

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FABHALTA 200 mg kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera iptakopanu chlorowodorek jednowodny w ilości odpowiadającej 200 mg iptakopanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda (kapsułka)

Bładożółta, nieprzejrzysta kapsułka twarda w rozmiarze 0 (21,2 do 22,2 mm) z napisem „LNP200” na korpusie i „NVR” na wieczku kapsułki, zawierająca proszek w kolorze białym lub prawie białym do bladofioletowo-różowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Napadowa nocna hemoglobinuria

Produkt leczniczy FABHALTA jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH), u których występuje niedokrwistość hemolityczna.

Glomerulopatia C3

Produkt leczniczy FABHALTA jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z glomerulopatią C3 (ang. *complement 3 glomerulopathy*, C3G) w skojarzeniu z inhibitorem układu renina-angiotensyna (ang. *renin-angiotensin system*, RAS) lub u pacjentów, którzy nie tolerują leczenia inhibitorem RAS lub dla których inhibitor RAS jest przeciwwskazany (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 200 mg doustnie dwa razy na dobę.

Osoby z fachowego personelu medycznego powinny pouczyć pacjentów o istotnym znaczeniu przestrzegania schematu dawkowania. U pacjentów z PNH przestrzeganie schematu dawkowania jest ważne, aby zminimalizować ryzyko hemolizy (patrz punkt 4.4).

W przypadku pominięcia jednej lub kilku dawek, należy doradzić pacjentowi, by jak najszybciej przyjął jedną dawkę (nawet jeśli do przyjęcia kolejnej dawki według planu pozostało niewiele czasu), a następnie by powrócił do ustalonego schematu dawkowania. Pacjentów z PNH, którzy pominieli kilka kolejnych dawek należy kontrolować pod kątem potencjalnych przedmiotowych i podmiotowych objawów hemolizy.

PNH jest chorobą wymagającą długotrwałego leczenia. Nie zaleca się przerywania przyjmowania tego produktu leczniczego, chyba że wystąpią wskazania kliniczne (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z PNH zmieniający leczenie z przeciwciał anty-C5 (ekulizumab, rawulizumab) lub innych terapii stosowanych w PNH na iptakopan

Aby zmniejszyć potencjalne ryzyko hemolizy w wyniku nagłego zakończenia leczenia:

- U pacjentów zmieniających leczenie z ekulizumabu podawanie iptakopanu należy rozpocząć nie później niż po upływie 1 tygodnia od przyjęcia ostatniej dawki ekulizumabu.
- U pacjentów zmieniających leczenie z rawulizumabu podawanie iptakopanu należy rozpocząć nie później niż po upływie 6 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki rawulizumabu.

Nie badano zmiany leczenia z inhibitorów układu dopełniacza innych niż ekulizumab i rawulizumab.

Pacjenci z C3G po przeszczepieniu nerki (nawracająca C3G)

Rozpoznanie nawracającej C3G należy postawić na podstawie histologicznego odkładania się C3 w kłębuszkach nerkowych przeszczepionej nerki. Depozyty C3 można wykryć w rutynowej biopsji po przeszczepie; w przeciwnym razie biopsję należy wykonać, gdy objawy kliniczne wskazują na nawracającą C3G. Podobnie jak w badaniu X2202 (patrz punkt 5.1), leczenie iptakopanem można rozpocząć przed wystąpieniem objawów klinicznych, takich jak zmniejszenie wyliczonego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) lub zwiększenie stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR). Doświadczenie stosowania iptakopanu u pacjentów z nawracającym C3G po przeszczepie w badaniach klinicznych jest ograniczone (patrz punkt 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi (eGFR pomiędzy 60 a <90 ml/min) lub umiarkowanymi (eGFR pomiędzy 30 a <60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów dializowanych nie są obecnie dostępne i nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie iptakopanu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C w skali Child-Pugh). Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z łagodnymi (klasy A w skali Child-Pugh) lub umiarkowanymi (klasy B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności iptakopanu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Ten produkt leczniczy może być przyjmowany z pokarmem lub bez pokarmu (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci bez aktualnego szczepienia przeciwko *Neisseria meningitidis* i *Streptococcus pneumoniae*, chyba że ryzyko opóźnienia leczenia przewyższa ryzyko wystąpienia zakażenia tymi bakteriami otoczkowymi (patrz punkt 4.4).
- Pacjenci z niewyleczonym zakażeniem wywołanym przez bakterie otoczkowe, w tym *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* lub *Haemophilus influenzae* typu B, w chwili rozpoczęcia leczenia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie zakażenia wywołane przez bakterie otoczkowe

Stosowanie inhibitorów układu dopełniacza, takich jak iptakopan, może predysponować pacjentów do wystąpienia ciężkich, zagrażających życiu lub powodujących zgon zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe. Aby zmniejszyć ryzyko zakażenia wszyscy pacjenci muszą być zaszczepieni przeciwko bakteriom otoczkowym, w tym *Neisseria meningitidis* i *Streptococcus pneumoniae*. Zaleca się zaszczepienie pacjentów przeciwko *Haemophilus influenzae* typu B, jeśli szczepionka ta jest dostępna. Osoby z fachowego personelu medycznego powinny zapoznać się z lokalnie obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi szczepień.

Szczepionki należy podać co najmniej 2 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki iptakopanu. Jeśli leczenie musi rozpocząć się przed wykonaniem szczepienia, pacjentów należy zaszczepić tak szybko, jak to możliwe i zastosować profilaktykę przeciwbakteryjną aż do upływu 2 tygodni po podaniu szczepienia.

W razie konieczności pacjenci mogą zostać ponownie zaszczepieni zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi szczepień.

Szczepienie zmniejsza, ale nie eliminuje ryzyka poważnego zakażenia. Ciężkie zakażenie może szybko stać się zakażeniem zagrażającym życiu lub zakażeniem powodującym zgon, jeśli nie zostanie wcześniej rozpoznane i leczone. Należy poinformować pacjentów o wczesnych przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkiego zakażenia i monitorować ich pod tym kątem. Pacjentów należy natychmiast poddać ocenie i leczyć w przypadku podejrzenia zakażenia. Można rozważyć stosowanie iptakopanu podczas leczenia ciężkiego zakażenia po dokonaniu oceny zagrożeń i korzyści (patrz punkt 4.8).

Laboratoryjna kontrola PNH

Pacjentów z PNH otrzymujących iptakopan należy regularnie kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów hemolizy, w tym oznaczać aktywność dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase*, LDH).

Kontrola objawów PNH po zakończeniu leczenia

Jeśli konieczne jest zakończenie leczenia, pacjentów z PNH należy bardzo dokładnie kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów hemolizy przez co najmniej 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki. Do tych objawów przedmiotowych i podmiotowych należą między innymi: zwiększona aktywność LDH wraz z nagłym zmniejszeniem stężenia hemoglobiny lub wielkości klonu PNH, uczucie zmęczenia, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, zaburzenia połykania, zaburzenia erekcji lub ciężkie niepożądane zdarzenia naczyniowe (ang. *major adverse vascular events*, MAVE), w tym zakrzepica żył lub tętnic. Jeśli zakończenie leczenia jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie alternatywnej terapii.

Jeśli po odstawieniu iptakopanu wystąpi hemoliza, należy rozważyć wznowienie leczenia.

Jednoczesne podawanie z innymi produktami leczniczymi

Jednoczesne stosowanie iptakopanu z silnymi induktorami CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP i OATP1B1/3 nie było badane klinicznie; dlatego nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania z powodu możliwego zmniejszenia skuteczności iptakopanu (patrz punkt 4.5). Jeśli do jednoczesnego podawania nie można wybrać innych produktów leczniczych, pacjentów z PNH należy kontrolować pod kątem potencjalnych przedmiotowych i podmiotowych objawów hemolizy.

Leczenie pacjentów z C3G

U pacjentów z C3G leczonych immunosupresyjnymi produktami leczniczymi iptakopan może powodować niewielkie zmniejszenie białkomoczu, co jest prawdopodobnie związane z bardziej opornym na leczenie charakterem C3G u tych pacjentów.

Nie ma doświadczenia w stosowaniu iptakopanu u pacjentów z C3G we własnej nerce, u których białkomocz wynosi poniżej 1 g/g w momencie rozpoczęcia leczenia.

Materiały edukacyjne

Wszyscy lekarze, którzy zamierzają przepisywać produkt leczniczy FABHALTA muszą upewnić się, że otrzymali i zapoznali się z materiałami edukacyjnymi dla lekarzy. Lekarze muszą wyjaśnić i omówić z pacjentem korzyści i ryzyka związane z leczeniem produktem leczniczym FABHALTA oraz przekazać pacjentowi pakiet informacyjny dla pacjenta. Należy poinformować pacjenta, by niezwłocznie zgłaszał się po pomoc medyczną w przypadku wystąpienia jakichkolwiek przedmiotowych lub podmiotowych objawów ciężkiego zakażenia lub ciężkiej hemolizy (pacjenci z PNH) po zakończeniu leczenia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na iptakopan

Silne induktory CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP i OATP1B1/3

Chociaż jednoczesne podawanie iptakopanu z silnymi induktorami CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP i OATP1B1/3, takimi jak ryfampicyna nie było badane klinicznie, ich jednoczesne stosowanie z iptakopanem nie jest zalecane z uwagi na możliwość zmniejszenia skuteczności iptakopanu (patrz punkt 4.4).

Wpływ iptakopanu na inne produkty lecznicze

Substraty CYP3A4

Dane z badań *in vitro* wykazały, że iptakopan ma potencjał indukowania enzymu CYP3A4 i może zmniejszać ekspozycję na wrażliwe substraty CYP3A4. Jednoczesne stosowanie iptakopanu i wrażliwych substratów CYP3A4 nie było badane klinicznie. Należy zachować ostrożność w przypadku konieczności podawania iptakopanu jednocześnie z wrażliwymi substratami CYP3A4, zwłaszcza w odniesieniu do substratów o wąskim indeksie terapeutycznym (np. karbamazepina, cyklosporyna, ergotamina, fentanyl, pimozyd, chinidyna, syrolimus, takrolimus).

Substraty CYP2C8

Dane z badań *in vitro* wykazały, że iptakopan ma potencjał zależnego od czasu hamowania aktywności enzymu CYP2C8 i może zwiększać ekspozycję na wrażliwe substraty CYP2C8, takie jak repaglinid, dazabuwir lub paklitaksel. Jednoczesne stosowanie iptakopanu i wrażliwych substratów CYP2C8 nie było badane klinicznie. Należy zachować ostrożność w razie konieczności jednoczesnego podawania iptakopanu jednocześnie z wrażliwymi substratami CYP2C8.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania iptakopanu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję przy ekspozycji z zakresu od 2-krotności do 8-krotności ekspozycji u ludzi po podaniu maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (MRHD) (patrz punkt 5.3).

PNH w okresie ciąży wiąże się z występowaniem niepożądanych działań u matki, w tym z nasileniem cytopenii, zdarzeniami zakrzepowymi, zakażeniami, krwawieniem, poronieniem i zwiększoną śmiertelnością matek, a także śmiertelnymi skutkami dla płodu, w tym zgonem płodu i przedwczesnym porodem.

C3G w okresie ciąży może wiązać się z występowaniem niepożądanych działań u matki, w szczególności ze stanem przedrzucawkowym i poronieniem, a także z niekorzystnym wpływem na płód, w tym z wcześniactwem i małą masą urodzeniową.

W razie konieczności można rozważyć zastosowanie iptakopanu u kobiet w ciąży lub u kobiet planujących ciążę po dokonaniu starannej oceny ryzyka i korzyści.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy iptakopan przenika do mleka ludzkiego. Brak danych dotyczących wpływu iptakopanu na noworodki/niemowlęta karmione piersią lub na wytwarzanie mleka.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/wstrzymać podawanie produktu leczniczego FABHALTA, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu iptakopanu na płodność ludzi. Dostępne dane niekliniczne nie wskazują na wpływ leczenia iptakopaniem na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy FABHALTA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u dorosłych pacjentów z PNH były: zakażenie górnych dróg oddechowych (18,9%), ból głowy (18,3%) i biegunka (11,0%). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym było zakażenie układu moczowego (1,2%).

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym u dorosłych pacjentów z C3G było zakażenie górnych dróg oddechowych (12,9%). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym było zakażenie pneumokokowe (1%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych z iptakopaniem u pacjentów z PNH i C3G. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania, zgodnie z następującą konwencją: bardzo

często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono począwszy od najcięższych.

Tabela 1 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane	Kategoria częstości	
	PNH	C3G
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zakażenie górnych dróg oddechowych ¹	Bardzo często	Bardzo często
Zakażenie układu moczowego ²	Często	
Zapalenie oskrzeli ³	Często	
Zakażenie pneumokokowe ⁴		Często
Bakteryjne zapalenie płuc	Niezbyt często	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Zmniejszenie liczby płytek krwi	Często	
Zaburzenia układu nerwowego		
Ból głowy ⁵	Bardzo często	
Zawroty głowy	Często	
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	Bardzo często	
Ból brzucha ⁶	Często	
Nudności	Często	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Pokrzywka	Niezbyt często	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Ból stawów	Często	
¹ Zakażenie górnych dróg oddechowych obejmuje następujące preferowane terminy: grypa, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie zatok, zakażenie górnych dróg oddechowych i wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych. ² Zakażenie układu moczowego obejmuje następujące preferowane terminy: zakażenie układu moczowego i zapalenie pęcherza spowodowane przez bakterie <i>Escherichia</i> . ³ Zapalenie oskrzeli obejmuje następujące preferowane terminy: zapalenie oskrzeli, zapalenie oskrzeli wywołane przez bakterie <i>Haemophilus</i> i bakteryjne zapalenie oskrzeli. ⁴ Zakażenie pneumokokowe obejmuje następujące preferowane terminy: pneumokokowe zapalenie płuc i posocznica pneumokokowa. ⁵ Ból głowy obejmuje następujące preferowane terminy: ból głowy i uczucie dyskomfortu w obrębie głowy. ⁶ Ból brzucha obejmuje następujące preferowane terminy: ból brzucha, ból w górnej części brzucha, tkliwość dotykowa brzucha i uczucie dyskomfortu w brzuchu.		

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W badaniach klinicznych nad PNH 1 pacjent z PNH na 164 (0,6%) zgłosił wystąpienie ciężkiego bakteryjnego zapalenia płuc podczas leczenia iptakopanem; pacjent był wcześniej zaszczepiony przeciwko *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* typu B i zapalenie to ustąpiło po leczeniu antybiotykami z jednoczesną kontynuacją leczenia iptakopanem.

W zakończonych badaniach klinicznych nad C3G 1 pacjent z C3G zgłosił ciężkie zakażenie pneumokokowe z zapaleniem płuc i posocznica podczas otrzymywania leczenia iptakopanem; pacjent był wcześniej zaszczepiony przeciwko *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* typu B i zapalenie to ustąpiło po leczeniu antybiotykami. Leczenie iptakopanem przerwano, a następnie wznowiono po ustąpieniu zakażenia.

Zmniejszenie liczby płytek krwi u pacjentów z PNH

Zdarzenia dotyczące zmniejszenia liczby płytek krwi zgłoszono u 12/164 (7%) pacjentów z PNH. W tej grupie u 5 pacjentów wystąpiły zdarzenia o nasileniu łagodnym, u 5 pacjentów – zdarzenia o nasileniu umiarkowanym, a u 2 pacjentów – zdarzenia o nasileniu ciężkim. U pacjentów ze zdarzeniami o nasileniu ciężkim jednocześnie występowały przeciwciała przeciwplatekcyjne lub idiopatyczna aplazja szpiku kostnego ze współistniejącą małopłytkowością. Zdarzenia miały początek w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia iptakopanem u 7/12 pacjentów oraz po dłuższej ekspozycji (111 do 951 dni) u 5/12 pacjentów. W chwili zamknięcia bazy danych u 7 (58%) pacjentów zdarzenia te ustąpiły lub były w trakcie ustępowania, a leczenie iptakopanem cały czas kontynuowano u wszystkich pacjentów.

Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi i zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z PNH

U pacjentów leczonych iptakopanem w dawce 200 mg dwa razy na dobę w ramach badań klinicznych nad PNH w 6 miesiącu obserwowano średnie zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL cholesterolu o około 0,7 mmol/l względem wartości początkowych. Średnie wartości mieściły się w granicach normy. Zaobserwowano zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza rozkurczowego ciśnienia krwi (ang. *diastolic blood pressure*, DBP) (średnie zwiększenie o 4,7 mmHg w 6 miesiącu). Średnia wartość DBP nie przekroczyła 80 mmHg. Zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL-C i wartości DBP korelowało ze zwiększeniem stężenia hemoglobiny (zmniejszenie niedokrwistości) u pacjentów z PNH (patrz punkt 5.1).

U pacjentów leczonych iptakopanem w dawce 200 mg dwa razy na dobę w badaniu klinicznym nad C3G nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w stężeniu cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL lub ciśnieniu krwi w porównaniu z placebo.

Zmniejszenie częstości akcji serca u pacjentów z PNH

U pacjentów leczonych iptakopanem w dawce 200 mg dwa razy na dobę w ramach badań klinicznych nad PNH po 6 miesiącach obserwowano średnie zmniejszenie częstości akcji serca o około 5 uderzeń na minutę (średnia: 68 uderzeń na minutę).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych kilku pacjentów przyjęło maksymalnie do 800 mg iptakopanu na dobę i ta dawka była dobrze tolerowana. U zdrowych ochotników największa zastosowana dawka wyniosła 1 200 mg podana w pojedynczej dawce i była ona dobrze tolerowana.

W przypadku podejrzenia przedawkowania należy rozpocząć ogólne leczenie podtrzymujące i objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory układu dopełniacza, kod ATC: L04AJ08

Mechanizm działania

Iptakopan jest inhibitorem proksymalnego etapu aktywacji dopełniacza, którego działanie ukierunkowane jest na czynnik B (ang. *Factor B*, FB) w celu selektywnego zahamowania alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza. W PNH zahamowanie FB w alternatywnej drodze kaskady aktywacji dopełniacza zapobiega aktywacji konwertazy C3, a następnie powstawaniu konwertazy C5 w celu kontrolowania zarówno hemolizy pozanaczyniowej (ang. *extravascular haemolysis*, EVH) zachodzącej za pośrednictwem C3, jak i hemolizy wewnątrznaczyniowej (ang. *intravascular haemolysis*, IVH) związanej z końcową fazą aktywacji dopełniacza.

W C3G nadmierna aktywacja alternatywnej ścieżki dopełniacza prowadzi do odkładania się składowej C3 w kłębuszkach nerkowych, powodując zapalenie, uszkodzenie kłębuszków i zwłóknienie nerek. Iptakopan selektywnie blokuje nadmierną aktywację alternatywnej ścieżki dopełniacza poprzez zahamowanie alternatywnej ścieżki związanej z aktywnością konwertazy C3, co prowadzi do zmniejszonego rozpadu C3 i mniejszego odkładania się depozytów C3 w nerkach.

Działanie farmakodynamiczne

Początek hamowania alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza, mierzony przy użyciu testu *ex vivo* alternatywnej drogi aktywacji, poziomu Bb (fragmentu b Czynnika B) i stężenia C5b-9 w osoczu następował po ≤ 2 godzinach od przyjęcia pojedynczej dawki iptakopanu u zdrowych ochotników.

Porównywalne działanie iptakopanu obserwowano u pacjentów z PNH z wcześniejszą ekspozycją na przeciwciała anti-C5 oraz u pacjentów wcześniej nieleczonych.

U wcześniej nieleczonych pacjentów z PNH iptakopan w dawce 200 mg dwa razy na dobę zmniejszał aktywność LDH o $>60\%$ względem wartości początkowych po 12 tygodniach i działanie to utrzymywało się do końca badania.

U pacjentów z C3G średnie stężenie C3 w surowicy wzrosło o 249% w porównaniu ze stanem początkowym w 14. dniu leczenia iptakopanem, co świadczy o zahamowaniu patologicznego rozpadu C3. Stężenie C5b-9 rozpuszczonego w osoczu i stężenie C5b-9 rozpuszczonego w moczu zmniejszyło się względem wartości początkowych odpowiednio o 71,8% i 92,1% podczas pierwszej obserwacji w 30. dniu leczenia iptakopanem podawanym w dawce 200 mg dwa razy na dobę. Działanie to utrzymywało się przez cały okres obserwacji trwający 12 miesięcy. Obserwowano także zmniejszenie odkładania się C3 w kłębuszkach nerkowych po 6 miesiącach na podstawie zmiany w wyniku punktowym złogów C3.

Elektrofizjologia serca

W badaniu klinicznym nad QTc prowadzonym u zdrowych ochotników pojedyncze supratęrapeutyczne dawki iptakopanu do 1 200 mg (które zapewniały ponad 4-krotnie większą ekspozycję niż dawka 200 mg podawana dwa razy na dobę), wykazywały brak wpływu na repolaryzację serca lub odstęp QT.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Napadowa nocna hemoglobinuria

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iptakopanu u dorosłych pacjentów z PNH oceniano w dwóch wieloośrodkowych, otwartych badaniach III fazy trwających 24 tygodnie: badaniu

kontrolowanym porównawczą substancją czynną (APPLY-PNH) i badaniu jednoramiennym (APPOINT-PNH).

Badanie APPLY-PNH: pacjenci z PNH wcześniej leczeni przeciwciałem anti-C5

Do badania APPLY-PNH włączono dorosłych pacjentów z PNH (rozmiar klonu w populacji erytrocytów $\geq 10\%$) i niedokrwistością (stężenie hemoglobiny < 10 g/dl) pozostałą pomimo wcześniejszego leczenia przeciwciałem anti-C5 w stałym schemacie dawkowania (ekulizumabem lub rawulizumabem) przez co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją.

Pacjenci (N=97) zostali losowo przydzieleni w stosunku 8:5 do leczenia iptakopanem w dawce 200 mg doustnie dwa razy na dobę (N=62) lub do kontynuacji leczenia przeciwciałem anti-C5 (ekulizumab N=23 lub rawulizumab N=12) przez cały czas trwania 24-tygodniowego okresu randomizowanego leczenia z grupą kontrolną (ang. *randomised controlled period*, RCP). Randomizację poddano stratyfikacji uwzględniającej wcześniejsze leczenie przeciwciałem anti-C5 oraz historię transfuzji w okresie ostatnich 6 miesięcy.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby były na ogół dobrze wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi. W punkcie początkowym średni (odchylenie standardowe [SD]) wiek pacjentów wyniósł 51,7 (16,9) roku (zakres: 22–84) i 49,8 (16,7) roku (zakres: 20–82) odpowiednio w grupie leczonej iptakopanem i w grupie otrzymującej przeciwciało anti-C5, a 69% pacjentów w obu grupach stanowiły kobiety. Średnie (SD) stężenie hemoglobiny wyniosło 8,9 (0,7) g/dl i 8,9 (0,9) g/dl odpowiednio w grupie leczonej iptakopanem i w grupie otrzymującej przeciwciało anti-C5. Pięćdziesiąt siedem procent pacjentów (z grupy leczonej iptakopanem) i 60% pacjentów (z grupy leczonej przeciwciałem anti-C5) otrzymało przynajmniej jedną transfuzję w okresie 6 miesięcy poprzedzających randomizację. Wśród tych osób średnia (SD) liczba transfuzji wyniosła 3,1 (2,6) i 4,0 (4,3) odpowiednio w grupie leczonej iptakopanem i w grupie otrzymującej przeciwciało anti-C5. Średnia (SD) aktywność LDH wyniosła 269,1 (70,1) U/l w grupie otrzymującej iptakopanem i 272,7 (84,8) U/l w grupie leczonej przeciwciałem anti-C5. Średnia (SD) bezwzględna liczba retikulocytów wyniosła 193,2 (83,6) $10^9/l$ w grupie leczonej iptakopanem i 190,6 (80,9) $10^9/l$ w grupie otrzymującej przeciwciało anti-C5. Średni (SD) całkowity rozmiar klonu PNH w populacji krwinek czerwonych (typu II + III) wyniósł 64,6% (27,5%) w grupie leczonej iptakopanem i 57,4% (29,7%) w grupie leczonej przeciwciałem anti-C5.

W okresie RCP 1 pacjentka z grupy otrzymującej iptakopan zakończyła leczenie z powodu ciąży; w grupie otrzymującej przeciwciało anti-C5 żaden pacjent nie przerwał leczenia.

Ocenę skuteczności oparto na dwóch pierwszorzędowych punktach końcowych, aby wykazać przewagę iptakopan nad przeciwciałem anti-C5 w uzyskiwaniu odpowiedzi hematologicznej po 24 tygodniach leczenia, bez konieczności wykonywania transfuzji, oceniając odsetek pacjentów z: 1) utrzymującym się zwiększeniem stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl względem wartości początkowych (poprawa stężenia hemoglobiny) i (lub) 2) utrzymywaniem się stężenia hemoglobiny na poziomie ≥ 12 g/dl.

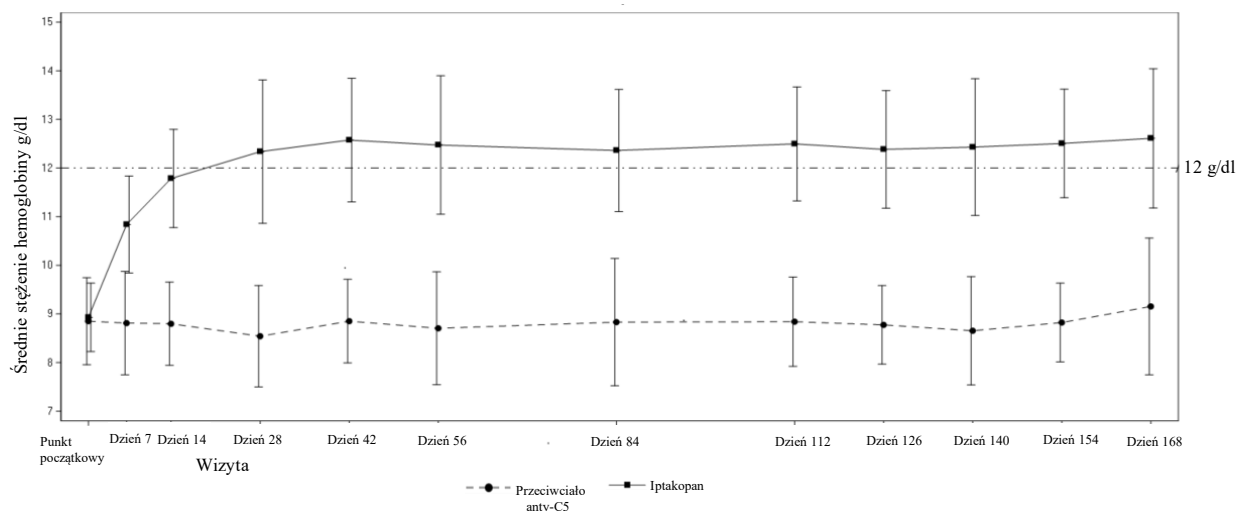
Iptakopan wykazał przewagę nad leczeniem przeciwciałem anti-C5 w odniesieniu do dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych, a także kilku drugorzędowych punktów końcowych obejmujących brak konieczności transfuzji, zmiany stężenia hemoglobiny względem wartości początkowych, wynik w skali funkcjonalnej oceny leczenia choroby przewlekłej (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*, FACIT) - zmęczenie, bezwzględną liczbę retikulocytów (ang. *absolute reticulocyte counts*, ARCs) oraz roczny wskaźnik klinicznych przełomów hemolitycznych (patrz Tabela 2).

Terapeutyczny wpływ iptakopan na stężenie hemoglobiny obserwowano już 7. dnia i utrzymywał się on podczas badania (patrz Rycina 1).

Tabela 2 Wyniki skuteczności 24-tygodniowego randomizowanego okresu leczenia w badaniu APPLY-PNH

Punkty końcowe	Iptakopan (N=62)	Przeciwciało anty-C5 (N=35)	Różnica (95% CI) Wartość p
Pierwszorzędowe punkty końcowe			
Liczba pacjentów, którzy uzyskali poprawę w zakresie stężenia hemoglobiny (utrzymujące się zwiększenie stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl względem wartości początkowych ^a przy braku transfuzji) Odsetek odpowiedzi ^c (%)	51/60 ^b 82,3	0/35 ^b 2,0	80,2 (71,2; 87,6) <0,0001
Liczba pacjentów, którzy uzyskali utrzymywanie się stężenia hemoglobiny na poziomie ≥ 12 g/dl ^a przy braku transfuzji Wskaźnik odpowiedzi ^c (%)	42/60 ^b 68,8	0/35 ^b 1,8	67,0 (56,4; 76,9) <0,0001
Drugorzędowe punkty końcowe			
Liczba pacjentów, którzy uniknęli transfuzji ^{d,e} Częstość uniknięcia transfuzji ^c (%)	59/62 ^b 94,8	14/35 ^b 25,9	68,9 (51,4; 83,9) <0,0001
Zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości początkowych (g/dl) (skorygowana średnia ^f)	3,60	-0,06	3,66 (3,20; 4,12) <0,0001
Zmiana wyniku w skali FACIT-zmęczenie względem wartości początkowych (skorygowana średnia ^g)	8,59	0,31	8,29 (5,28; 11,29) <0,0001
Kliniczny przełom hemolityczny ^{h,i} , % (n/N) Roczny wskaźnik klinicznych przełomów hemolitycznych	3,2 (2/62) 0,07	17,1 (6/35) 0,67	RR=0,10 (0,02; 0,61) 0,01
Zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów względem wartości początkowych ($10^9/l$) (skorygowana średnia ^g)	-115,8	0,3	-116,2 (-132,0; -100,3) <0,0001
Stosunek LDH do wartości początkowych (skorygowana średnia geometryczna ^g)	0,96	0,98	Ratio = 0,99 (0,89; 1,10) 0,84
Zdarzenia MAVE ^h % (n/N) Roczny wskaźnik zdarzeń MAVE ^h	1,6 (1/62) 0,03	0 0	0,03 (-0,03; 0,10) 0,32
RR: stosunek częstości; LDH: dehydrogenaza mleczanowa; MAVE: poważne niepożądane zdarzenia naczyniowe ^{a,d,h} Oceniane pomiędzy dniem 126 a 168 ^(a) , 14 a 168 ^(d) , 1 a 168 ^(h) . ^b Na podstawie danych zaobserwowanych u pacjentów, których ocena była możliwa. (U 2 pacjentów z częściowym brakiem centralnych danych dotyczących stężenia hemoglobiny pomiędzy dniem 126 a dniem 168 nie można było jednoznacznie określić odpowiedzi hematologicznej. Odpowiedź hematologiczną ustalono w oparciu o wielokrotne imputacje. Ci pacjenci nie zakończyli leczenia). ^c Wskaźnik odpowiedzi odzwierciedla odsetek oszacowany na podstawie modelu. ^e Unikanie transfuzji definiuje się jako brak podania transfuzji koncentratu krwinek czerwonych pomiędzy dniem 14 a 168 lub spełnianie kryteriów transfuzji pomiędzy dniem 14 a 168. ^{f,g} Skorygowana średnia oceniana pomiędzy dniem 126 a 168, wartości z okresu 30 dni po transfuzji zostały wykluczone ^(f) /włączone ^(g) do analizy. ⁱ Kliniczny przełom hemolityczny definiuje się jako spełnienie kryteriów klinicznych (zmniejszenie stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl względem ostatniej oceny lub w ciągu 15 dni, bądź przedmiotowe lub podmiotowe objawy dużej hemoglobinurii, bolesnego przełomu, zaburzeń połykania lub wszelkie inne klinicznie istotne przedmiotowe lub podmiotowe objawy związane z PNH) i kryteriów laboratoryjnych (LDH >1,5 x GGN i zwiększenie aktywności LDH względem 2 ostatnich pomiarów).			

Rycina 1 Średnie stężenie hemoglobiny* (g/dl) podczas 24-tygodniowego randomizowanego okresu leczenia w badaniu APPLY-PNH



*Uwaga: Rycina zawiera wszystkie dane dotyczące stężenia hemoglobiny zgromadzone w badaniu, w tym wartości uzyskane w ciągu 30 dni po transfuzji krwinek czerwonych.

Przedłużenie leczenia

Łącznie 95 pacjentów z badania APPLY-PNH przystąpiło do 24-tygodniowego przedłużonego okresu leczenia, podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali iptakopan, co dało łączny czas ekspozycji wynoszący do 48 tygodni. Wyniki skuteczności w 48. tygodniu były zgodne z wynikami w 24. tygodniu i wykazały utrzymującą się skuteczność leczenia iptakopaniem.

APPOINT-PNH: Badanie z udziałem pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorem układu dopełniacza

APPOINT-PNH było badaniem jednoramiennym przeprowadzonym z udziałem 40 dorosłych pacjentów z PNH (wielkość klonu w populacji krwinek czerwonych $\geq 10\%$) i stężeniem hemoglobiny < 10 g/dl oraz aktywnością LDH $> 1,5$ GGN, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem układu dopełniacza. Wszystkim 40 pacjentom podawano iptakopan w dawce 200 mg doustnie dwa razy na dobę w 24-tygodniowym głównym okresie leczenia otwartego.

W punkcie początkowym średni (SD) wiek pacjentów wyniósł 42,1 (15,9) roku (zakres: 18–81) i 43% stanowiły kobiety. Średnie (SD) stężenie hemoglobiny wyniosło 8,2 (1,1) g/dl. Siedemdziesiąt procent pacjentów otrzymało co najmniej jedną transfuzję w okresie 6 miesięcy poprzedzających leczenie. Wśród tych pacjentów średnia (SD) liczba transfuzji wyniosła 3,1 (2,1). Średnia (SD) aktywność LDH wyniosła 1 698,8 (683,3) U/l, a średnia (SD) bezwzględna liczba retikulocytów wyniosła 154,3 (63,7) $10^9/l$. Średni (SD) całkowity rozmiar klonu PNH w populacji krwinek czerwonych (typu II + III) wyniósł 42,7% (21,2%). Żaden pacjent nie przerwał leczenia w głównym okresie badania.

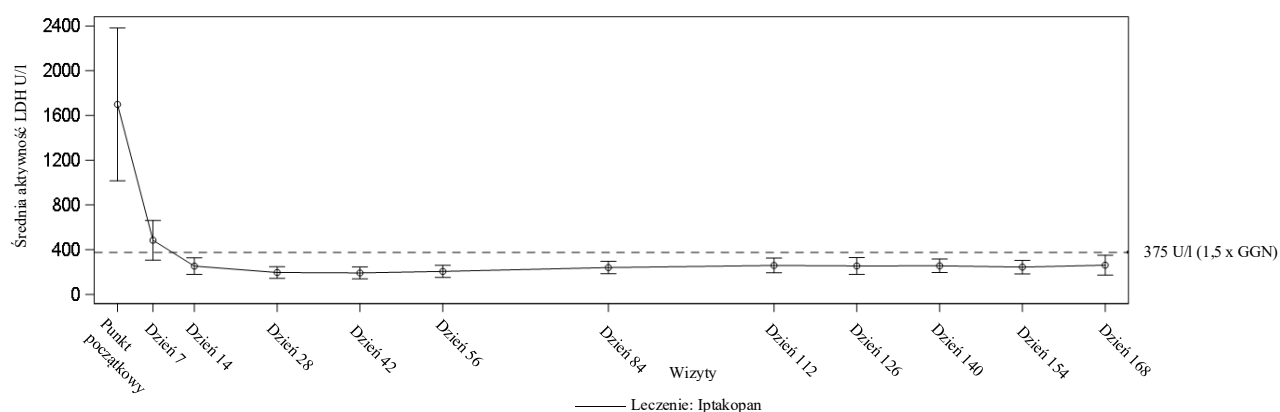
Skuteczność oceniano na podstawie pierwszorzędowego punktu końcowego, czyli wpływu leczenia iptakopaniem na odsetek pacjentów, którzy uzyskali poprawę stężenia hemoglobiny (utrzymujące się zwiększenie stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl względem wartości początkowych, bez konieczności transfuzji krwinek czerwonych, po 24 tygodniach).

Szczegółowe wyniki skuteczności podano w Tabeli 3, a zmiany średniej aktywności LDH podczas 24-tygodniowego głównego okresu leczenia przedstawiono na Rycinie 2.

Tabela 3 Wyniki skuteczności 24-tygodniowego głównego okresu leczenia w badaniu APPOINT-PNH

Punkty końcowe	Iptakopan (N=40) 95% CI
Pierwszorzędowy punkt końcowy	
Liczba pacjentów, którzy uzyskali poprawę stężenia hemoglobiny (utrzymujące się zwiększenie stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl względem wartości początkowych ^a przy braku transfuzji) Odsetek odpowiedzi ^c (%)	31/33 ^b 92,2 (82,5; 100,0) ^d
Drugorzędowe punkty końcowe	
Liczba pacjentów, którzy uzyskali utrzymujące się stężenie hemoglobiny na poziomie ≥ 12 g/dl ^a przy braku transfuzji Wskaźnik odpowiedzi ^c (%)	19/33 ^b 62,8 (47,5; 77,5)
Liczba pacjentów, którzy uniknęli transfuzji ^{e,f} Częstość uniknięcia transfuzji ^c (%)	40/40 ^b 97,6 (92,5; 100,0)
Zmiana stężenia hemoglobiny od wartości początkowych (g/dl) (skorygowana średnia ^g)	+4,3 (3,9; 4,7)
Kliniczny przełom hemolityczny ^{i,j} , % (n/N) Roczny wskaźnik klinicznych przełomów hemolitycznych	0/40 0,0 (0,0; 0,2)
Zmiana bezwzględnej liczby retikulocytów od wartości początkowych ($10^9/l$) (skorygowana średnia ^h)	-82,5 (-89,3; -75,6)
Procentowa zmiana aktywności LDH od wartości początkowych (skorygowana średnia ^h)	-83,6 (-84,9; -82,1)
Odsetek pacjentów ze zdarzeniami MAVE ^j	0,0
^{a,e,j} Oceniane pomiędzy dniem 126 a 168 ^(a) , 14 a 168 ^(e) , 1 a 168 ^(j) . ^b Na podstawie danych zaobserwowanych u pacjentów, u których możliwe było przeprowadzenie oceny. (U 7 pacjentów z częściowym brakiem centralnych danych dotyczących stężenia hemoglobiny pomiędzy dniem 126 a dniem 168 nie można było jednoznacznie określić odpowiedzi hematologicznej. Odpowiedź hematologiczną ustalono w oparciu o wielokrotne imputacje. Ci pacjenci nie zakończyli leczenia). ^c Wskaźnik odpowiedzi odpowiada odsetkowi oszacowanemu na podstawie modelu. ^d Wartość progowa dla wykazania korzyści wyniosła 15%, co odpowiada odsetkowi, jakiego należałoby oczekiwać w przypadku leczenia przeciwciałem anti-C5. ^f Unikanie transfuzji definiuje się jako brak podania transfuzji koncentratu krwinek czerwonych pomiędzy dniem 14 a 168 lub spełnianie kryteriów transfuzji pomiędzy dniem 14 a 168. ^{g,h} Skorygowana średnia oceniana pomiędzy dniem 126 a 168, wartości z okresu 30 dni po transfuzji zostały wykluczone ^(g) /włączone ^(h) do analizy. ⁱ Kliniczny przełom hemolityczny definiuje się jako spełnianie kryteriów klinicznych (zmniejszenie stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl względem ostatniej oceny lub w ciągu 15 dni, bądź przedmiotowe lub podmiotowe objawy dużej hemoglobinurii, bolesnego przełomu, zaburzeń połykania lub wszelkie inne klinicznie istotne przedmiotowe lub podmiotowe objawy związane z PNH) i kryteriów laboratoryjnych (LDH $>1,5 \times$ GGN i zwiększenie aktywności LDH względem 2 ostatnich pomiarów).	

Rycina 2 Średnia aktywność LDH (U/l) podczas 24-tygodniowego głównego okresu leczenia w badaniu APPOINT-PNH



Przedłużenie leczenia

Wszystkich 40 pacjentów z badania APPOINT-PNH przystąpiło do 24-tygodniowego przedłużonego okresu leczenia, podczas którego wszyscy pacjenci kontynuowali leczenie iptakopanem, co dało łączny czas ekspozycji wynoszący do 48 tygodni. Wyniki skuteczności w 48. tygodniu były zgodne z wynikami w 24. tygodniu, co świadczy o utrzymującej się skuteczności leczenia iptakopanem.

Glomerulopatia C3

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iptakopanu w leczeniu C3G oceniano łącznie u 101 pacjentów z C3G w jednym kluczowym badaniu III fazy (APPEAR-C3G, u pacjentów z własną nerką, N=74) i dwóch uzupełniających badaniach otwartych (badanie X2202 u pacjentów z własną nerką (N=16) i pacjentów z nawracającą C3G (N=11) oraz badanie przedłużone).

APPEAR-C3G

Do APPEAR-C3G, wieloośrodkowego, randomizowanego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, włączono 74 dorosłych pacjentów z C3G potwierdzoną w biopsji, ze stosunkiem białka do kreatyniny w moczu, UPCR ≥ 1 g/g i eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Pacjenci zostali losowo przydzieleni (w stosunku 1:1) do leczenia iptakopanem podawanym w dawce 200 mg doustnie dwa razy na dobę (N=38) lub placebo (N=36) przez 6 miesięcy, po których następował 6-miesięczny okres leczenia otwartego, w którym pacjenci otrzymywali iptakopan w dawce 200 mg doustnie dwa razy na dobę. Wszystkich 74 pacjentów ukończyło okres leczenia metodą podwójnie ślepej próby, a 73 pacjentów ukończyło okres otwartego leczenia iptakopanem.

Pacjenci przyjmowali stałą, maksymalnie tolerowaną dawkę inhibitora układu renina-angiotensyna (RAS). Randomizację poddano stratyfikacji uwzględniającej otrzymywanie lub brak jednocześnie terapii immunosupresyjnej (tj. kortykosteroidu i (lub) mykofenolanu mofetylu/sodu [MMF/MPS]). Wymagano, by wszystkie te terapie (tj. inhibitory RAS, kortykosteroidy i MMF/MPS) były stosowane w stałych dawkach przez 90 dni przed randomizacją i przez cały czas trwania badania.

W punkcie początkowym badania średni (odchylenie standardowe [SD]) wiek pacjentów wyniósł 26,1 (10,4) roku (zakres: 18–52) i 29,8 (10,8) roku (zakres: 18–60) odpowiednio w grupie leczonej iptakopanem i w grupie otrzymującej placebo. W chwili rozpoznania C3G 40% (iptakopan) i 17% (placebo) pacjentów stanowiły osoby w wieku <18 lat. Kobiety stanowiły 29% (iptakopan) i 44% (placebo) pacjentów. Średnia geometryczna UPCR wyniosła 3,33 g/g i 2,58 g/g odpowiednio w grupie leczonej iptakopanem i w grupie otrzymującej placebo. Średni modelowany historyczny spadek eGFR przed randomizacją wynosił –10,75 w porównaniu z –7,64 ml/min/1,73 m² na rok odpowiednio w ramieniu iptakopan i placebo. Średni (SD) eGFR wyniósł 89,3 (35,2) ml/min/1,73 m² i 99,2 (26,9) ml/min/1,73 m² odpowiednio w grupie otrzymującej iptakopan i w grupie placebo. Podtypami choroby były kłębuszkowe zapalenie nerek C3 (C3GN) u 68% (iptakopan) i u 89% (placebo) pacjentów oraz choroba gęstych złogów (ang. *dense deposit disease*, DDD) u 23,7%

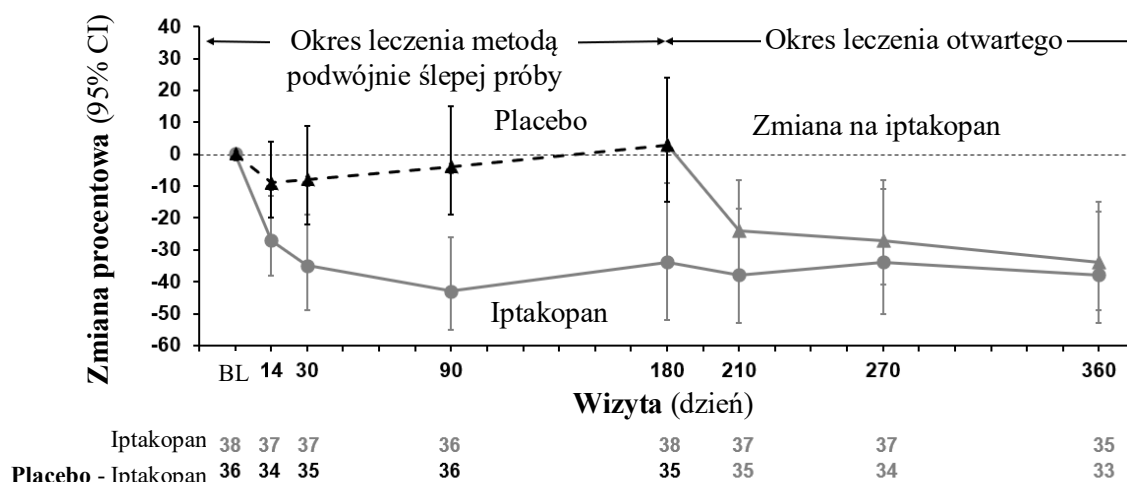
(iptakopan) i 2,8% (placebo) pacjentów. Stałą dawkę leku immunosupresyjnego z kortykosteroidem i (lub) MMF/MPS przyjmowało 42% (iptakopan) i 47% (placebo) pacjentów.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności było procentowe zmniejszenie wartości UPCR w dobowej zbiórce moczu w porównaniu ze stanem wyjściowym po 6 miesiącach leczenia.

Iptakopan wykazał przewagę nad placebo, przy statystycznie istotnym zmniejszeniu UPCR o 35,1% (95% CI: 13,8%; 51,1%, wartość p w teście jednostronnym $p=0,0014$) w dobowej zbiórce moczu względem wartości początkowych w porównaniu z placebo po 6 miesiącach leczenia ($-30,2\%$ i $+7,6\%$ odpowiednio dla iptakopanu i placebo). Wpływ iptakopanu na UPCR w dobowej zbiórce moczu utrzymywał się do 12 miesięcy ($-40,0\%$ względem wartości początkowych). U pacjentów, którzy zmienili leczenie z placebo na iptakopan w 6-miesięcznym okresie leczenia otwartego wystąpiło 31,0% zmniejszenie UPCR w dobowej zbiórce moczu od miesiąca 6. do miesiąca 12. Trajektorie UPCR w pierwszej porannej mikcji (ang. *first morning void*, FMV) opisano na Rycinie 3.

W analizie *post hoc* stwierdzono, że iptakopan zmniejszył odsetek pacjentów z białkomoczem (definiowanym jako $UPCR \geq 3$ g/g) z 55,3% w punkcie początkowym do 31,6% i 36,8% odpowiednio po 6 i 12 miesiącach. Odsetek pacjentów z białkomoczem losowo przydzielonych do grupy placebo zwiększył się z 30,6% w punkcie początkowym badania do 41,7% po 6 miesiącach. Po zmianie leczenia na iptakopan zmniejszył się do 27,8% po 12 miesiącach.

Rycina 3 Średnia geometryczna procentowej zmiany UPCR w pierwszym porannym oddaniu moczu do 12. miesiąca badania względem wartości początkowej (APPEAR-C3G)



Leczenie iptakopanem przez 6 miesięcy spowodowało liczbową poprawę eGFR o 2,2 ml/min/1,73 m² (95% CI: $-2,7$; 7,1, wartość p w teście jednostronnym $p=0,3241$) względem wartości początkowych w porównaniu z placebo (1,3 i $-0,9$ ml/min/1,73 m² odpowiednio dla iptakopanu i placebo). Wartość eGFR pozostała stabilna w 12-miesięcznym okresie trwania badania w grupie terapeutycznej leczonej iptakopanem ($+0,4$ ml/min/1,73 m² względem wartości początkowych).

Leczenie iptakopanem przez 6 miesięcy spowodowało średnią różnicę w odkładaniu się C3 w kłębuszkach nerkowych wynoszącą $-1,9$ (95% CI: $-3,3$; $-0,5$, nominalna wartość p w teście jednostronnym $p=0,0053$) względem wartości początkowej w porównaniu z placebo. Zmiana w stosunku do wartości początkowej w przypadku iptakopanu wynosiła $-0,78$ (95% CI: $-1,81$; 0,25) w porównaniu ze zwiększeniem o 1,09 (95% CI: 0,11; 2,08) w grupie otrzymującej placebo.

X2202 i badanie przedłużone

Skuteczność iptakopanu u dorosłych z C3G potwierdziło otwarte badanie II fazy X2202 z udziałem pacjentów z C3G we własnej nerce (N=16) i pacjentów z nawrotem C3G po przeszczepieniu nerki (N=11) trwającym 3 miesiące.

Rozpoznanie nawracającej C3G wymagało histologicznej oceny intensywności barwienia C3 w kłębuszkach nerkowych w ostatniej biopsji przeszczepionej nerki. Średni wiek wyjściowy wynosił 35 lat (zakres 18–70), średnia geometryczna UPCr wynosiła 0,32 g/g, średnia (SD) eGFR wynosiła 52,2 (17,29) ml/min/1,73 m², a mediana wyniku złogów C3 wynosiła 3 w skali 0–12 na początku badania. Wszyscy pacjenci otrzymywali MMF/MPS i (lub) kortykosteroidy oprócz inhibitorów kalcyneuryny.

U pacjentów z własną nerką iptakopan spowodował statystycznie istotne zmniejszenie UPCr w dobowej zbiorce moczu o 45% (–162,6 g/mol) ($p=0,0003$) po 3 miesiącach. U pacjentów z nawrotem C3G iptakopan spowodował istotne zmniejszenie wyniku histologicznego badania złogów C3 o 2,50 ($p=0,0313$) po 3 miesiącach.

Większość pacjentów z tego badania ($n=26$) zostało włączonych do przedłużonego badania, by otrzymywać iptakopan w dawce 200 mg dwa razy na dobę maksymalnie przez 39 miesięcy. Średnie wartości UPCr i eGFR pozostały stabilne przez cały czas trwania badania u 16 pacjentów z C3G we własnej nerce. Spośród 10 pacjentów z nawracającą C3G po transplantacji, 2 pacjentów zrezygnowało z badania z powodu pogorszenia czynności nerek. U pozostałych 8 uczestników eGFR i UPCr pozostały zasadniczo stałe do końca okresu obserwacji (do 48 miesięcy).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego FABHALTA w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z PNH i C3G (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym iptakopan osiągał stężenie maksymalne w osoczu po około 2 godzinach od przyjęcia dawki. W zalecanym schemacie dawkowania wynoszącym 200 mg dwa razy na dobę stan stacjonarny osiągany jest po około 5 dniach przy nieznacznej kumulacji leku (1,4-krotność). U zdrowych ochotników $C_{max,ss}$ w stanie stacjonarnym (średnia geometryczna (%CV)) wyniosło 4 020 ng/ml (23,8%), a $AUC_{tau,ss}$ wyniosło 25 400 ng*h/ml (15,2%). Międzyosobnicza i wewnątrzosobnicza zmienność farmakokinetyki iptakopanu jest niewielka do umiarkowanej.

Wyniki badania wpływu pokarmu po spożyciu wysokotłuszczowego, wysokokalorycznego posiłku przez zdrowych ochotników wykazały, że pokarm nie miał wpływu na C_{max} i pole pod krzywą (AUC) iptakopanu. Dlatego iptakopan może być przyjmowany z pokarmem lub bez pokarmu.

Dystrybucja

Iptakopan wykazywał zależne od stężenia wiązanie z białkami osocza z powodu wiązania z docelowym czynnikiem B w krążeniu ogólnoustrojowym. Iptakopan wiązał się z białkami w 75 do 93% w warunkach *in vitro*, gdy lek występował w klinicznie istotnych stężeniach w osoczu. Po podaniu iptakopanu w dawce 200 mg dwa razy na dobę średnia geometryczna pozornej objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym wyniosła około 265 litrów.

Metabolizm

Głównym szlakiem eliminacji iptakopanu są przemiany metaboliczne, przy czym około 50% dawki podlega procesom utleniania. Metabolizm iptakopanu obejmuje N-dealkilację, O-deetylację, utlenianie i odwodomienie, głównie za pośrednictwem CYP2C8 przy małym udziale CYP2D6. Drugorzędnym szlakiem metabolicznym jest bezpośrednia glukuronidacja (przez UGT1A1, UGT1A3 i UGT1A8). W osoczu iptakopan był głównym składnikiem stanowiąc 83% $AUC_{0-48 h}$. Jedynymi metabolitami wykrytymi w osoczu były dwa acyloglukuronidy i były one mało istotne stanowiąc 8% i 5% $AUC_{0-48 h}$. Metabolity iptakopanu uznaje się za farmakologicznie nieaktywne.

Eliminacja

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników po doustnym podaniu pojedynczej dawki 100 mg iptakopanu znakowanego [^{14}C] średnie całkowite wydalanie radioaktywności (iptakopan i metabolity) wyniosło 71,5% w kale i 24,8% w moczu. W szczególności 17,9% dawki było wydane w postaci macierzystego iptakopanu z moczem, a 16,8% - z kałem. Pozorny klirens (CL/F) po podaniu 200 mg iptakopanu podawanego dwa razy na dobę w stanie stacjonarnym wynosi 7 960 ml/h. Okres półtrwania ($t_{1/2}$) iptakopanu w stanie stacjonarnym wynosi około 25 godzin po podaniu iptakopanu w dawce 200 mg dwa razy na dobę.

Liniiowość lub nieliniowość

Po podaniu dawek mieszczących się w zakresie pomiędzy 25 a 100 mg dwa razy na dobę, farmakokinetyka iptakopanu była mniej niż proporcjonalna do dawki. W przypadku dawek z przedziału pomiędzy 100 mg a 200 mg farmakokinetyka była w przybliżeniu proporcjonalna do dawki. Nieliniowość przypisywano głównie wysycalnemu wiązaniu iptakopanu z jego celem, czyli czynnikiem B w osoczu.

Interakcje z lekami

Przeprowadzono specjalne badanie interakcji, w którym iptakopan był podawany jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zdrowym ochotnikom i nie wykazywał żadnych klinicznie istotnych interakcji:

Iptakopan jako substrat

Inhibitory CYP2C8

Gdy iptakopan był podawany jednocześnie z kłopidogrelem (umiarkowany inhibitor CYP2C8), C_{max} i AUC iptakopanu zwiększyły się odpowiednio o 5% i 36%.

Inhibitory OATP1B1/OATP1B3

Gdy iptakopan był podawany jednocześnie z cyklosporyną (silnym inhibitorem OATP1B1/1B3, i PgP, i inhibitorem BCRP), C_{max} i AUC iptakopanu zwiększyły się odpowiednio o 41% i 50%.

Iptakopan jako inhibitor

Substraty PgP

W obecności iptakopanu C_{max} digoksyny (substratu PgP) zwiększyło się o 8%, natomiast jej AUC pozostało niezmienione.

Substraty OATP

W obecności iptakopanu C_{max} i AUC rozuwastatyny (substratu OATP) pozostały niezmienione.

Szczególne grupy pacjentów

Przeprowadzono analizę farmakokinetyki populacyjnej (ang. *pharmacokinetic*, PK) obejmującą dane pochodzące od 234 pacjentów. Wiek (18 do 84 lat), masa ciała, eGFR, rasa i płeć nie miały istotnego wpływu na PK iptakopanu. Badania z udziałem pacjentów rasy żółtej wykazały, że PK iptakopanu była podobna, jak u osób rasy białej.

Zaburzenia czynności nerek

Wpływ zaburzeń czynności nerek na klirens iptakopanu oceniano w analizie farmakokinetyki populacyjnej. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie iptakopanu pomiędzy pacjentami z prawidłową czynnością nerek a pacjentami z łagodnymi (eGFR pomiędzy 60 a 90 ml/min) lub umiarkowanymi (eGFR pomiędzy 30 a 60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek i nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 4.2). Badania nie obejmowały pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów dializowanych.

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie badania przeprowadzonego z udziałem pacjentów z łagodnymi (klasy A w skali Child-Pugh, n=8), umiarkowanymi (klasy B w skali Child-Pugh, n=8) lub ciężkimi (klasy C w skali Child-Pugh, n=6) zaburzeniami czynności wątroby, obserwowano znikomy wpływ tych zaburzeń na AUC iptakopanu w porównaniu z osobami o prawidłowej czynności wątroby. C_{max} niezwiązanego iptakopanu zwiększyło się 1,4-, 1,7- i 2,1-krotnie, a AUC_{inf} niezwiązanego iptakopanu zwiększyło się 1,5-, 1,6- i 3,7-krotnie u pacjentów odpowiednio z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach płodności zwierząt z doustnym podawaniem leku iptakopan nie wpływał na płodność samców szczura aż do największej badanej dawki (750 mg/kg mc./dobę), co odpowiada 6-krotności MRHD w oparciu o AUC. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym obserwowano odwracalne działania na układ rozrodczy samców (zwyrodnienie kanalików jąder i hipospermatogeneza) po doustnym podaniu leku szczurom i psom w dawkach stanowiących >3-krotność MRHD w oparciu o AUC, bez widocznego wpływu na liczbę, morfologię lub ruchliwość plemników ani na płodność.

W badaniu płodności samic i wczesnego rozwoju zarodka u szczurów obserwacje związane z iptakopanem ograniczały się do zwiększonej liczby poronień przed- i poimplantacyjnych, a w konsekwencji zmniejszonej liczby żywych zarodków tylko po podaniu największej dawki wynoszącej 1 000 mg/kg mc./dobę doustnie, co odpowiada ~5-krotności MRHD w oparciu o całkowite AUC. Dawka 300 mg/kg mc./dobę stanowi poziom narażenia niewywołujący dających się zaobserwować działań niepożądanych (ang. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) co odpowiada ~2-krotności MRHD w oparciu o AUC.

Badania reprodukcji zwierząt przeprowadzone na szczurach i królikach wykazały, że doustne podawanie iptakopanu w okresie organogenezy nie wywołało niepożądanych działań toksycznych na zarodek lub płód, w tym po podaniu największych dawek odpowiadających 5-krotności (u szczurów) i 8-krotności (u królików) MRHD po podaniu dawki 200 mg dwa razy na dobę w oparciu o AUC.

W badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego u szczurów, w którym iptakopan podawano doustnie samicom w okresie ciąży, porodu i laktacji (od 6. dnia ciąży do 21. dnia laktacji), nie stwierdzono działań niepożądanych na ciężarne samice lub ich potomstwo aż do największej badanej dawki wynoszącej 1 000 mg/kg mc./dobę (szacunkowo 5-krotność MRHD w oparciu o AUC).

Toksyczność po podaniu dawek wielokrotnych

W badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym jeden samiec psa, który otrzymał dawkę z najwyższego poziomu (margines do ekspozycji klinicznej zbliżony do 20-krotności) został uśmiercony 103 dni po zakończeniu podawania iptakopanu z powodu nieodwracalnej ciężkiej niedokrwistości nieregeneratywnej w przebiegu zwłóknienia szpiku kostnego. W fazie leczenia odnotowano wyniki badań hematologicznych wskazujące na zapalenie i dyzerytropoezę. Nie zidentyfikowano mechanizmu powstawania wspomnianych zjawisk i nie można wykluczyć ich związku z leczeniem.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

Iptakopan nie miał działania genotoksycznego ani mutagennego w serii testów przeprowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo*.

Badania nad rakotwórczym działaniem iptakopanu u myszy i szczurów z podawaniem leku drogą doustną nie ujawniły rakotwórczego potencjału iptakopanu. Największa dawka iptakopanu zbadana u myszy (1 000 mg/kg mc./dobę) i szczurów (750 mg/kg mc./dobę) stanowiła odpowiednio około 4- i 12-krotność MRHD w oparciu o AUC.

Fototoksyczność

Wyniki badań fototoksyczności prowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo* były niejednoznaczne. W badaniu fototoksyczności w warunkach *in vivo* z zastosowaniem iptakopanu w dawkach pomiędzy 100 a 1000 mg/kg mc. (co odpowiada 38-krotności całkowitego C_{max} u ludzi po podaniu MRHD) u niektórych myszy po napromienianiu wystąpił przejściowy, minimalny rumień, strupy i suchość o wzorcu niewykazującym zależności pomiędzy dawką a odpowiedzią oraz niewielkie zwiększenie masy uszu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Tusz do nadruku

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Roztwór amoniaku, stężony (E 527)

Potasu wodorotlenek (E 525)

Glikol propylenowy (E 1520)

Szelak (E 904)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy FABHALTA jest dostępny w blistrach z PVC/PE/PVDC pokrytych warstwą folii aluminiowej.

Opakowania zawierające 28 lub 56 kapsułek twardych.

Opakowania zbiorcze zawierające 168 (3 opakowania po 56) kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1802/001-003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

17 maja 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Słowenia

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego FABHALTA w każdym kraju członkowskim podmiot odpowiedzialny (ang. *Marketing Authorisation Holder*, MAH) musi uzgodnić treść i format programu edukacyjnego, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji i inne aspekty programu z właściwym krajowym organem rejestracyjnym (ang. *National Competent Authority*, NCA).

Program edukacyjny ma na celu przekazanie osobom z fachowego personelu medycznego (ang. *healthcare professionals*, HCPs) oraz pacjentom/opiekunom informacje edukacyjne z następujących obszarów zainteresowania dotyczących bezpieczeństwa:

- Zakażenia spowodowane przez bakterie otoczkowe
- Ciężka hemoliza po odstawieniu iptakopanu u pacjentów z PNH

Podmiot odpowiedzialny zapewni, by w każdym kraju członkowskim, w którym produkt leczniczy FABHALTA jest dostępny w obrocie, wszyscy pracownicy należący do fachowego personelu medycznego oraz pacjenci/opiekunowie, którzy będą przepisywać lub stosować produkt leczniczy FABHALTA mieli dostęp do/otrzymali następujący pakiet edukacyjny:

- Materiały edukacyjne dla lekarzy
- Pakiet informacyjny dla pacjenta

Materiały edukacyjne dla lekarzy:

- Charakterystyka Produktu Leczniczego
- Przewodnik dla fachowego personelu medycznego

- **Przewodnik dla fachowego personelu medycznego będzie zawierał podane niżej kluczowe informacje:**

- Produkt leczniczy FABHALTA może zwiększać ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń bakteriami otoczkowymi, w tym *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*.
- Należy upewnić się, że pacjenci zostali zaszczepieni przeciwko *N. meningitidis* i *S. pneumoniae* przed rozpoczęciem leczenia i (lub) otrzymują profilaktykę antybiotykową do 2 tygodni po szczepieniu.
- Należy zalecić szczepienie przeciwko *H. influenzae* pacjentom, którzy mają dostęp do tej szczepionki.
- Należy upewnić się, że produkt leczniczy FABHALTA będzie wydany wyłącznie po pisemnym potwierdzeniu, że pacjent otrzymał szczepienie przeciwko *N. meningitidis* i *S. pneumoniae*, zgodnie z obecnie obowiązującymi krajowymi wytycznymi w zakresie szczepień i (lub) otrzymuje profilaktykę antybiotykową.
- Należy zapewnić, by osoby przepisujące produkt leczniczy FABHALTA lub farmaceuci otrzymywali coroczne przypomnienia o obowiązkowym powtórzeniu szczepień zgodnie z obecnie obowiązującymi krajowymi wytycznymi w zakresie szczepień (w tym szczepień przeciwko *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* i, w razie dostępności, *H. influenzae*)
- Należy kontrolować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów posocznicy, zapalenia opon mózgowych lub zapalenia płuc, takich jak: gorączka z dreszczami lub bez dreszczy, ból głowy i gorączka, gorączka i wysypka, gorączka z bólem w klatce piersiowej i kaszlem, gorączka z dusznościami/ przyspieszonym oddechem, gorączka z szybką akcją serca, ból głowy z nudnościami lub wymiotami, ból głowy ze sztywnością karku lub sztywnością pleców, splątanie, bóle ciała z objawami grypopodobnymi, wilgotna skóra, wrażliwość oczu na światło. W przypadku podejrzenia zakażenia bakteryjnego, należy natychmiast rozpocząć antybiotykoterapię.
- U pacjentów z PNH odstawienie produktu leczniczego FABHALTA może zwiększyć ryzyko wystąpienia ciężkiej hemolizy, dlatego ważne jest poinformowanie pacjenta o dużym znaczeniu przestrzegania harmonogramu przyjmowania leku, a także bardzo dokładna kontrola pacjenta pod kątem objawów hemolizy po zakończeniu leczenia. Jeśli zakończenie leczenia produktem

leczniczym FABHALTA jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia. Jeśli po zakończeniu leczenia produktem leczniczym FABHALTA wystąpi hemoliza, należy rozważyć wznowienie leczenia produktem leczniczym FABHALTA. Możliwe przedmiotowe i podmiotowe objawy, na które należy zwrócić uwagę to: zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) wraz z nagłym zmniejszeniem stężenia hemoglobiny lub rozmiaru klonu PNH, uczucie zmęczenia, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, zaburzenia połykania, zaburzenia erekcji lub poważne naczyniowe zdarzenia niepożądane, w tym zakrzepica.

- Szczegółowe dane dotyczące PASS u pacjentów z PNH i sposobu rejestrowania pacjentów, jeśli dotyczy.

Pakiet informacyjny dla pacjenta:

- Ulotka dla pacjenta
- Przewodnik dla pacjenta/opiekuna
- Karta bezpieczeństwa pacjenta

• **Przewodnik dla pacjenta/opiekuna będzie zawierał podane niżej kluczowe informacje:**

- Leczenie lekiem FABHALTA może zwiększać ryzyko ciężkich zakażeń.
- Lekarze poinformują pacjenta o tym, które szczepienia są wymagane przed rozpoczęciem leczenia i (lub) o konieczności zastosowania profilaktyki antybiotykowej.
- Przedmiotowe i podmiotowe objawy ciężkiego zakażenia to: gorączka z dreszczami lub bez dreszczy, ból głowy i gorączka, gorączka i wysypka, gorączka z bólem w klatce piersiowej i kaszlem, gorączka z dusznościami/przyspieszonym oddechem, gorączka z szybką akcją serca, ból głowy z nudnościami lub wymiotami, ból głowy ze sztywnością karku lub sztywnością pleców, splątanie, bóle ciała z objawami grypopodobnymi, wilgotna skóra, wrażliwość oczu na światło.
- Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia któregośkolwiek z powyższych objawów przedmiotowych i podmiotowych i zgłosić się po natychmiastową pomoc medyczną do najbliższej placówki medycznej.
- Jeśli u pacjenta występuje PNH, zakończenie leczenia lekiem FABHALTA może zwiększyć ryzyko ciężkiego rozpadu krwinek czerwonych (hemolizy). Ważne jest, by pacjent stosował się do wyznaczonego harmonogramu leczenia. Możliwe objawy przedmiotowe i podmiotowe, na które należy zwrócić uwagę to: uczucie zmęczenia, obecność krwi w moczu, ból brzucha, duszność, trudności z przełykaniem, zaburzenia erekcji lub poważne naczyniowe zdarzenia niepożądane, w tym zakrzepica.
- Należy porozmawiać z lekarzem przed odstawieniem leku FABHALTA.
- W przypadku pominięcia dawki, należy jak najszybciej przyjąć dawkę leku, nawet, jeśli do kolejnej dawki pozostało niewiele czasu.
- Pacjent otrzyma kartę bezpieczeństwa pacjenta, którą trzeba nosić przy sobie; należy także informować każdą osobę z fachowego personelu medycznego prowadzącą leczenie pacjenta o tym, że pacjent jest leczony lekiem FABHALTA.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek działania niepożądane, w tym zakażenia lub ciężka hemoliza, ważne jest, by natychmiast je zgłaszać.
- Pacjent otrzyma informację o rejestracji w badaniu PASS, jeśli u pacjenta występuje PNH.

- **Karta bezpieczeństwa pacjenta:**
 - Informacja, że pacjent przyjmuje lek FABHALTA.
 - Przedmiotowe i podmiotowe objawy ciężkiego zakażenia bakteriami otoczkowymi i ostrzeżenie, aby natychmiast zgłosić się do lekarza w celu rozpoczęcia leczenia antybiotykami, jeśli istnieje podejrzenie zakażenia bakteryjnego.
 - Dane kontaktowe, pod którymi osoba z fachowego personelu medycznego może uzyskać dalsze informacje.

- **System kontrolowanego dostępu:**
 - Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym kraju członkowskim, w którym produkt leczniczy FABHALTA znajduje się w obrocie, funkcjonuje system mający na celu kontrolowanie dostępu do leku poza rutynowymi środkami minimalizacji ryzyka. Przed wydaniem produktu należy spełnić następujący wymóg:
 - Złożenie pisemnego potwierdzenia, że pacjent został zaszczepiony przeciwko zakażeniom *N. meningitidis* i *S. pneumoniae* i (lub) otrzymuje profilaktycznie antybiotyki zgodnie z krajowymi wytycznymi.

- **Coroczne przypomnienie o obowiązkowych szczepieniach przypominających:**
 - Podmiot odpowiedzialny prześle lekarzom lub farmaceutom, którzy przepisują/wydają produkt leczniczy FABHALTA coroczne przypomnienie o sprawdzeniu przez lekarza/farmaceutę konieczności ponownego szczepienia (szczepionka przypominająca) przeciwko zakażeniom *N. Meningitidis* i *S. pneumoniae* u pacjentów otrzymujących leczenie produktem leczniczym FABHALTA, zgodnie z obecnie obowiązującymi krajowymi wytycznymi w zakresie szczepień.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE 28 KAPSULEK TWARDYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FABHALTA 200 mg kapsułki, twarde
iptakopan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera iptakopanu chlorowodorek jednowodny w ilości odpowiadającej 200 mg
iptakopanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka, twarda

28 kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1802/001 28 kapsułek, twardych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

FABHALTA 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
POŚREDNIE PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE 28 KAPSULEK TWARDYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FABHALTA 200 mg kapsułki, twarde
iptakopan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera iptakopanu chlorowodorek jednowodny w ilości odpowiadającej 200 mg iptakopanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka, twarda

14 kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

„Kod QR zostanie dołączony”
www.fabhalta.eu
Zeskanuj kod

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1802/001 28 kapsułek, twardych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

FABHALTA 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE 56 KAPSULEK TWARDYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FABHALTA 200 mg kapsułki, twarde
iptakopan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera iptakopanu chlorowodorek jednowodny w ilości odpowiadającej 200 mg iptakopanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka, twarda

56 kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

„Kod QR zostanie dołączony”
www.fabhalta.eu
Zeskanuj kod

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1802/002 56 kapsułek, twardych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

FABHALTA 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO
(ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

FABHALTA 200 mg kapsułki, twarde
iptakopan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera iptakopanu chlorowodorek jednowodny w ilości odpowiadającej 200 mg
iptakopanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułka, twarda

Opakowanie zbiorcze: 168 (3 x 56) kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1802/003 168 (3 x 56) kapsułek, twardych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

FABHALTA 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**POŚREDNIE PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

FABHALTA 200 mg kapsułki, twarde
iptakopan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera iptakopanu chlorowodorek jednowodny w ilości odpowiadającej 200 mg iptakopanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułka, twarda

56 kapsułek
Część opakowania zbiorczego. Nie może być sprzedawana oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

„Kod QR zostanie dołączony”
www.fabhalta.eu
Zeskanuj kod

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1802/003 168 (3 x 56) kapsułek, twardych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

FABHALTA 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FABHALTA 200 mg kapsułki
iptakopan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

FABHALTA 200 mg kapsulki, twarde iptakopan

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek FABHALTA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku FABHALTA
3. Jak przyjmować lek FABHALTA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek FABHALTA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek FABHALTA i w jakim celu się go stosuje

Lek FABHALTA zawiera substancję czynną iptakopan, która należy do grupy leków zwanych inhibitorami układu dopełniacza.

Lek FABHALTA jest stosowany:

- jako pojedynczy lek u dorosłych w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii (ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH), choroby, w której układ immunologiczny (naturalny układ obronny organizmu) atakuje i uszkadza czerwone krwinki. Lek FABHALTA jest stosowany u dorosłych pacjentów, u których występuje niedokrwistość (mała liczba czerwonych krwinek) z powodu rozpadu czerwonych krwinek.
- u dorosłych w leczeniu pacjentów chorujących na chorobę zwaną glomerulopatią C3 (C3G)
 - razem z inhibitorem układu renina-angiotensyna (inhibitorem RAS) lub
 - jako pojedynczy lek, jeśli inhibitor RAS jest nieskuteczny lub nie może być stosowany.

Substancja czynna leku FABHALTA, iptakopan, działa na białko zwane czynnikiem B, które wchodzi w skład jednej z części układu immunologicznego zwanej „układem dopełniacza”.

U pacjentów z PNH układ dopełniacza wykazuje nadmierną aktywność powodując zniszczenie i rozpad krwinek czerwonych, co może prowadzić do niedokrwistości, zmęczenia, trudności w funkcjonowaniu, bólu, bólu brzucha, ciemnego zabarwienia moczu, duszności, trudności w przełykaniu, impotencji i zakrzepów krwi. Przyłączając się do białka czynnika B i blokując je, iptakopan może zatrzymać atakowanie krwinek czerwonych przez układ dopełniacza. Wykazano, że ten lek zwiększa liczbę czerwonych krwinek i w ten sposób może złagodzić objawy niedokrwistości.

U pacjentów z C3G układ dopełniacza jest nadmiernie aktywny, co prowadzi do odkładania złogów C3 w kłębuszkach nerkowych (będących częścią nerek) i wywołuje zapalenie lub zwłóknienie (bliznowacenie i pogrubienie tkanek). W rezultacie pacjenci z C3G często mają wysokie stężenie białka w moczu (białkomocz) lub postępujące z czasem pogorszenie czynności nerek. Przyłączając się do białka czynnika B iptakopan może zmniejszyć odkładanie się C3 w nerkach. Wykazano, że ten lek zmniejsza stężenie białka w moczu i pogarszanie się czynności nerek.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku FABHALTA

Kiedy nie przyjmować leku FABHALTA

- jeśli pacjent ma uczulenie na iptakopan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjent nie został zaszczepiony przeciwko *Neisseria meningitidis* i *Streptococcus pneumoniae*, chyba że lekarz zdecyduje o konieczności pilnego leczenia lekiem FABHALTA.
- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie wywołane przez rodzaj bakterii zwanych otoczkowymi, w tym *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* lub *Haemophilus influenzae* typu B, przed rozpoczęciem leczenia lekiem FABHALTA.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Ciężkie zakażenie spowodowane przez bakterie otoczkowe

Lek FABHALTA może zwiększać ryzyko zakażenia spowodowanego przez bakterie otoczkowe, w tym *Neisseria meningitidis* (bakterię powodującą zakażenie meningokokowe, w tym ciężkie zakażenie tkanki wyściełającej mózg i zakażenie krwi) i *Streptococcus pneumoniae* (bakterię powodującą zakażenie pneumokokowe, w tym zakażenie płuc, uszu i krwi).

Należy porozmawiać z lekarzem przed rozpoczęciem przyjmowania leku FABHALTA, aby upewnić się, że pacjent otrzyma szczepienie przeciwko *Neisseria meningitidis* i *Streptococcus pneumoniae*. Pacjent może także otrzymać szczepienie przeciwko *Haemophilus influenzae* typu B, jeśli jest ono dostępne w kraju pacjenta. Nawet w przypadku przyjęcia tych szczepionek w przeszłości konieczne może być ponowne szczepienie przed rozpoczęciem leczenia lekiem FABHALTA.

Wspomniane szczepionki należy przyjąć co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia lekiem FABHALTA. Jeśli nie jest to możliwe, pacjent zostanie możliwie jak najszybciej zaszczepiony po rozpoczęciu leczenia lekiem FABHALTA, a lekarz prowadzący przepisze pacjentowi antybiotyki do stosowania aż do 2 tygodni po szczepieniu w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia.

Należy mieć świadomość, że szczepienie zmniejsza ryzyko ciężkich zakażeń, ale może nie zapobiec wszystkim ciężkim zakażeniom. Pacjent powinien być bardzo dokładnie kontrolowany przez lekarza pod kątem objawów zakażenia.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lekiem FABHALTA u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów ciężkiego zakażenia:

- gorączka z dreszczami lub bez dreszczy
- ból głowy i gorączka
- gorączka i wysypka
- gorączka z bólem w klatce piersiowej i kaszlem
- gorączka z dusznością/szybkim biciem serca
- gorączka z szybką akcją serca
- ból głowy z nudnościami lub wymiotami
- ból głowy ze sztywnością karku lub sztywnością pleców
- splątanie
- bóle ciała z objawami grypopodobnymi
- wilgotna skóra
- wrażliwość oczu na światło

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać leku FABHALTA dzieciom lub młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku FABHALTA w tej grupie wiekowej.

Lek FABHALTA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o lekach dostępnych bez recepty. W szczególności:

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent stosuje pewne leki, ponieważ mogą one uniemożliwić prawidłowe działanie leku FABHALTA:

- pewne leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych - takie jak ryfampicyna

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent stosuje którykolwiek z wymienionych niżej leków, ponieważ lek FABHALTA może uniemożliwić prawidłowe działanie tych leków:

- pewne leki stosowane w leczeniu padaczki - takie jak karbamazepina
- pewne leki stosowane w zapobieganiu odrzuceniu narządu po transplantacji narządu – takie jak cyklosporyna, syrolimus, takrolimus
- pewne leki stosowane w leczeniu migren – takie jak ergotamina
- pewne leki stosowane w leczeniu przewlekłego bólu – takie jak fentanyl
- pewne leki stosowane w celu kontrolowania mimowolnych ruchów lub dźwięków – takie jak pimozyd
- pewne leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca – takie jak chinidyna
- pewne leki stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2 – takie jak repaglinid
- pewne leki stosowane w leczeniu zapalenia wątroby typu C – takie jak dazabuwir
- pewne leki stosowane w leczeniu raka – takie jak paklitaksel

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Należy także poinformować lekarza, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia lekiem FABHALTA. Lekarz omówi z pacjentką potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku FABHALTA podczas ciąży lub karmienia piersią.

Lekarz zdecyduje, czy pacjentka powinna przyjmować lek FABHALTA podczas ciąży dopiero po przeprowadzeniu starannej oceny korzyści względem ryzyka.

Nie wiadomo, czy iptakopan, substancja czynna leku FABHALTA, przenika do mleka ludzkiego i czy może wpływać na noworodka/niemowlę karmione piersią.

Lekarz zdecyduje, czy pacjentka powinna zakończyć karmienie piersią, czy zakończyć leczenie lekiem FABHALTA, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla pacjentki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten lek nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak przyjmować lek FABHALTA

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Nie należy stosować dawki większej niż przepisana.

Zalecana dawka to 200 mg (jedna kapsułka) przyjmowana doustnie dwa razy na dobę (raz rano i raz wieczorem). Kapsułkę leku FABHALTA należy połknąć popijając szklanką wody.

Przyjmowanie leku FABHALTA o tej samej porze każdego dnia pomoże pacjentowi pamiętać o przyjęciu leku.

Ważne jest, by przyjmować lek FABHALTA zgodnie z zaleceniami lekarza. U pacjentów z PNH ważne jest, aby zmniejszyć ryzyko rozpadu krwinek czerwonych z powodu PNH.

Stosowanie leku FABHALTA z jedzeniem

Lek FABHALTA może być przyjmowany z pokarmem lub bez pokarmu.

Zmiana leczenia z innych leków stosowanych w PNH na lek FABHALTA

W przypadku zmiany leczenia z jakiegokolwiek innego leku stosowanego w PNH należy zapytać lekarza kiedy rozpocząć przyjmowanie leku FABHALTA.

Jak długo przyjmować lek FABHALTA

PNH jest chorobą trwającą całe życie i należy oczekiwać, że konieczne będzie stosowanie leku FABHALTA przez długi czas. Lekarz będzie regularnie kontrolował stan pacjenta, aby sprawdzić czy leczenie przynosi pożądane efekty.

W przypadku pytań o to jak długo przyjmować lek FABHALTA należy porozmawiać z lekarzem.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku FABHALTA

Jeśli pacjent przypadkowo przyjął zbyt wiele kapsułek lub jeśli ktoś inny przypadkowo zażył ten lek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku FABHALTA

Jeśli pacjent pominie dawkę lub dawki leku, należy przyjąć jedną dawkę leku FABHALTA zaraz po przypomnieniu sobie o tym (nawet jeśli do kolejnej wyznaczonej dawki pozostało niewiele czasu), a następnie przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Jeśli pacjent z PNH pominie kilka dawek z rzędu, należy skontaktować się z lekarzem, który może zdecydować o kontroli pacjenta pod kątem wszelkich objawów rozpadu czerwonych krwinek (patrz niżej punkt „Przerwanie przyjmowania leku FABHALTA”).

Przerwanie przyjmowania leku FABHALTA

Przerwanie leczenia lekiem FABHALTA może pogorszyć stan pacjenta. Nie należy przerywać przyjmowania leku FABHALTA bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

Jeśli u pacjenta z PNH lekarz zdecyduje o przerwaniu leczenia tym lekiem, pacjent będzie bardzo dokładnie kontrolowany przez co najmniej 2 tygodnie po przerwaniu leczenia pod kątem wszelkich objawów rozpadu krwinek czerwonych. Lekarz może przepisać inny lek stosowany w leczeniu PNH lub wznowić leczenie lekiem FABHALTA.

Objawy lub zaburzenia mogące wystąpić z powodu rozpadu krwinek czerwonych obejmują:

- małe stężenie hemoglobiny we krwi, widoczne w badaniach krwi
- zmęczenie
- obecność krwi w moczu
- ból brzucha
- duszność
- trudności w przełykaniu
- zaburzenia erekcji (impotencja)
- zakrzepy krwi (zakrzepica)

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów po zakończeniu leczenia, należy skontaktować się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Najcięższym działaniem niepożądanym jest ciężkie zakażenie. Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy ciężkiego zakażenia wymienione w punkcie „Ciężkie zakażenie spowodowane przez bakterie otoczkowe” w części 2 tej ulotki, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Działania niepożądane występujące u pacjentów z PNH

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- zakażenie nosa i gardła (zapalenie górnych dróg oddechowych)
- ból głowy
- biegunka

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- uporczywy kaszel lub podrażnienie dróg oddechowych (zapalenie oskrzeli)
- mała liczba płytek krwi (wspomagających krzepnięcie krwi) we krwi (małopłytkowość), co może powodować łatwiejsze krwawienia lub powstawanie siniaków
- zawroty głowy
- ból brzucha
- nudności
- bóle stawów
- zakażenie układu moczowego

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- zakażenie płuc, które może powodować ból w klatce piersiowej, kaszel i gorączkę
- swędząca wysypka (pokrzywka)

Działania niepożądane występujące u pacjentów z C3G

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- zakażenie nosa i gardła (zapalenie górnych dróg oddechowych)

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- zakażenie pneumokokowe, w tym zakażenie płuc (zapalenie płuc) i zakażenie krwi (posocznica)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek FABHALTA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek FABHALTA

- Substancją czynną leku jest iptakopan.
- Pozostałe składniki to:
 - Otoczka kapsułki: żelatyna, żelaza tlenek czerwony (E 172), tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172)
 - Tusz: żelaza tlenek czarny (E 172), roztwór amoniaku, stężony (E 527), potasu wodorotlenek (E 525), glikol propylenowy (E 1520), szelak (E 904)

Jak wygląda lek FABHALTA i co zawiera opakowanie

Bładożółte, nieprzejrzyste kapsułki twarde z napisem „LNP200” na korpusie i „NVR” na wieczku kapsułki, zawierające proszek w kolorze białym lub prawie białym do białofioletowo-różowego. Wielkość kapsułki to około 21 do 22 mm.

Lek FABHALTA jest pakowany w blistry z PVC/PE/PVDC pokryte warstwą folii aluminiowej.

Lek FABHALTA jest dostępny w

- opakowaniach zawierających 28 lub 56 kapsulek twardych oraz w
- opakowaniach zbiorczych zawierających 3 pudełka po 56 kapsulek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Słowenia

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>.