trattamento in aperto con iptacopan.

I pazienti ricevevano una dose stabile massimamente tollerata di un inibitore del sistema renina-angiotensina (RAS). La randomizzazione è stata stratificata sulla base del fatto che i pazienti stessero ricevendo oppure no la terapia immunosoppressiva concomitante (cioè corticosteroidi e/o micofenolato mofetile/sodio [MMF/MPS]). Tutti questi trattamenti (cioè inibitori RAS, corticosteroidi e MMF/MPS) dovevano essere a dosi stabili per almeno 90 giorni prima della randomizzazione e durante tutto lo studio.

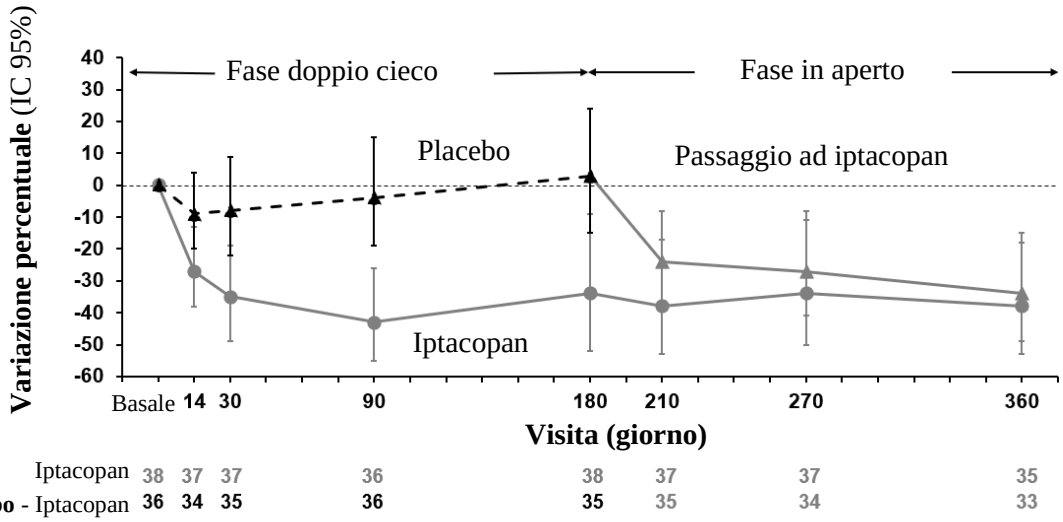
Al basale, i pazienti presentavano un'età media (deviazione standard [DS]) di 26,1 (10,4) anni (range 18-52) nel gruppo iptacopan e di 29,8 (10,8) anni (range 18-60) nel gruppo placebo, rispettivamente. Al momento della diagnosi di C3G, il 40% (iptacopan) e il 17% (placebo) dei pazienti erano di età <18 anni. Il 29% (iptacopan) e il 44% (placebo) dei pazienti erano di sesso femminile. La media geometrica dell'UPCR era di 3,33 g/g nel gruppo iptacopan e di 2,58 g/g nel gruppo placebo, rispettivamente. La pendenza media storica dell'eGFR modellata prima della randomizzazione era di -10,75 mL/min/1,73m² all'anno nel braccio iptacopan e di -7,64 mL/min/1,73m² all'anno nel braccio placebo, rispettivamente. La media (DS) dell'eGFR era di 89,3 (35,2) mL/min/1,73 m^2 nel gruppo iptacopan e di 99,2 (26,9) mL/min/1,73 m^2 nel gruppo placebo, rispettivamente. Il 68% (iptacopan) e l'89% (placebo) dei pazienti avevano il sottotipo C3 glomerulonefrite (C3GN) ed il 23,7% (iptacopan) ed il 2,8% (placebo) dei pazienti avevano il sottotipo malattia da depositi densi (DDD). Il 42% (iptacopan) e il 47% (placebo) dei pazienti assumevano una dose stabile di terapia immunosoppressiva con corticosteroidi e/o MMF/MPS.

L'endpoint primario di efficacia era la percentuale di riduzione dell'UPCR delle 24-ore rispetto al basale dopo 6 mesi di trattamento.

Iptacopan si è dimostrato superiore al placebo, con una riduzione statisticamente significativa del 35,1% dell'UPCR (IC 95%: 13,8%, 51,1%, p unilaterale = 0,0014) delle 24-ore rispetto al basale in confronto al placebo dopo 6 mesi di trattamento (-30,2% e +7,6% per iptacopan e placebo, rispettivamente). L'effetto di iptacopan sull'UPCR delle 24-ore si è mantenuto fino a 12 mesi (-40,0% rispetto al basale). I pazienti che sono passati da placebo a iptacopan nel periodo di trattamento in aperto di 6-mesi presentavano una riduzione del 31,0% dell'UPCR delle 24-ore dal mese 6 al mese 12. La traiettoria UPCR della prima minzione mattutina (*First morning void*, FMV) è descritta nella Figura 3.

In un'analisi post-hoc, iptacopan ha ridotto la percentuale di pazienti con proteinuria nel range nefrosico (definita come UPCR ≥3 g/g) dal 55,3% al basale al 31,6% e al 36,8% nel gruppo iptacopan rispettivamente ai mesi 6 e 12. La percentuale di pazienti randomizzati a placebo con proteinuria nel range nefrosico è aumentata dal 30,6% al basale al 41,7% al mese 6. Dopo il passaggio al trattamento con iptacopan, tale percentuale è diminuita al 27,8% al mese 12.

Figura 3 Variazione percentuale della media geometrica rispetto al basale nell'FMV UPCR fino a 12 mesi (APPEAR-C3G)



Il trattamento con iptacopan per 6 mesi ha portato a un miglioramento numerico di 2,2 mL/min/1,73 m^2 (IC 95%: -2,7, 7,1, p unilaterale = 0,3241) nell'eGFR dal basale rispetto al placebo (1,3 e -0,9 mL/min/1,73 m^2 per iptacopan e placebo, rispettivamente). L'eGFR è rimasto stabile durante i 12 mesi di durata dello studio nel gruppo di trattamento con iptacopan (+0,4 mL/min/1,73 m^2 rispetto al basale).

Il trattamento con iptacopan per 6 mesi ha determinato una differenza media nella deposizione glomerulare di C3 di -1,9 (IC al 95%: -3,3, -0,5; p nominale unilaterale = 0,0053) dal basale rispetto al placebo. La variazione rispetto al basale con iptacopan è stata di -0,78 (IC al 95%: -1,81; 0,25) rispetto a un aumento di 1,09 (IC al 95%: 0,11; 2,08) con il placebo.

X2202 e studio di estensione roll-over
L'efficacia di iptacopan negli adulti con C3G è stata supportata da uno studio X2202 di fase II in aperto su pazienti con C3G e rene nativo (N=16) e pazienti C3G ricorrente dopo trapianto di rene (N=11) per 3 mesi.

La diagnosi di C3G ricorrente ha richiesto la valutazione istologica dell'intensità della colorazione di C3 glomerulare su una recente biopsia del rene trapiantato. L'età media al basale era di 35 anni (intervallo 18-70), la media geometrica dell'UPCR era di 0,32 g/g, l'eGFR medio (DS) era di 52,2 (17,29) mL/min/1,73 m^2 e il punteggio mediano del deposito di C3 era 3 su una scala da 0 a 12 al basale. Tutti i pazienti assumevano MMF/MPS e/o corticosteroidi in aggiunta agli inibitori della calcineurina.

Nei pazienti con rene nativo, iptacopan ha portato a una riduzione statisticamente significativa del 45% (-162,6 g/mol) nell'UPCR delle 24 ore (p=0,0003) a 3 mesi. Nei pazienti con C3G ricorrente, iptacopan ha ridotto in modo significativo il punteggio istologico dei depositi di C3 di 2,50 (p=0,0313) a 3 mesi.

La maggior parte (n=26) dei pazienti dello studio sono passati a uno studio roll-over di estensione tutt'ora in corso a ricevere iptacopan 200 mg due volte al giorno fino a 39 mesi. Nel gruppo dei 16 pazienti con C3G e rene nativo, la media dell'UPCR e dell'eGFR è rimasta stabile durante lo studio. Tra i 10 soggetti con C3G ricorrente dopo il trapianto, 2 pazienti hanno abbandonato lo studio a causa del deterioramento della funzionalità renale. Negli altri 8 partecipanti, eGFR e UCPR sono rimasti sostanzialmente costanti fino alla fine del periodo di osservazione (fino a 48 mesi).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con FABHALTA in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per EPN e C3G (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, iptacopan ha raggiunto le concentrazioni plasmatiche di picco circa 2 ore dopo la dose. Al regime posologico raccomandato di 200 mg due volte al giorno, lo stato stazionario viene raggiunto in circa 5 giorni con un accumulo minore (1,4-volte). Nei volontari sani, la $C_{max,ss}$ allo stato stazionario (media geometrica (%CV)) era di 4 020 ng/mL (23,8%) e l'$AUC_{tau,ss}$ era di 25 400 ng*h/mL (15,2%). La variabilità inter- e intra-soggetto nella farmacocinetica di iptacopan è da bassa a moderata.

I risultati di uno studio sugli effetti del cibo, con un pasto ad alto contenuto di grassi e calorie in volontari sani, hanno indicato che la C_{max} e l'area sotto la curva (AUC) di iptacopan non erano influenzate dal cibo. Pertanto, iptacopan può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

Iptacopan ha mostrato un legame con le proteine plasmatiche concentrazione-dipendente dovuto al legame con il bersaglio FB nella circolazione sistemica. *In vitro*, alle concentrazioni plasmatiche cliniche rilevanti, iptacopan si è legato alle proteine per una percentuale compresa tra il 75 e il 93%. Dopo la somministrazione di iptacopan 200 mg due volte al giorno, la media geometrica del volume di distribuzione apparente allo stato stazionario è stato di circa 265 litri.

Biotransformazione

Il metabolismo è la via di eliminazione predominante per iptacopan, con circa il 50% della dose attribuita alla via ossidativa. Il metabolismo di iptacopan comprende N-dealchilazione, O-deetilazione, ossidazione e deidrogenazione, principalmente guidata dal CYP2C8 con un piccolo contributo dal CYP2D6. La glucuronidazione diretta (mediante UGT1A1, UGT1A3 e UGT1A8) è una via minore. Nel plasma, iptacopan è stato il componente principale, rappresentando l'83% dell'$AUC_{0-48\ h}$. Due acilglucuronidi sono stati gli unici metaboliti rilevati nel plasma ed erano minori, rappresentando l'8% e il 5% dell'$AUC_{0-48\ h}$. I metaboliti di iptacopan non sono considerati farmacologicamente attivi.

Eliminazione

In uno studio su volontari sani, dopo una singola dose orale di 100 mg di [^{14}C]-iptacopan, l'escrezione totale media della radioattività (iptacopan e metaboliti) è stata del 71,5% nelle feci e del 24,8% nelle urine. Nello specifico, il 17,9% della dose è stato escreto come iptacopan nelle urine e il 16,8% nelle feci. La clearance apparente (CL/F) dopo la somministrazione di iptacopan 200 mg due volte al giorno

allo stato stazionario è 7 960 mL/h. L'emivita ($t_{½}$) di iptacopan allo stato stazionario è di circa 25 ore dopo la somministrazione di iptacopan 200 mg due volte al giorno.

Linearità/Non linearità

A dosi comprese tra 25 e 100 mg due volte al giorno, la farmacocinetica di iptacopan è risultata complessivamente inferiore alla dose proporzionale. Tuttavia, le dosi orali di 100 mg e 200 mg erano approssimativamente proporzionali alla dose. La non linearità è stata attribuita principalmente al legame saturabile di iptacopan con il suo bersaglio FB nel plasma.

Interazioni farmacologiche

È stato condotto uno studio di interazione, su volontari sani, in cui iptacopan è stato somministrato in concomitanza con altri medicinali e non ha dimostrato alcuna interazione clinicamente rilevante.

Iptacopan come substrato
Inibitori del CYP2C8
Quando iptacopan viene somministrato in concomitanza con clopidogrel (un moderato inibitore del CYP2C8), la C_{max} e l'AUC di iptacopan aumentano rispettivamente del 5% e del 36%.

Inibitori di OATP1B1/OATP1B3
Quando iptacopan è somministrato in concomitanza con ciclosporina (un potente inibitore di OATP 1B1/1B3 e un inibitore di PgP e BCRP), la C_{max} e l'AUC di iptacopan sono aumentate rispettivamente del 41% e del 50%.

Iptacopan come inibitore
Substrati PgP
In presenza di iptacopan, la C_{max} di digossina (un substrato della PgP) è aumentata dell'8% mentre la sua AUC è rimasta invariata.

Substrati dell'OATP
In presenza di iptacopan, la C_{max} e l'AUC di rosuvastatina (un substrato dell'OATP) sono rimaste invariate.

Popolazioni speciali

È stata condotta un'analisi farmacocinetica (PK) di popolazione sui dati di 234 pazienti. L'età (da 18 a 84 anni), il peso corporeo, l'eGFR, l'etnia e il sesso non hanno influenzato in modo significativo la PK di iptacopan. Gli studi che includevano soggetti asiatici hanno dimostrato che la farmacocinetica di iptacopan era simile a quella dei soggetti caucasici (bianchi).

Compromissione renale
L'effetto della compromissione renale sulla clearance di iptacopan è stato valutato utilizzando un'analisi farmacocinetica di popolazione. Non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nella clearance di iptacopan tra pazienti con funzionalità renale normale e pazienti con compromissione renale lieve (eGFR tra 60 e 90 mL/min) o moderata (eGFR tra 30 e 60 mL/min) e non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2). I pazienti con insufficienza renale severa o in dialisi non sono stati studiati.

Compromissione epatica
Sulla base di uno studio condotto su soggetti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A, n=8), moderata (Child-Pugh B, n=8) o severa (Child-Pugh C, n=6), è stato osservato un effetto trascurabile sull'esposizione sistemica totale di iptacopan rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale. La C_{max} di iptacopan non legato è aumentata di 1,4, 1,7 e 2,1 volte, mentre la AUC_{inf} di iptacopan non legato è aumentata rispettivamente di 1,5, 1,6 e 3,7 volte nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e severa (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Tossicità riproduttiva

Negli studi sulla fertilità animale con dosi orali, iptacopan non ha avuto alcun impatto sulla fertilità nei ratti maschi fino alla dose più alta testata (750 mg/kg/giorno), che corrisponde a 6 volte la MRHD basata sull'AUC. Effetti reversibili sul sistema riproduttivo maschile (degenerazione tubulare testicolare e ipospermatogenesi) sono stati osservati in studi di tossicità a dosi ripetute dopo somministrazione orale in ratti e cani a dosi >3 volte la MRHD basata sull'AUC, senza effetti evidenti sul numero di spermatozoi, sulla morfologia o motilità o fertilità.

Nello studio sulla fertilità femminile e sullo sviluppo embrionale iniziale condotto nei ratti, i risultati correlati a iptacopan erano limitati a un aumento delle perdite pre e post-impianto e, di conseguenza, a una diminuzione del numero di embrioni vivi solo alla dose massima di 1 000 mg/kg/giorno per via orale, che corrisponde a circa 5 volte la MRHD sulla base dell'AUC totale. La dose di 300 mg/kg/giorno è il livello senza effetti avversi osservati (NOAEL) che corrisponde a circa 2 volte la MRHD in base all'AUC.

Studi sulla riproduzione animale condotti su ratti e conigli hanno dimostrato che la somministrazione orale di iptacopan durante l'organogenesi non ha indotto tossicità embrionale o fetale avversa fino alle dosi più elevate, che corrispondono a 5 volte (per i ratti) e 8 volte (per i conigli) la MRHD di 200 mg due volte al giorno in base all'AUC.

Nello studio sullo sviluppo pre e postnatale nei ratti, con iptacopan somministrato per via orale a femmine durante la gestazione, il parto e l'allattamento (dal giorno 6 di gestazione al giorno 21 di allattamento), non sono stati osservati effetti avversi sulle madri gravide o sulla prole fino alla dose più alta testata di 1 000 mg/kg/giorno (stimato 5 volte la MRHD in base all'AUC).

Tossicità a dose ripetuta

Nello studio sulla tossicità cronica, un cane maschio al livello di dose più alto (margine rispetto all'esposizione clinica pari a circa 20 volte) è stato sacrificato 103 giorni dopo il completamento della somministrazione di iptacopan a causa di severa anemia irreversibile non rigenerativa associata a fibrosi del midollo osseo. Durante la fase di trattamento sono stati osservati reperti ematologici indicanti infiammazione e diseritropoiesi. Non è stato identificato alcun meccanismo alla base dei risultati osservati e non può essere esclusa una relazione con il trattamento.

Mutagenicità e cancerogenicità

Iptacopan non è risultato genotossico o mutageno in una serie di test *in vitro* e *in vivo*.

Gli studi di cancerogenicità condotti con iptacopan nei topi e nei ratti tramite somministrazione orale non hanno identificato alcun potenziale cancerogeno. Le dosi più elevate di iptacopan studiate nei topi (1 000 mg/kg/giorno) e nei ratti (750 mg/kg/giorno) erano rispettivamente circa 4 e 12 volte la MRHD basata sull'AUC.

Fototossicità

I test di fototossicità *in vitro* ed *in vivo* erano equivoci. Nello studio di fototossicità *in vivo*, con iptacopan a dosi comprese tra 100 e 1 000 mg/kg (equivalenti a 38-volte la C_{max} totale umana alla MRHD), alcuni topi hanno mostrato un andamento non-dose-risposta di eritema minimo transitorio, croste e secchezza ed un leggero aumento del peso medio dell'orecchio, successivi all'irradiazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Involucro della capsula

Gelatina
Ossido di ferro rosso (E172)
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)

Inchiostro di stampa

Ossido di ferro nero (E172)
Soluzione concentrata di ammoniaca (E527)
Idrossido di potassio (E525)
Glicole propilenico (E1520)
Gommalacca (E904)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

FABHALTA è fornito in blister di PVC/PE/PVDC con supporto in foglio di alluminio.

Confezioni contenenti 28 o 56 capsule rigide.
Confezione multipla contenente 168 (3 confezioni da 56) capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1802/001-003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

17 maggio 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali https://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubiana
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberga
Germania

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via De Les Corts Catalanes 764
08013 Barcellona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema del rischio è modificato, in particolare in seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzzione del rischio**

Prima del lancio di FABHALTA in ciascuno stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) deve concordare con l'autorità nazionale competente (*National Competent Authority*, NCA) il contenuto e il formato del programma educazionale, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il programma educativo ha lo scopo di fornire agli operatori sanitari (HCP) e ai pazienti/caregivers informazioni educative sulle seguenti aree di interesse relative alla sicurezza:

- Infezioni causate da batteri capsulati
- Emolisi grave dopo interruzione di iptacopan in pazienti affetti da EPN

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che in ogni stato membro in cui è commercializzato FABHALTA, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/caregivers che possono prescrivere o utilizzare FABHALTA abbiano accesso/siano in possesso del seguente materiale educazionale:

- Materiale educazionale per il medico
- Materiale informativo per il paziente

Materiale educazionale per il medico:

- Il riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Guida per gli operatori sanitari

- **La Guida per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti elementi chiave:**
  - FABHALTA può aumentare il rischio di infezioni gravi da batteri capsulati, tra cui *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*.
  - Assicurarsi che i pazienti siano vaccinati contro *N. meningitidis* e *S. pneumoniae* prima di iniziare il trattamento e/o ricevano una profilassi antibiotica fino a 2 settimane dopo la vaccinazione.
  - Raccomandare la vaccinazione contro *H. influenzae* ai pazienti per i quali i vaccini sono disponibili.
  - Assicurarsi che FABHALTA venga dispensato solo dopo una conferma scritta che il paziente ha ricevuto la vaccinazione contro *N. meningitidis* e *S. pneumoniae,* in conformità con le attuali linee guida nazionali sulla vaccinazione, e/o sta ricevendo un antibiotico profilattico.
  - Garantire che i prescrittori o i farmacisti ricevano promemoria annuali delle rivaccinazioni obbligatorie in conformità con le attuali linee guida nazionali sulle vaccinazioni (inclusi *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, e, se appropriato, *H. influenzae*).
  - Monitorare i pazienti per rilevare segni e sintomi di sepsi, meningite o polmonite, quali: febbre con o senza brividi o tremiti, mal di testa e febbre, febbre ed eruzione cutanea, febbre con dolore toracico e tosse, febbre con respiro corto/respiro accelerato, febbre con frequenza cardiaca elevata, mal di testa con nausea o vomito, mal di testa con collo rigido o schiena rigida, confusione, dolori muscolari con sintomi simil-influenzali, pelle umida, occhi sensibili alla luce. Se si sospetta un'infezione batterica, trattare immediatamente con antibiotici.
  - In pazienti affetti da EPN, l'interruzione di FABHALTA può aumentare il rischio di emolisi grave, pertanto è importante consigliare l'aderenza allo schema posologico, così come un attento monitoraggio dei segni di emolisi dopo l'interruzione del trattamento. Se è necessaria l'interruzione di FABHALTA, deve

essere presa in considerazione una terapia alternativa. Se si verifica emolisi dopo l'interruzione di FABHALTA, si deve prendere in considerazione la ripresa del trattamento con FABHALTA. I possibili segni e sintomi a cui prestare attenzione sono: livelli elevati di lattato deidrogenasi (LDH) insieme a improvvisa diminuzione dell'emoglobina o delle dimensioni del clone EPN, stanchezza, emoglobinuria, dolore addominale, dispnea, disfagia, disfunzione erettile o eventi vascolari avversi maggiori inclusa la trombosi.
- Dettagli sul PASS per pazienti affetti da EPN e su come inserire i pazienti, se applicabile.

Il materiale informativo per il paziente:
- Foglio illustrativo
- Guida per il paziente/caregiver
- Scheda di sicurezza del paziente

- **La guida per il paziente/caregiver deve contenere i seguenti messaggi chiave:**
  - Il trattamento con FABHALTA può aumentare il rischio di infezioni gravi.
  - I medici La informeranno su quali vaccinazioni sono necessarie prima del trattamento e/o sulla necessità di ricevere una profilassi antibiotica.
  - Segni e sintomi di infezione grave sono: febbre con o senza brividi o tremiti, mal di testa e febbre, febbre ed eruzione cutanea, febbre con dolore toracico e tosse, febbre con respiro corto/respiro accelerato, febbre con battito cardiaco elevato, mal di testa con nausea o vomito, mal di testa con collo rigido o schiena rigida, confusione, dolori muscolari con sintomi simil-influenzali, pelle umida, occhi sensibili alla luce.
  - Rivolgersi al proprio medico nel caso in cui si manifesti uno qualsiasi dei segni e sintomi di cui sopra e cercare assistenza medica immediata presso il centro medico più vicino.
  - Se Lei è affetto/a da EPN, l'interruzione di FABHALTA può aumentare il rischio di grave distruzione dei globuli rossi (emolisi). È importante rispettare il regime terapeutico previsto. I possibili segni e sintomi a cui prestare attenzione sono: stanchezza, sangue nelle urine, dolore addominale, respiro corto, difficoltà a deglutire, disfunzione erettile o eventi vascolari avversi maggiori inclusa la trombosi.
  - Informi il medico prima di interrompere FABHALTA.
  - Se dimentica una dose, la prenda il prima possibile, anche se è vicina alla dose successiva.
  - Lei riceverà una scheda di sicurezza del paziente e dovrà portarla con sé e comunicare a qualsiasi operatore sanitario che la cura che lei è in trattamento con FABHALTA.
  - Se manifesta reazioni avverse, comprese infezioni o emolisi grave, è importante segnalarle immediatamente.
  - Le verranno comunicati i dettagli per iscriversi al PASS se Lei è affetto/a da EPN.

- **Scheda di sicurezza del paziente:**
  - Dichiarazione che il paziente sta ricevendo FABHALTA.
  - Segni e sintomi di infezione grave causata da batteri capsulati e avvertenza di ricorrere a un trattamento immediato con antibiotici se si sospetta un'infezione batterica.
  - Dettagli di contatto presso i quali un operatore sanitario può ricevere ulteriori informazioni.

- **Sistema per Accesso Controllato:**
  - Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ciascuno Stato membro in cui FABHALTA è commercializzato sia in atto un sistema volto a controllare l'accesso oltre il livello delle misure di routine di

minimizzazione del rischio. Il seguente requisito deve essere soddisfatto prima che il prodotto venga erogato:

- Presentazione della conferma scritta della vaccinazione del paziente contro le infezioni da *N. meningitidis* e *S. pneumoniae* e/o ricezione della profilassi antibiotica secondo le linee guida nazionali.

- **Promemoria annuale delle rivaccinazioni obbligatorie:**
  - Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà inviare ai medici prescrittori o ai farmacisti che prescrivono/dispensano FABHALTA un promemoria annuale affinché il medico prescrittore/farmacista controlli se è necessaria una rivaccinazione (vaccinazione di richiamo) contro infezioni da *N. meningitidis* e *S. pneumoniae* per i pazienti in trattamento con FABHALTA, in accordo con le attuali linee guida vaccinali nazionali.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO DELLA CONFEZIONE CONTENENTE 28 CAPSULE RIGIDE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FABHALTA 200 mg capsule rigide
iptacopan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene iptacopan cloridrato monoidrato equivalente a 200 mg di iptacopan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

28 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1802/001 28 capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

FABHALTA 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO INTERMEDIO DELLA CONFEZIONE CONTENENTE 28 CAPSULE RIGIDE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FABHALTA 200 mg capsule rigide
iptacopan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene iptacopan cloridrato monoidrato equivalente a 200 mg di iptacopan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

14 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

'Codice QR da includere'
www.fabhalta.eu
Scansionare

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1802/001 28 capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

FABHALTA 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO DELLA CONFEZIONE CONTENENTE 56 CAPSULE RIGIDE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FABHALTA 200 mg capsule rigide
iptacopan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene iptacopan cloridrato monoidrato equivalente a 200 mg di iptacopan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

56 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

'Codice QR da includere'
www.fabhalta.eu
Scansionare

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1802/002 56 capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

FABHALTA 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FABHALTA 200 mg capsule rigide
iptacopan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene iptacopan cloridrato monoidrato equivalente a 200 mg di iptacopan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

Confezione multipla: 168 (3 x 56) capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1802/003 168 (3 x 56) capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

FABHALTA 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO INTERMEDIO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FABHALTA 200 mg capsule rigide
iptacopan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene iptacopan cloridrato monoidrato equivalente a 200 mg di iptacopan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

56 capsule
Componente di una confezione multipla. Non vendibile separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

'Codice QR da includere'
www.fabhalta.eu
Scansionare

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1802/003 168 (3 x 56) capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

FABHALTA 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTERS

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FABHALTA 200 mg capsule
iptacopan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

lun.
mar.
mer.
gio.
ven.
sab.
dom.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

FABHALTA 200 mg capsula rigida
iptacopan

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è FABHALTA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere FABHALTA
3. Come prendere FABHALTA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare FABHALTA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è FABHALTA e a cosa serve

FABHALTA contiene il principio attivo iptacopan, che appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati inibitori del complemento.

FABHALTA è usato:
- da solo negli adulti per trattare l'emoglobinuria parossistica notturna (EPN), una malattia in cui il sistema immunitario (il sistema di difesa naturale dell'organismo) attacca e danneggia i globuli rossi. FABHALTA è utilizzato in adulti che hanno anemia (bassi livelli di globuli rossi) a causa della distruzione dei loro globuli rossi.
- negli adulti per trattare pazienti affetti da una malattia chiamata glomerulopatia da C3 (C3G)
  - in associazione con un inibitore del sistema renina-angiotensina (RAS inhibitor), o
  - da solo se un inibitore del RAS non funziona adeguatamente o non può essere utilizzato

Il principio attivo di FABHALTA, iptacopan, ha come bersaglio una proteina denominata Fattore B, coinvolta in una parte del sistema immunitario dell'organismo chiamata "sistema del complemento".

Nei pazienti affetti da EPN, il sistema del complemento è iperattivo causando la distruzione e la disintegrazione dei globuli rossi, il che può portare ad anemia, stanchezza, difficoltà nelle attività quotidiane, dolore, dolore allo stomaco (addome), urine scure, mancanza di respiro, difficoltà di deglutizione, impotenza e coaguli di sangue. Legandosi alla proteina Fattore B e bloccandola, iptacopan può impedire al sistema del complemento di attaccare i globuli rossi. È stato dimostrato che questo medicinale aumenta il numero dei globuli rossi e quindi può migliorare i sintomi dell'anemia.

Nei pazienti affetti da C3G, il sistema del complemento è iperattivo, portando al deposito di C3 nei glomeruli (una parte dei reni) che causa infiammazione e fibrosi (cicatrizzazione e ispessimento dei tessuti). Di conseguenza, i pazienti affetti da C3G spesso presentano livelli elevati di proteine nelle urine (proteinuria) e una progressiva diminuzione della funzionalità renale nel tempo. Legandosi alla

proteina Fattore B, iptacopan può ridurre il deposito di C3 nel rene. Questo farmaco ha dimostrato di ridurre i livelli di proteine nelle urine e la diminuzione della funzione renale.

2. Cosa deve sapere prima di prendere FABHALTA

Non prenda FABHALTA
- se è allergico a iptacopan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se non è stato vaccinato contro *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*, a meno che il medico non decida che è necessario un trattamento urgente con FABHALTA.
- se ha un'infezione causata da una tipologia di batteri chiamati batteri capsulati, inclusi *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae* tipo B, prima di iniziare il trattamento con FABHALTA.

Avvertenze e precauzioni
Infezione grave causata da batteri capsulati
FABHALTA può aumentare il rischio di infezione causata da batteri capsulati, inclusi *Neisseria meningitidis* (batteri che causano la malattia meningococcica, comprese gravi infezioni delle membrane che rivestono il cervello e del sangue) e *Streptococcus pneumoniae* (batteri che causano malattie da pneumococco, comprese infezioni dei polmoni, delle orecchie e del sangue).

Si rivolga al medico prima di iniziare FABHALTA per essere sicuro di ricevere la vaccinazione contro *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*. Potrebbe anche ricevere la vaccinazione contro *Haemophilus influenzae* tipo B se disponibile nel suo Paese. Anche se ha ricevuto queste vaccinazioni in passato, potrebbe comunque aver bisogno di essere rivaccinato prima di iniziare FABHALTA.

Queste vaccinazioni devono essere somministrate almeno 2 settimane prima di iniziare FABHALTA. Se ciò non è possibile, verrà vaccinato il prima possibile dopo aver iniziato FABHALTA e il medico le prescriverà antibiotici da utilizzare fino a 2 settimane dopo la vaccinazione per ridurre il rischio di infezione.

Lei deve essere consapevole che la vaccinazione riduce il rischio di infezioni gravi ma potrebbe non prevenire tutte le infezioni gravi. Lei deve essere attentamente monitorato dal medico per i sintomi di infezione.

Informi immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi di infezione grave durante il trattamento con FABHALTA:
- febbre con o senza brividi o tremiti
- mal di testa e febbre
- febbre ed eruzione cutanea
- febbre con dolore toracico e tosse
- febbre con respiro corto/respiro accelerato
- febbre con frequenza cardiaca elevata
- mal di testa con sensazione di malessere (nausea) o vomito
- mal di testa con collo rigido o schiena rigida
- confusione
- dolori muscolari con sintomi simil-influenzali
- pelle umida
- occhi sensibili alla luce

Bambini e adolescenti
Non somministrare FABHALTA a bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni. Non sono disponibili dati sulla sicurezza e sull'efficacia di FABHALTA in questa fascia di età.

Altri medicinali e FABHALTA
Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale, compresi i medicinali ottenuti senza prescrizione medica. In particolare:

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo alcuni medicinali perché potrebbero impedire a FABHALTA di funzionare correttamente:
- alcuni medicinali usati per trattare le infezioni batteriche – come rifampicina

Informi il medico o il farmacista se sta utilizzando uno qualsiasi dei seguenti medicinali perché FABHALTA può impedire a questi medicinali di funzionare correttamente:
- alcuni medicinali usati per trattare l'epilessia – come carbamazepina
- alcuni medicinali usati per prevenire il rigetto d'organo dopo un trapianto d'organo – come ciclosporina, sirolimus, tacrolimus
- alcuni medicinali usati per trattare l'emicrania – come ergotamina
- alcuni medicinali usati per trattare il dolore cronico – come fentanil
- alcuni medicinali usati per controllare i movimenti o i suoni involontari – come pimozide
- alcuni medicinali usati per trattare un ritmo cardiaco anormale – come chinidina
- alcuni medicinali usati per trattare il diabete di tipo 2 – come repaglinide
- alcuni medicinali usati per trattare l'infezione da epatite C – come dasabuvir
- alcuni medicinali usati per trattare il cancro – come paclitaxel

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Lei deve inoltre informare il medico se inizia una gravidanza durante il trattamento con FABHALTA. Il medico discuterà con lei i potenziali rischi derivanti dall'assunzione di FABHALTA durante la gravidanza o l'allattamento.

Il medico deciderà se dovrà assumere FABHALTA durante la gravidanza solo dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio-rischio.

Non è noto se iptacopan, il principio attivo di FABHALTA, passi nel latte umano e possa avere effetti sui neonati/lattanti allattati al seno.

Il medico deciderà se deve interrompere l'allattamento al seno o interrompere il trattamento con FABHALTA, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il suo bambino e il beneficio del trattamento per lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Questo medicinale non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare e di usare macchinari.

3. Come prendere FABHALTA

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Non superare la dose prescritta.

La dose raccomandata è 200 mg (una capsula) da assumere per via orale due volte al giorno, (una volta al mattino e una volta alla sera). Deglutire la capsula FABHALTA con un bicchiere d'acqua.

Prendere FABHALTA ogni giorno alla stessa ora la aiuterà a ricordare quando prendere il medicinale.

È importante che prenda FABHALTA secondo le istruzioni del medico. Per i pazienti affetti da EPN, questo è importante per ridurre il rischio di degradazione dei globuli rossi a causa della EPN.

FABHALTA con cibi
FABHALTA può essere assunto con o senza cibo.

Passaggio da altri medicinali contro la EPN a FABHALTA
Se sta passando da un qualsiasi altro medicinale contro la EPN, chieda al medico quando iniziare a prendere FABHALTA.

Per quanto tempo prendere FABHALTA
La EPN è una condizione permanente e si prevede che avrà bisogno di utilizzare FABHALTA per un lungo periodo. Il medico monitorerà regolarmente le sue condizioni per verificare che il trattamento stia avendo l'effetto desiderato.

Se ha domande sulla durata del trattamento con FABHALTA, si rivolga al medico.

Se prende più FABHALTA di quanto deve
Se ha preso accidentalmente troppe capsule o se qualcun altro ha preso accidentalmente il suo medicinale, si rivolga immediatamente al medico.

Se si dimentica di prendere FABHALTA
Se dimentica una o più dosi, prenda una dose di FABHALTA non appena se ne ricorda (anche se è poco prima della dose successiva prevista), quindi prenda la dose successiva all'orario abituale. Se è affetto/a da EPN e salta diverse dosi di seguito, contatti il medico che potrebbe decidere di monitorarla per eventuali segni di distruzione dei globuli rossi (vedere il paragrafo "Se interrompe il trattamento con FABHALTA" di seguito).

Se interrompe il trattamento con FABHALTA
Interrompere il trattamento con FABHALTA può peggiorare le sue condizioni. Non interrompa l'assunzione di FABHALTA senza prima parlare con il medico.

Se è affetto/a da EPN ed il medico decide di interrompere il trattamento con questo medicinale, verrà controllato attentamente per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento per eventuali segni di distruzione dei globuli rossi. Il medico potrebbe prescriverle un medicinale diverso per la EPN o riprendere il trattamento con FABHALTA.

I sintomi o i problemi che possono verificarsi a causa della distruzione dei globuli rossi includono:
- bassi livelli di emoglobina nel sangue, riscontrabile dagli esami del sangue
- stanchezza
- sangue nelle urine
- dolore allo stomaco (addome)
- fiato corto
- difficoltà a deglutire
- disfunzione erettile (impotenza)
- coaguli di sangue (trombosi)

Se manifesta uno qualsiasi di questi effetti dopo l'interruzione del trattamento, contatti il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

L'effetto indesiderato più grave è l'infezione grave. Se manifesta uno qualsiasi dei sintomi di un'infezione grave elencati nella sezione "Infezione grave causata da batteri capsulati" nel paragrafo 2 di questo foglio, deve informare immediatamente il medico.

Effetti indesiderati per EPN

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)
- infezioni del naso e della gola (infezione del tratto respiratorio superiore)
- mal di testa
- diarrea

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)
- tosse persistente o irritazione delle vie aeree (bronchite)
- bassi livelli di piastrine (che favoriscono la coagulazione del sangue) nel sangue (trombocitopenia), che potrebbe farla sanguinare o avere lividi più facilmente
- vertigini
- dolore allo stomaco (addome)
- nausea
- dolori articolari (artralgia)
- infezione del tratto urinario

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)
- infezione polmonare, che può causare dolore toracico, tosse e febbre
- eruzione cutanea pruriginosa (orticaria)

Effetti indesiderati per C3G

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)
- infezioni del naso e della gola (infezione del tratto respiratorio superiore)

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)
- infezione da pneumococco inclusa infezione polmonare (polmonite) e infezione del sangue (sepsi)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare FABHALTA

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad." e sul blister dopo "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene FABHALTA
- Il principio arrivo è iptacopan.
- Gli altri componenti sono:
  - Involucro della capsula: gelatina, ossido di ferro rosso (E172), biossido di titanio (E171), ossido di ferro giallo (E172)
  - Inchiostro da stampa: ossido di ferro nero (E172), soluzione concentrata di ammoniaca (E527), idrossido di potassio (E525), glicole propilenico (E1520), gommalacca (E904)

Descrizione dell'aspetto di FABHALTA e contenuto della confezione
Capsule rigide di colore giallo pallido, opache, con "LNP200" sul corpo e "NVR" sul cappuccio, contenenti polvere bianca o quasi bianca, fino a rosa violaceo pallido. La dimensione della capsula è di circa 21 - 22 mm.

FABHALTA è fornito in blister di PVC/PE/PVDC con supporto in foglio di alluminio.

FABHALTA è disponibile in
- confezioni contenenti 28 o 56 capsule rigide e in
- confezioni multiple comprendenti 3 astucci, ciascuno contenente 56 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublino 4
Irlanda

Produttore
Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Lubiana
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberga
Germania

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via De Les Corts Catalanes 764
08013 Barcellona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

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

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

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu