

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

FABHALTA 200 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém iptacopano cloridrato monohidratado equivalente a 200 mg de iptacopano.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Cápsula opaca, amarelo-claro, tamanho 0 (21,2 a 22,2 mm) com “LNP200” no corpo e “NVR” na tampa, contendo pó branco ou quase branco a rosa-púrpura claro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hemoglobinúria paroxística noturna

FABHALTA é indicado em monoterapia no tratamento de doentes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) que tenham anemia hemolítica.

Glomerulopatia por complemento 3

FABHALTA é indicado no tratamento de doentes adultos com glomerulopatia por complemento 3 (GC3) em associação com um inibidor do sistema renina-angiotensina (SRA), ou em doentes que são intolerantes a inibidores SRA, ou para quem um inibidor SRA é contra-indicado (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é 200 mg tomada por via oral duas vezes por dia.

Os profissionais de saúde devem alertar os doentes sobre a importância do cumprimento do esquema posológico. Em doentes com HPN, a adesão é importante para minimizar o risco de hemólise (ver secção 4.4).

Se uma ou mais doses forem esquecidas, o doente deve ser aconselhado a tomar uma dose o mais rapidamente possível (mesmo que seja pouco antes da próxima dose programada) e depois retomar o esquema posológico regular. Doentes com HPN que tenham esquecido várias doses consecutivas devem ser monitorizados quanto a potenciais sinais e sintomas de hemólise.

HPN é uma doença que requer tratamento crónico. A descontinuação deste medicamento não é recomendada a menos que seja clinicamente indicado (ver secção 4.4).

Doentes com HPN a transitar de anti C5 (eculizumab, ravulizumab) ou outras terapêuticas da HPN para iptacopano

Para reduzir o potencial risco de hemólise com a interrupção abrupta do tratamento:

- Para doentes a transitar de eculizumab, iptacopano deve ser iniciado no máximo uma semana após a última dose de eculizumab.
- Para doentes a transitar de ravulizumab, iptacopano deve ser iniciado no máximo 6 semanas após a última dose de ravulizumab.

Não foram estudadas transições de outros inibidores do complemento para além de eculizumab e ravulizumab.

Doentes com GC3 após transplante renal (GC3 recorrente)

O diagnóstico de GC3 recorrente deve ser feito com base na deposição histológica de C3 no glomérulo do rim transplantado. A deposição de C3 pode ser detetada numa biópsia de rotina após transplante; caso contrário, deve ser realizada uma biópsia quando os sinais clínicos indicarem GC3 recorrente. Tal como efetuado no estudo X2202 (ver secção 5.1), o tratamento com iptacopano pode começar-se antes do início dos sinais clínicos tais como decréscimo da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), ou aumento do rácio proteína-creatinina urinária (PCU). A experiência da utilização de iptacopano em doentes com GC3 recorrente após transplante em estudos clínicos é limitada (ver secção 5.1).

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em doentes com 65 anos de idade ou mais (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro (TFGe entre 60 e <90 ml/min) ou moderado (TFGe entre 30 e <60 ml/min). Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso renal grave ou em diálise e não podem ser dadas recomendações de dose (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

A utilização de iptacopano não é recomendada em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh classe C). Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh classe A) ou moderado (Child-Pugh classe B) (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de iptacopano em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Este medicamento pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doentes que não estejam vacinados contra *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*, a menos que o risco de atrasar o tratamento supere o risco de desenvolver uma infeção causada por estas bactérias encapsuladas (ver secção 4.4).
- Doentes com infeção não resolvida causada por bactérias encapsuladas, incluindo *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ou *Haemophilus influenzae* tipo B, no início do tratamento.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Infeções graves provocadas por bactérias encapsuladas

A utilização de inibidores do complemento, tais como iptacopano, pode predispor os indivíduos a infeções graves, potencialmente fatais ou fatais provocadas por bactérias encapsuladas. Para reduzir o risco de infeção, todos os doentes têm de ser vacinados contra bactérias encapsuladas, incluindo *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*. Recomenda-se a vacinação dos doentes contra *Haemophilus influenzae* tipo B, se a vacina estiver disponível. Os profissionais de saúde devem seguir as recomendações das diretrizes de vacinação locais.

As vacinas devem ser administradas pelo menos 2 semanas antes da administração da primeira dose de iptacopano. Se o tratamento tiver de ser iniciado antes da vacinação, os doentes devem ser vacinados o mais rapidamente possível e acompanhados com profilaxia antibacteriana até 2 semanas após a administração da vacina.

Se necessário, os doentes podem ser revacinados de acordo com as recomendações das diretrizes de vacinação locais.

A vacinação reduz, mas não elimina, o risco de infeção grave. Infeções graves podem rapidamente tornar-se potencialmente fatais ou fatais se não forem reconhecidas e tratadas precocemente. Os doentes devem ser informados dos sinais e monitorizados para deteção de sinais e sintomas precoces de infeção grave. Os doentes devem ser imediatamente avaliados e tratados se existir suspeita de infeção. A utilização de iptacopano durante o tratamento de infeção grave pode ser considerado após uma avaliação dos riscos e benefícios (ver secção 4.8).

Monitorização laboratorial de HPN

Os doentes com HPN a receber iptacopano devem ser monitorizados regularmente para deteção de sinais e sintomas de hemólise, incluindo medição de níveis de lactato desidrogenase (LDH).

Monitorização de manifestações de HPN após descontinuação do tratamento

Se o tratamento tiver de ser descontinuado, os doentes com HPN devem ser monitorizados de perto para deteção de sinais e sintomas de hemólise durante pelo menos 2 semanas após a última dose. Estes sinais e sintomas incluem, mas não estão limitados a, níveis elevados de LDH acompanhados por diminuição súbita da hemoglobina ou no tamanho do clone HPN, fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, dispneia, disfagia, disfunção erétil ou acontecimentos adversos vasculares *major* (AAVM), incluindo trombose arterial ou venosa. Se for necessária a descontinuação do tratamento, deve ser considerada terapêutica alternativa.

Se ocorrer hemólise após descontinuação de iptacopano, deve considerar-se reiniciar o tratamento.

Co-administração com outros medicamentos

A utilização concomitante de iptacopano com indutores potentes da CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP e OATP1B1/3 não foi estudada clinicamente; assim, a utilização concomitante não é recomendada devido ao potencial de eficácia reduzida de iptacopano (ver secção 4.5). Se não for possível identificar um medicamento concomitante alternativo, os doentes com HPN devem ser monitorizados quanto a potenciais sinais e sintomas de hemólise.

Tratamento de doentes com GC3

Os doentes com GC3 tratados com medicamentos imunossupressores podem apresentar uma pequena redução da proteinúria com iptacopano, o que provavelmente está ligado a uma natureza mais resistente ao tratamento de GC3 nestes doentes.

Não existe experiência da utilização de iptacopano em doentes com GC3 em rim nativo com proteinúria abaixo de 1 g/g no início do tratamento.

Materiais educacionais

Todos os médicos que possam prescrever FABHALTA têm de garantir que receberam e que estão familiarizados com os materiais educacionais para o médico. Os médicos têm de explicar e debater os benefícios e os riscos do tratamento com FABHALTA com o doente e entregar-lhe o pacote de informação para o doente. O doente deve ser instruído a procurar apoio médico imediato se sentir qualquer sinal ou sintoma de infeção grave ou hemólise grave (doentes com HPN) após a descontinuação do tratamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre iptacopano

Indutores potentes da CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP e OATP1B1/3

Apesar de a administração concomitante de iptacopano com indutores potentes da CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP e OATP1B1/3, tal como rifampicina não ter sido estudada clinicamente, a utilização concomitante com iptacopano não é recomendada devido ao potencial para redução de eficácia de iptacopano (ver secção 4.4).

Efeitos de iptacopano sobre outros medicamentos

Substratos da CYP3A4

Dados *in vitro* mostraram que iptacopano tem potencial para indução da CYP3A4 e pode diminuir a exposição de substratos sensíveis do CYP3A4. A utilização concomitante de iptacopano com substratos sensíveis da CYP3A4 não foi estudada clinicamente. Deve ter-se precaução se a co-administração de iptacopano com substratos sensíveis da CYP3A4 for necessária, especialmente para aqueles com um índice terapêutico estreito (por exemplo, carbamazepina, ciclosporina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolímus, tacrolímus).

Substratos da CYP2C8

Dados *in vitro* mostraram que iptacopano tem potencial para inibição dependente da dose da CYP2C8 e pode aumentar a exposição a substratos sensíveis da CYP2C8, tais como repaglinida, dasabuvir ou paclitaxel. A utilização concomitante de iptacopano com substratos sensíveis da CYP2C8 não foi estudada clinicamente. Deve ter-se precaução se a co-administração de iptacopano com substratos sensíveis da CYP2C8 for necessária.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados ou existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de iptacopano em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva com exposições entre 2 e 8 vezes a exposição do ser humano na dose máxima recomendada no humano (DMRH) (ver secção 5.3).

HPN na gravidez está associada a acontecimentos adversos maternos, incluindo agravamento de citopenias, acontecimentos trombóticos, infeções, hemorragias, abortos espontâneos e aumento da mortalidade materna, bem como resultados adversos fetais, incluindo morte fetal e parto prematuro.

GC3 na gravidez pode estar associada a acontecimentos adversos maternos, em particular pré-eclâmpsia e aborto espontâneo, bem como a acontecimentos adversos fetais, incluindo prematuridade e baixo peso à nascença.

A utilização de iptacopano em mulheres grávidas ou em mulheres que planeiem engravidar pode apenas ser considerada após uma avaliação cuidadosa do risco e dos benefícios, se necessário.

Amamentação

Desconhece-se se iptacopano é excretado no leite materno. Não existem dados sobre os efeitos de iptacopano no recém-nascido/lactente amamentado ou na produção de leite.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com FABHALTA tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de iptacopano na fertilidade humana. Os dados não clínicos disponíveis não sugerem efeito do tratamento de iptacopano sobre a fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de FABHALTA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas em doentes adultos com HPN foram infeção do trato respiratório superior (18,9%), cefaleia (18,3%) e diarreia (11,0%). A reação adversa grave mais frequentemente notificada foi infeção do trato urinário (1,2%).

A reação adversa mais frequentemente notificada em doentes adultos com GC3 foi infeção do trato respiratório superior (12,9%). A reação adversa grave mais frequentemente notificada foi infeção pneumocócica (1%).

Lista tabelada das reações adversas

Tabela 1 apresenta as reações adversas observadas em estudos clínicos com iptacopano em doentes com HPN e GC3. As reações adversas encontram-se enumeradas por classe de sistema de órgãos e frequência, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ou muito raros ($< 1/10\ 000$).

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1 Reações adversas

| Classe de sistema de órgãos Reação adversa | Frequência da categoria | |
|---|-------------------------|------------------|
| | HPN | GC3 |
| Infeções e infestações | | |
| Infeção do trato respiratório superior ¹ | Muito frequentes | Muito frequentes |
| Infeção do trato urinário ² | Frequentes | |
| Bronquite ³ | Frequentes | |
| Infeção pneumocócica ⁴ | | Frequentes |
| Pneumonia bacteriana | Pouco frequentes | |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | | |
| Contagem de plaquetas diminuída | Frequentes | |
| Doenças do sistema nervoso | | |
| Cefaleias ⁵ | Muito frequentes | |
| Tonturas | Frequentes | |
| Doenças gastrointestinais | | |
| Diarreia | Muito frequentes | |
| Dor abdominal ⁶ | Frequentes | |
| Náuseas | Frequentes | |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | | |
| Urticária | Pouco frequentes | |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | | |
| Artralgia | Frequentes | |
| ¹ Infeção do trato respiratório superior inclui os termos gripe, nasofaringite, faringite, rinite, sinusite, infeção do trato respiratório superior e infeção viral do trato respiratório superior. ² Infeção do trato urinário inclui os termos infeção do trato urinário e cistite por <i>escherichia</i> . ³ Bronquite inclui os termos bronquite, bronquite por <i>haemophilus</i> e bronquite bacteriana. ⁴ Infeção pneumocócica inclui os termos- pneumonia pneumocócica e sépsis pneumocócica. ⁵ Cefaleia inclui os termos cefaleia e desconforto na cabeça. ⁶ Dor abdominal inclui os termos dor abdominal, dor abdominal superior, sensibilidade abdominal e desconforto abdominal. | | |

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeções

Em estudos clínicos de HPN 1/164 (0,6%) doentes com HPN notificou pneumonia bacteriana grave enquanto se encontrava a receber tratamento com iptacopano; o doente tinha sido vacinado contra *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo B e recuperou após tratamento com antibióticos enquanto continuava o tratamento com iptacopano.

Em estudos clínicos de GC3 concluídos, 1 doente com GC3 notificou infeção pneumocócica grave com pneumonia e sépsis enquanto se encontrava a receber tratamento com iptacopano; o doente tinha sido vacinado contra *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo B e recuperou após tratamento com antibióticos. O tratamento com iptacopano foi interrompido e reiniciado após a recuperação.

Contagem de plaquetas diminuída em doentes com HPN

Foram notificados acontecimentos de contagem de plaquetas diminuída em 12/164 (7%) doentes com HPN. Destes, 5 doentes tiveram acontecimentos de gravidade ligeira, 5 tiveram acontecimentos moderados e 2 tiveram acontecimentos graves. Doentes com acontecimentos graves tiveram simultaneamente anticorpos antiplaquetários ou aplasia idiopática da medula óssea com trombocitopenia pré-existente. Estes acontecimentos tiveram início dentro dos primeiros 2 meses de tratamento com iptacopano em 7/12 doentes, e após uma longa exposição (111 a 951 dias) em 5/12 doentes. Na data de *cut-off*, 7 (58%) dos doentes tinha recuperado ou os acontecimentos estavam em resolução e o tratamento com iptacopano foi continuado em todos os doentes.

Colesterol no sangue e pressão arterial aumentados em doentes com HPN

Em doentes tratados com iptacopano 200 mg duas vezes por dia em estudos clínicos de HPN, observaram-se aumentos médios desde o início de aproximadamente 0,7 mmol/l ao mês 6 no colesterol total e colesterol LDL. Os valores médios mantiveram-se dentro dos intervalos normais. Observaram-se aumentos da pressão arterial, particularmente pressão diastólica (PAD) (aumento médio 4,7 mmHg ao mês 6). A média da PAD não excedeu 80 mmHg. Aumentos de colesterol total, C-LDL e DBP estavam associados a aumentos de hemoglobina (melhoria da anemia) em doentes com HPN (ver secção 5.1).

Em doentes tratados com iptacopano 200 mg duas vezes por dia no estudo clínico de GC3, não se observaram diferenças clinicamente relevantes no colesterol total, colesterol LDL ou na pressão arterial comparativamente com placebo.

Diminuição da frequência cardíaca em doentes com HPN

Em doentes tratados com iptacopano 200 mg duas vezes por dia em estudos clínicos de HPN, observou-se uma diminuição média da frequência cardíaca de aproximadamente 5 bpm no mês 6 (média de 68 bpm).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Durante os estudos clínicos, alguns doentes tomaram até 800 mg de iptacopano diariamente e foi bem tolerado. Em voluntários saudáveis, a dose mais alta foi 1200 mg administrada como dose única e foi bem tolerada.

Devem ser iniciadas medidas gerais de suporte e tratamento sintomático em casos de suspeita de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunosuppressores, inibidores do complemento, código ATC: L04AJ08

Mecanismo de ação

Iptacopano é um inibidor proximal do complemento que tem como alvo o Fator B (FB) para inibir seletivamente a via alternativa. Na HPN, a inibição do FB na via alternativa da cascata do complemento impede a ativação da C3 convertase e a subsequente formação de C5 convertase para controlar tanto a hemólise extravascular mediada por C3 (HEV) como a hemólise intravascular mediada pelo complemento terminal (HIV).

Na GC3, a sobreativação da via alternativa do complemento leva a deposição de C3 nos glomérulos, desencadeando inflamação, lesão glomerular e fibrose renal. Iptacopano bloqueia seletivamente a sobreativação da via alternativa através da inibição da via alternativa relacionada com a atividade da C3 convertase, levando à diminuição da clivagem de C3 e deposição reduzida de C3 no rim.

Efeitos farmacodinâmicos

O início da inibição da via alternativa do complemento, medido através de um teste da via alternativa *ex vivo*, níveis de Bb (fragmento b do Fator B) e níveis plasmáticos de C5b-9, ocorreu ≤ 2 horas após uma administração única de uma dose de iptacopano a voluntários saudáveis.

Foi observado um efeito comparável de iptacopano em doentes com HPN previamente expostos a agentes anti C5 e em doentes tratados pela primeira vez.

Em doentes com HPN tratados pela primeira vez, iptacopano 200 mg duas vezes por dia reduziu LDH em $>60\%$ face ao valor inicial após 12 semanas e manteve o efeito até ao final do estudo.

Em doentes com GC3, o nível C3 sérico médio aumentou em 249% comparativamente com o valor inicial ao dia 14 do tratamento com iptacopano, refletindo a inibição da clivagem patológica C3. A C5b-9 solúvel no plasma e a C5b-9 solúvel na urina diminuíram desde o valor inicial em 71,8% e 92,1%, respetivamente, na primeira observação ao dia 30 do tratamento com iptacopano 200 mg duas vezes por dia. O efeito manteve-se ao longo do período de observação de 12 meses. Observou-se também uma redução da deposição C3 glomerular aos 6 meses com base na alteração da classificação do depósito C3.

Eletrofisiologia cardíaca

Num estudo clínico de QTc em voluntários saudáveis, doses únicas supraterapêuticas de iptacopano até 1200 mg (que proporcionaram uma exposição superior a 4 vezes a dose de 200 mg duas vezes por dia), não revelaram efeito na repolarização cardíaca ou no intervalo QT.

Eficácia e segurança clínicas

Hemoglobinúria paroxística noturna

A eficácia e segurança de iptacopano em doentes adultos com HPN foram avaliadas em dois estudos de fase III de 24 semanas, abertos, multicêntricos: um estudo controlado por comparador ativo (APPLY-PNH) e um estudo de grupo único (APPOINT-PNH).

APPLY-PNH: doentes com HPN com tratamento com anti C5 anterior

APPLY-PNH incluiu doentes adultos com HPN (dimensão do clone GV $\geq 10\%$) com anemia residual (hemoglobina <10 g/dl) apesar de tratamentos anteriores com um regime de tratamento anti C5 (com eculizumab ou ravulizumab) durante pelo menos 6 meses prévio à aleatorização.

Os doentes (N=97) foram aleatorizados numa proporção de 8:5 para receber iptacopano 200 mg por via oral duas vezes por dia (N=62) ou para continuar o tratamento anti C5 (eculizumab N=23; ou ravulizumab N=12) ao longo da duração do período aleatorizado controlado de 24 semanas (PAC). A aleatorização foi estratificada com base no tratamento anti C5 anterior e nos antecedentes de transfusão durante os últimos 6 meses.

As características demográficas e o estado de doença inicial foram, no geral, bem equilibradas entre os grupos de tratamento. No início, os doentes tinham uma média (desvio padrão [DP]) de idade de 51,7 (16,9) anos (intervalo 22-84) e 49,8 (16,7) anos (intervalo 20-82) nos grupos de iptacopano e de anti-C5, respetivamente e 69% dos doentes eram do sexo feminino em ambos os grupos. A média (DP) de hemoglobina foi 8,9 (0,7) g/dl e 8,9 (0,9) g/dl, no grupo de iptacopano e no grupo de anti-C5, respetivamente. Cinquenta e sete por cento (grupo de iptacopano) e 60% (grupo de anti-C5) dos doentes receberam pelo menos uma transfusão nos 6 meses anteriores à aleatorização. Entre eles, o número médio (DP) de transfusões foi 3,1 (2,6) e 4,0 (4,3) no grupo de iptacopano e no grupo de anti-C5, respetivamente. O nível médio (DP) de LDH foi 269,1 (70,1) U/l no grupo de iptacopano e 272,7 (84,8) U/l no grupo de anti-C5. A média (SD) da contagem absoluta de reticulócitos foi 193,2 (83,1) $10^9/l$ no grupo de iptacopano e 190,6 (80,9) $10^9/l$ no grupo de anti-C5. A média (DP) do tamanho do clone de GV na HPN (Tipo II + III) foi 64,6% (27,5%) no grupo de iptacopano e 57,4% (29,7%) no grupo de anti-C5.

Durante o PAC, 1 doente no grupo de iptacopano descontinuou o tratamento por gravidez; nenhum dos doentes no grupo anti C5 descontinuou o tratamento.

A eficácia foi baseada em dois parâmetros de avaliação primários para demonstrar superioridade de iptacopano face a anti C5 em atingir resposta hematológica após 24 semanas de tratamento, sem necessidade de transfusão, através da avaliação da proporção de doentes que demonstrassem: 1) aumento sustentado de ≥ 2 g/dl nos níveis de hemoglobina face ao valor inicial (melhoria da hemoglobina) e/ou 2) níveis sustentados de hemoglobina ≥ 12 g/dl.

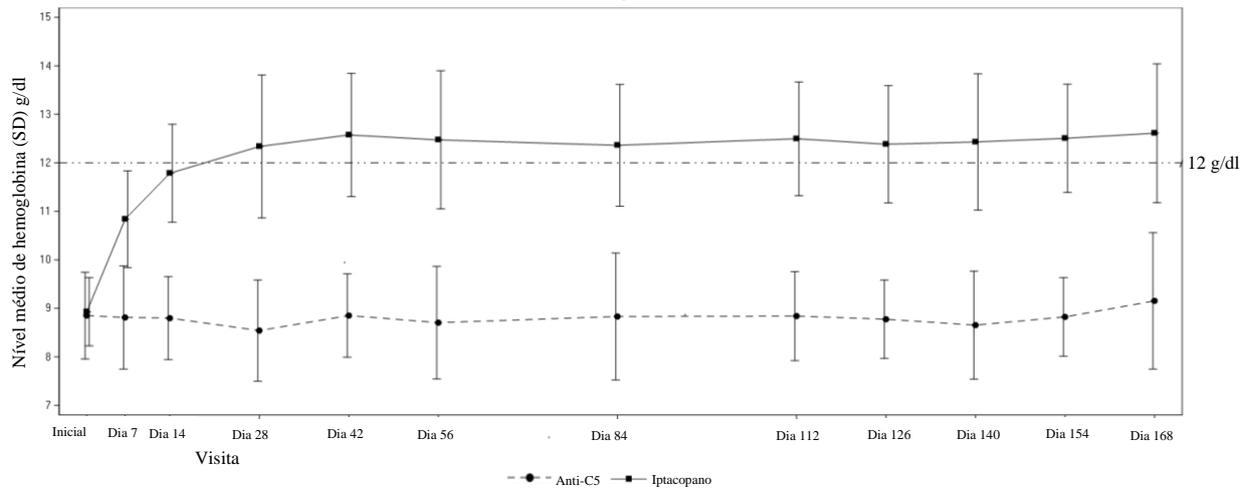
Iptacopano demonstrou superioridade face a terapêutica anti C5 nos dois parâmetros de avaliação primários, bem como em vários parâmetros de avaliação secundários incluindo evitar transfusões, alterações nos níveis de hemoglobina desde o início, resultados de *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue*, contagens absolutas de reticulócitos (CAR) e taxa anualizada de reativação de hemólise clínica (ver Tabela 2).

O efeito do tratamento de iptacopano sobre a hemoglobina observou-se logo ao dia 7 e manteve-se durante o estudo (ver Figura 1).

Tabela 2 Resultados de eficácia para o período de tratamento aleatorizado de 24 semanas no APPLY-PNH

| Parâmetros de avaliação | Iptacopano (N=62) | Anti C5 (N=35) | Diferença (IC 95%) Valor-p |
|---|--------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|
| Parâmetros de avaliação primários | | | |
| Número de doentes que atingiram melhoria da hemoglobina (aumento sustentado dos níveis de hemoglobina ≥ 2 g/dl face aos iniciais ^a na ausência de transfusões) Taxa de resposta ^c (%) | 51/60 ^b 82,3 | 0/35 ^b 2,0 | 80,2 (71,2; 87,6) <0,0001 |
| Número de doentes a atingir um nível sustentado de hemoglobina ≥ 12 g/dl ^a na ausência de transfusões Taxa de resposta ^c (%) | 42/60 ^b 68,8 | 0/35 ^b 1,8 | 67,0 (56,4; 76,9) <0,0001 |
| Parâmetros de avaliação secundários | | | |
| Número de doentes que evitou transfusão ^{d,e} Taxa de evitamento de transfusões ^c (%) | 59/62 ^b 94,8 | 14/35 ^b 25,9 | 68,9 (51,4; 83,9) <0,0001 |
| Alteração do nível de hemoglobina face ao inicial (g/dl) (média ajustada ^f) | 3,60 | -0,06 | 3,66 (3,20; 4,12) <0,0001 |
| FACIT-Alteração na pontuação de fadiga face ao valor inicial (média ajustada ^g) | 8,59 | 0,31 | 8,29 (5,28; 11,29) <0,0001 |
| Reativação de hemólise clínica ^{h,i} , % (n/N) Taxa anualizada de reativação de hemólise clínica | 3,2 (2/62) 0,07 | 17,1 (6/35) 0,67 | RT=0,10 (0,02; 0,61) 0,01 |
| Alteração absoluta na contagem de reticulócitos face ao inicial ($10^9/l$) (média ajustada ^g) | -115,8 | 0,3 | -116,2 (-132,0; -100,3) <0,0001 |
| Razão de LDH face ao inicial (média geométrica ajustada ^g) | 0,96 | 0,98 | Razão = 0,99 (0,89; 1,10) 0,84 |
| AAVM ^h % (n/N) Taxa anualizada de AAVM ^h | 1,6 (1/62) 0,03 | 0 0 | 0,03 (-0,03; 0,10) 0,32 |
| <p>RT: razão da taxa; LDH: lactato desidrogenase; AAVM: acontecimentos adversos vasculares major</p> <p>^{a,d,h} Avaliado entre os dias 126 e 168^(a), 14 e 168^(d), 1 e 168^(h).</p> <p>^b Com base nos dados observados entre os doentes avaliáveis. (Em 2 doentes com dados centrais parcialmente em falta de hemoglobina entre os dias 126 e 168, a resposta hematológica não pôde ser estabelecida de forma inequívoca. A resposta hematológica foi obtida utilizando imputação múltipla. Estes doentes não descontinuaram.)</p> <p>^c A taxa de resposta reflete a proporção estimada do modelo.</p> <p>^e Evitamento de transfusões é definido como ausência de administração de transfusões de concentrado eritrocitário entre os dias 14 e 168 ou de atingimento dos critérios para transfusão entre os dias 14 e 168.</p> <p>^{f,g} Média ajustada avaliada entre os dias 126 e 168, os valores dentro de 30 dias após a transfusão foram excluídos^(f)/incluídos^(g) na análise.</p> <p>ⁱ Reativação de hemólise clínica é definida como atingindo os critérios clínicos (seja diminuição do nível de hemoglobina ≥ 2 g/dl comparativamente com a última avaliação ou dentro de 15 dias, ou sinais ou sintomas de hemoglobinúria macroscópica, crise dolorosa, disfagia ou quaisquer outros sinais e sintomas clínicos significativos relacionados com HPN) e os critérios laboratoriais (LDH $>1,5$ x LSN e aumentado comparativamente com as 2 últimas avaliações).</p> | | | |

Figura 1 Nível médio de hemoglobina* (g/dl) durante o período de 24 semanas de tratamento aleatorizado no APPLY-PNH



* Nota: A figura inclui todos os dados de hemoglobina recolhidos no estudo, incluindo os valores dentro de 30 dias após a transfusão de GV.

APPOINT-PNH: Estudo de inibidor do complemento naïve

APPOINT-PNH foi um estudo de grupo único em 40 doentes adultos com HPN (tamanho do clone de GV $\geq 10\%$) com hemoglobina < 10 g/dl e LDH $> 1,5$ x LSN que não foram previamente tratados com um inibidor do complemento. Todos os 40 doentes receberam iptacopano 200 mg por via oral, duas vezes por dia durante as 24 semanas do período principal de tratamento aberto.

No início, os doentes tinham uma média (DP) de idade de 42,1 (15,9) ano (intervalo 18-81) e 43% eram do sexo feminino. A média (DP) de hemoglobina foi 8,2 (1,1) g/dl. Setenta por cento dos doentes receberam pelo menos uma transfusão nos 6 meses anteriores ao tratamento. Entre eles, a média (DP) do número de transfusões foi 3,1 (2,1). O nível médio (DP) de LDH foi 1698,8 (683,3) U/l, e a média (DP) da contagem absoluta de reticulócitos foi 154,3 (63,7) $10^9/l$. A média (DP) do tamanho total do clone de GV na HPN (Tipo II + III) foi 42,7% (21,2%). Nenhum doente descontinuou o tratamento durante o período de tratamento principal do estudo.

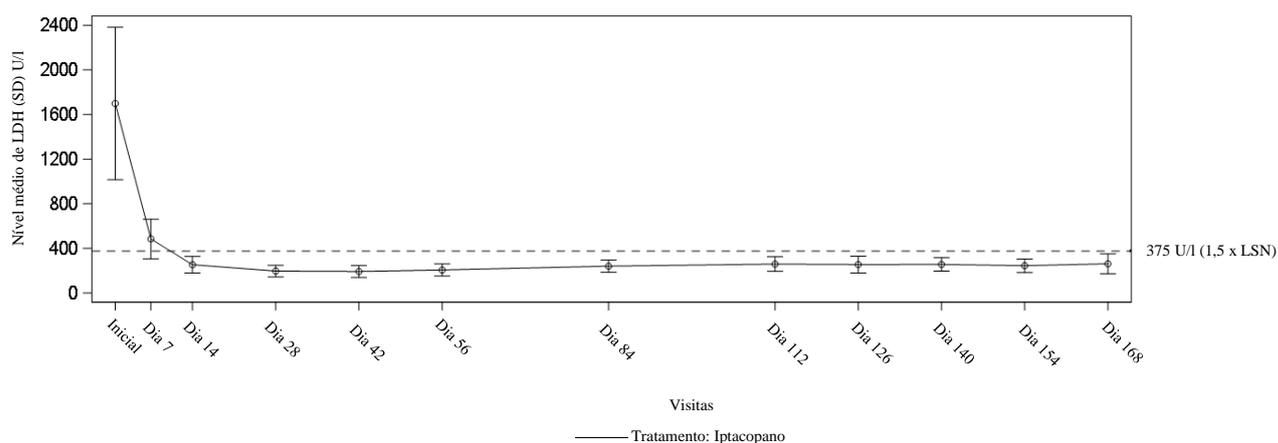
A eficácia foi baseada no parâmetro de avaliação primário avaliando o efeito do tratamento de iptacopano na proporção de doentes que atingiram melhoria da hemoglobina (aumento sustentado de ≥ 2 g/dl nos níveis de hemoglobina desde os iniciais, sem necessidade de transfusão de GV, após 24 semanas).

Ver Tabela 3 para resultados detalhados de eficácia e ver Figura 2 para alteração média do nível de LDH durante o período de tratamento principal de 24 semanas.

Tabela 3 Resultados de eficácia no período de tratamento principal de 24 semanas no APPOINT-PNH

| Parâmetros de avaliação | Iptacopano (N=40) IC 95% |
|--|---|
| Parâmetro de avaliação primário | |
| Número de doentes que atingiram melhoria da hemoglobina (aumento sustentado dos níveis de hemoglobina ≥ 2 g/dl face aos iniciais ^a na ausência de transfusões) | 31/33 ^b |
| Taxa de resposta ^c (%) | 92,2 (82,5; 100,0) ^d |
| Parâmetros de avaliação secundários | |
| Número de doentes a atingir um nível sustentado de hemoglobina ≥ 12 g/dl ^a na ausência de transfusões | 19/33 ^b |
| Taxa de resposta ^c (%) | 62,8 (47,5; 77,5) |
| Número de doentes que evitaram transfusão ^{e,f} | 40/40 ^b |
| Taxa de evitamento de transfusões ^c (%) | 97,6 (92,5; 100,0) |
| Alteração do nível de hemoglobina face ao inicial (g/dl) (média ajustada ^g) | +4,3 (3,9; 4,7) |
| Reativação de hemólise clínica ^{i,j} , % (n/N) | 0/40 |
| Taxa anualizada de reativação de hemólise clínica | 0,0 (0,0; 0,2) |
| Alteração absoluta na contagem de reticulócitos face à inicial ($10^9/l$) (média ajustada ^h) | -82,5 (-89,3; -75,6) |
| Alteração percentual da LDH face ao valor inicial (média ajustada ^h) | -83,6 (-84,9; -82,1) |
| Percentagem de doentes com AAVM ⁱ | 0,0 |
| <p>^{a,e,j} Avaliado entre os dias 126 e 168^(a), 14 e 168^(e), 1 e 168^(h).</p> <p>^b Com base nos dados observados entre os doentes avaliáveis. (Em 7 doentes com dados centrais parcialmente em falta de hemoglobina entre os dias 126 e 168, a resposta hematológica não pôde ser estabelecida de forma inequívoca. A resposta hematológica foi obtida utilizando imputação múltipla. Estes doentes não descontinuaram.)</p> <p>^c A taxa de resposta reflete a proporção estimada do modelo.</p> <p>^d O limite para demonstração do benefício foi de 15%, representando a taxa que seria esperada com tratamento anti C5.</p> <p>^f Evitar a transfusão é definida como ausência de administração de transfusões de concentrado de glóbulos vermelhos entre os dias 14 e 168 ou atingir os critérios para transfusão entre os dias 14 e 168.</p> <p>^{g,h} Média ajustada avaliada entre os dias 126 e 168, os valores dentro de 30 dias após transfusão foram excluídos^(g)/incluídos^(h) na análise.</p> <p>ⁱ Reativação de hemólise clínica é definida como atingindo os critérios clínicos (seja diminuição do nível de hemoglobina ≥ 2 g/dl comparativamente com a última avaliação ou dentro de 15 dias, ou sinais ou sintomas of hemoglobinúria macroscópica, crise dolorosa, disfagia ou quaisquer outros sinais e sintomas clínicos significativos relacionados com NPH) e os critérios laboratoriais (LDH $>1,5$ x LSN e aumentado comparativamente com as 2 últimas avaliações).</p> | |

Figura 2 Nível médio de LDH (U/l) período de tratamento principal de 24 semanas no APPOINT-PNH



Glomerulopatia por complemento 3

A eficácia e segurança de iptacopano em doentes adultos com GC3 foram avaliadas num total de 101 doentes com GC3 num estudo principal de fase III (APPEAR-C3G, em doentes com rim nativo, N=74) e dois estudos de suporte, abertos (estudo X2202 em doentes com rim nativo (N=16) e doentes com GC3 recorrente (N=11), e um estudo de extensão.

APPEAR-C3G

APPEAR-C3G, um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo incluiu 74 doentes adultos com GC3 comprovada por biópsia, RPCU ≥ 1 g/g e TFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receber iptacopano 200 mg por via oral duas vezes por dia (N=38) ou placebo (N=36) durante 6 meses, seguido de um período de tratamento aberto de 6 meses em que os doentes receberam iptacopano 200 mg por via oral, duas vezes por dia. Todos os 74 doentes completaram o período em dupla ocultação e 73 doentes completaram o período de tratamento aberto com iptacopano.

Os doentes encontravam-se numa dose máxima tolerada estável de inibidor de sistema renina-angiotensina (SRA). A aleatorização foi estratificada segundo se os doentes estavam ou não a receber terapêutica imunossupressora concomitante (*i.e.* corticosteroides e/ou micofenolato de mofetil/sódio [MMF/MPS]). Todas estas terapêuticas (*i.e.* inibidores SRA, corticosteroides e MMF/MPS) necessitavam de estar em doses estáveis 90 dias antes da aleatorização e ao longo de todo o estudo.

No início, os doentes tinham uma média (desvio padrão [DP]) de idade de 26,1 (10,4) anos (intervalo 18-52) e 29,8 (10,8) anos (intervalo 18-60) nos grupos de iptacopano e de placebo, respetivamente. No momento do diagnóstico de GC3, 40% (iptacopano) e 17% (placebo) dos doentes tinham <18 anos de idade. Do sexo feminino eram 29% (iptacopano) e 44% (placebo). A média geométrica de RPCU foi 3,33 g/g e 2,58 g/g nos grupos de iptacopano e de placebo, respetivamente. O declínio médio histórico modelado da TFGe antes da aleatorização foi -10,75 vs. -7,64 ml/min/1,73m² por ano nos grupos de iptacopano e placebo, respetivamente. A TFGe média (DP) foi 89,3 (35,2) ml/min/1,73 m² e 99,2 (26,9) ml/min/1,73 m² nos grupos de iptacopano e de placebo, respetivamente. Os subtipos de C3 foram glomerulonefrite (GNC3) em 68% (iptacopano) e 89% (placebo) dos doentes, e doença de depósito denso (DDD) em 23,7% (iptacopano) e 2,8% (placebo). Foi utilizada uma dose estável de terapêutica imunossupressora com corticosteroides e/ou MMF/MPS por 42% (iptacopano) e 47% (placebo) dos doentes.

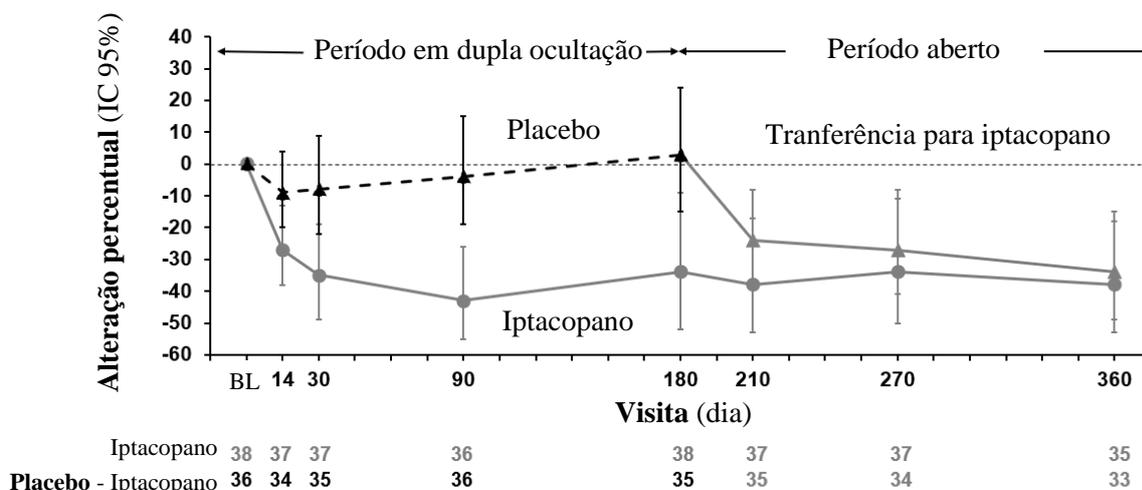
O parâmetro de avaliação primário de eficácia foi a percentagem de redução da RPCU em 24 horas comparativamente com o valor inicial após 6 meses de tratamento.

Iptacopano foi superior a placebo, com uma redução com significado estatístico de 35,1% na RPCU (IC 95%: 13,8%, 51,1%, p=0,0014 unilateral) de 24 horas desde o valor inicial comparativamente com

placebo após 6 meses de tratamento (-30,2% e +7,6% para iptacopano e placebo, respetivamente). O efeito de iptacopano na RPCU de 24 horas manteve-se até aos 12 meses (-40,0% desde o valor inicial). Os doentes que mudaram de placebo para iptacopano no período de tratamento aberto de 6 meses tiveram uma redução de 31,0% na RPCU de 24 horas do mês 6 ao mês 12. A trajetória da RPCU da primeira urina da manhã é descrita na Figura 3.

Numa análise *post-hoc*, iptacopano reduziu a percentagem de doentes com proteinúria na faixa nefrótica (definida como RPCU ≥ 3 g/g) de 55,3% no início para 31,6% e 36,8% nos meses 6 e 12, respetivamente. A percentagem de doentes aleatorizados para placebo com proteinúria na faixa nefrótica aumentou de 30,6% no início para 41,7% no mês 6. Após transitarem para o grupo de iptacopano, diminuiu para 27,8% ao mês 12.

Figura 3 Alteração percentual média geométrica em relação ao valor inicial na RPCU da primeira urina da manhã até 12 meses (APPEAR-C3G)



O tratamento com iptacopano durante 6 meses resultou numa melhoria numérica de 2,2 ml/min/1,73 m² (IC 95%: -2,7; 7,1, p=0,3241 unilateral) na TFGe desde o valor inicial comparativamente com placebo (1,3 e -0,9 ml/min/1,73 m² para iptacopano e placebo, respetivamente). A TFGe permaneceu estável durante os 12 meses de duração do estudo no grupo de tratamento com iptacopano (+0,4 ml/min/1,73 m² desde o valor inicial).

O tratamento com iptacopano durante 6 meses resultou numa diferença média do depósito glomerular de C3 de -1,9 (IC 95%: -3,3, -0,5; p=0,0053 unilateral nominal) desde o valor inicial comparativamente com placebo. A alteração em relação ao valor inicial em iptacopano foi -0,78 (IC 95%: -1,81; 0,25) comparativamente com um aumento de 1,09 (IC 95%: 0,11; 2,08) com placebo.

X2202 e estudo de extensão

A eficácia de iptacopano em adultos com GC3 foi suportada por um estudo de fase II X2202, aberto, em doentes com GC3 em rim nativo (N=16) e doentes com GC3 recorrente após transplante renal (N=11) durante 3 meses.

O diagnóstico de GC3 recorrente foi baseado na avaliação histológica da intensidade de coloração glomerular do C3 numa biópsia recente do rim transplantado. A idade média inicial foi 35 anos (intervalo 18-70), a média geométrica de RPCU foi 0,32 g/g, a TFGe média (DP) foi 52,2 (17,29) ml/min/1,73m², e a mediana de pontuação do depósito C3 foi 3 numa escala de 0-12 no início. Todos os doentes estavam com MMF/MPS e/ou corticosteroides além de inibidores da calcineurina.

Em doentes com rim nativo, iptacopano resultou numa redução estatisticamente significativa de 45% (-162,6 g/mol) na RPCU de 24 horas (p=0,0003) aos 3 meses. Em doentes com GC3 recorrente,

iptacopano reduziu significativamente a pontuação histológica do depósito C3 em 2,50 ($p=0,0313$) aos 3 meses.

A maioria ($n=26$) dos doentes do estudo transitaram para um estudo *roll over* de extensão em curso para receber iptacopano 200 mg duas vezes por dia durante um período até 39 meses. A RPCU média e a TFGe mantiveram-se estáveis ao longo de todo o estudo nos 16 doentes com GC3 em rim nativo. Entre os 10 indivíduos com GC3 recorrente após transplante, 2 doentes abandonaram o estudo devido a deterioração da função renal. No outro 8 participantes, a RPCU mantiveram-se essencialmente constantes até ao final do período de observação (até 48 meses).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com FABHALTA em um ou mais subgrupos da população pediátrica em HPN e GC3 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, iptacopano atingiu concentrações plasmáticas máximas aproximadamente 2 horas após a dose. No regime posológico recomendado de 200 mg duas vezes por dia, o estado estacionário é atingido em 5 dias aproximadamente com pequena acumulação (1,4 vezes). Em voluntários saudáveis, a $C_{max,ss}$ em estado estacionário (média geométrica (%CV)) foi 4 020 ng/ml (23,8%) e a $AUC_{tau,ss}$ foi 25 400 ng*hr/ml (15,2%). A variabilidade inter e intra indivíduo da farmacocinética de iptacopano é baixa a moderada.

Os resultados de um estudo sobre o efeito dos alimentos, com uma refeição com elevado teor de gordura e de calorias, realizado em voluntários saudáveis indicou que a C_{max} e a área sob a curva (AUC) de iptacopano não foram afetadas pelos alimentos. Assim, iptacopano pode ser tomado com ou sem alimentos.

Distribuição

Iptacopano mostrou ligação às proteínas plasmáticas dependente da concentração devido à ligação ao alvo FB na circulação sistémica. Iptacopano revelou uma ligação às proteínas de 75 a 93% *in vitro* nas concentrações plasmáticas clínicas relevantes. Após administração de iptacopano 200 mg duas vezes por dia, a média geométrica do volume aparente de distribuição no estado estacionário foi de aproximadamente 265 litros.

Biotransformação

O metabolismo é uma via de eliminação predominante para iptacopano, com aproximadamente 50% da dose atribuído a vias oxidativas. O metabolismo de iptacopano inclui N-desalquilação, O-desetilação, oxidação e desidrogenação, principalmente impulsionadas pelo CYP2C8 com uma pequena contribuição da CYP2D6. A glicuronidação direta (por UGT1A1, UGT1A3 e UGT1A8) é uma via pouco importante. No plasma, iptacopano era o componente mais importante, representando 83% da $AUC_{0-48 h}$. Dois acilglicuronídeos foram os únicos metabolitos detetados no plasma e eram fracos, representando 8% e 5% da $AUC_{0-48 h}$. Os metabolitos de iptacopano não são considerados farmacologicamente ativos.

Eliminação

Num estudo em voluntários saudáveis, após uma dose única oral de 100 mg de [^{14}C]-iptacopano, a média total de eliminação da radioatividade (iptacopano e metabolitos) foi 71,5% nas fezes e 24,8% na urina. Especificamente, 17,9% da dose foi eliminada como iptacopano inalterado na urina e 16,8% nas fezes. A eliminação aparente (CL/F) após administração de iptacopano 200 mg duas vezes por dia no

estado estacionário é 7960 ml/h. A semi-vida ($t_{1/2}$) de iptacopano no estado estacionário é aproximadamente 25 horas após administração de iptacopano 200 mg duas vezes por dia.

Linearidade/não linearidade

Em doses entre 25 e 100 mg duas vezes por dia, a farmacocinética de iptacopano foi em geral menos do que proporcional à dose. Contudo, doses orais de 100 mg e 200 mg foram aproximadamente proporcionais à dose. A não linearidade foi atribuída principalmente à ligação saturável de iptacopano ao seu alvo FB no plasma.

Interações medicamentosas

Foi realizado um estudo de interação dedicado no qual iptacopano foi coadministrado com outros medicamentos em voluntários saudáveis e não demonstrou quaisquer interações clinicamente relevantes.

Iptacopano como um substrato

Inibidores da CYP2C8

Quando iptacopano é coadministrado com clopidogrel (um inibidor moderado da CYP2C8), a C_{max} de iptacopano e a AUC aumentaram em 5% e 36%, respetivamente.

Inibidores da OATP1B1/OATP1B3

Quando iptacopano é coadministrado com ciclosporina (um inibidor potente da OATP 1B1/1B3 e um inibidor da PgP e BCRP), a C_{max} de iptacopano e a AUC aumentaram em 41% e 50%, respetivamente.

Iptacopano como um inibidor

Substratos de PgP

Na presença de iptacopano, a C_{max} de digoxina (um substrato da PgP) aumentou em 8% enquanto que a AUC se manteve inalterada.

Substratos da OATP

Na presença de iptacopano, a C_{max} e a AUC de rosuvastatina (um substrato da OATP) permaneceram inalteradas.

Populações especiais

Foi realizada uma análise farmacocinética (FC) da população com dados de 234 doentes. A idade (18 a 84 anos), peso corporal, TFG_e, raça e género não influenciaram significativamente a FC de iptacopano. Os estudos que incluíram indivíduos asiáticos mostraram que a FC de iptacopano foi semelhante à de indivíduos Caucásianos (brancos).

Compromisso renal

O efeito do compromisso renal sobre a eliminação de iptacopano foi avaliada utilizando uma análise FC da população. Não houve diferenças clinicamente relevantes na eliminação de iptacopano entre doentes com função renal normal e doentes com compromisso ligeiro (TFG_e entre 60 e 90 ml/min) ou moderado (TFG_e entre 30 e 60 ml/min) e não é necessário ajuste de dose (ver secção 4.2). Doentes com compromisso renal grave ou em diálise não foram estudados.

Compromisso hepático

Com base num estudo com indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A, n=8), moderado (Child-Pugh B, n=8) ou grave (Child-Pugh C, n=6), foi observado um efeito negligenciável sobre a exposição sistémica global de iptacopano comparativamente com indivíduos com função hepática normal. A C_{max} de iptacopano não ligado aumentou 1,4, 1,7 e 2,1 vezes e a AUC_{inf} de iptacopano não ligado aumentou 1,5, 1,6 e 3,7 vezes em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave, respetivamente (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Toxicidade reprodutiva

Nos estudos de fertilidade em animais com administração oral, iptacopano não teve impacto na fertilidade em ratos machos até à dose mais alta testada (750 mg/kg/dia), que corresponde a 6 vezes a DMRH com base na AUC. Foram observados efeitos reversíveis no sistema reprodutor masculino (degeneração tubular testicular e hipoespermatogénese) nos estudos de toxicidade repetida após administração oral em ratos e cães com doses >3 vezes a DMRH com base na AUC, sem efeitos aparentes no número de espermatozoides, morfologia ou motilidade ou fertilidade.

No estudo de fertilidade feminina e desenvolvimento embrionário inicial em ratos, os achados relacionados com iptacopano limitaram-se a aumento das perdas pré e pós-implantação e, consequentemente, à diminuição do número de embriões vivos apenas na dose mais alta de 1000 mg/kg/dia por via oral, o que corresponde a ~5 vezes a DMRH com base na AUC total. A dose de 300 mg/kg/dia é o nível sem efeitos observados (NSEO) o que corresponde a ~2 vezes a DMRH com base na AUC.

Os estudos de reprodução animal em ratos e coelhos demonstraram que a administração oral de iptacopano durante a organogénese não induziu toxicidade embrionária ou fetal adversa até às doses mais altas, que correspondem a 5 vezes (para os ratos) e 8 vezes (para os coelhos) a Dose Máxima Recomendada em Humanos (DMRH) de 200 mg duas vezes por dia com base na AUC.

No estudo de desenvolvimento pré e pós natal em ratos, com iptacopano administrado por via oral a fêmeas durante a gestação, parto e lactação (desde o dia 6 de gestação até ao dia 21 de lactação), não houve efeitos adversos nas fêmeas gestantes ou na descendência até à dose mais alta testada de 1000 mg/kg/dia (estimada 5 vezes a DMRH com base na AUC).

Toxicidade de dose repetida

No estudo de toxicidade crónica, um cão macho no nível de dose mais alto (margem para exposição clínica cerca de 20 vezes), foi eutanasiado 103 dias após ter completado a administração de iptacopano devido a anemia grave irreversível, não regenerativa, associada à fibrose de medula óssea. Durante a fase de tratamento, observaram-se achados hematológicos indicativos de inflamação e diseritropoiese. Não foi identificado nenhum mecanismo para os achados observados e não pode ser excluída uma relação com o tratamento.

Mutagenicidade e carcinogenicidade

Iptacopano não foi genotóxico ou mutagénico numa bateria de ensaios *in vitro* e *in vivo*.

Os estudos de carcinogenicidade realizados com iptacopano em ratinhos e ratos com administração por via oral não identificaram qualquer potencial carcinogénico. As doses mais altas de iptacopano estudadas em ratinhos (1000 mg/kg/dia) e em ratos (750 mg/kg/dia) foram aproximadamente 4 e 12 vezes a DMRH com base na AUC, respetivamente.

Fototoxicidade

Os testes de fototoxicidade *in vitro* e *in vivo* foram ambíguos. No estudo de fototoxicidade *in vivo*, com iptacopano com doses entre 100 e 1000 mg/kg (equivalente a 38 vezes a C_{max} total no ser humano na DMRH), alguns ratinhos revelaram um padrão de resposta não dependente da dose de eritema mínimo transitório, crostas e secura e um ligeiro aumento no peso médio das orelhas após a irradiação.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Invólucro da cápsula

Gelatina

Óxido de ferro encarnado (E172)

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Tinta de impressão

Óxido de ferro negro (E172)

Solução de concentrado de amónia (E527)

Hidróxido de potássio (E525)

Propilenoglicol (E1520)

Goma-laca (E904)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

FABHALTA é fornecido em blisters de PVC/PE/PVDC com proteção de folha de alumínio.

Embalagens contendo 28 ou 56 cápsulas.

Embalagem múltiplas contendo 168 (3 embalagens de 56) cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1802/001-003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

17 de maio de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovénia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de FABHALTA em cada Estado Membro o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) deve acordar com a Autoridade Nacional Competente o conteúdo e formato do programa educacional, incluindo os meios de comunicação, as modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O programa educacional tem como objetivo disponibilizar aos profissionais de saúde (PS) e aos doentes/cuidadores informação educacional sobre as seguintes áreas de segurança de interesse:

- Infecções causadas por bactérias encapsuladas
- Hemólise grave após descontinuação de iptacopano em doentes com HPN

O TAIM deve assegurar, em cada Estado Membro onde FABHALTA é comercializado, que todos os profissionais de saúde e doentes/cuidadores que possam prescrever ou usar FABHALTA tenham acesso ou lhes seja fornecido o seguinte pacote educacional:

- Material educacional para o médico
- Pacote de informação para o doente

Material educacional para o médico:

- O Resumo das Características do Medicamento
- Guia para profissionais de saúde

• O Guia para profissionais de saúde deve conter as seguintes mensagens chave:

- FABHALTA pode aumentar o risco de infeções graves com bactérias encapsuladas, incluindo *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*.
- Garantir que os doentes são vacinados contra *N. meningitidis* e *S. pneumoniae* antes de iniciar tratamento, e/ou recebem profilaxia antibiótica até 2 semanas após a vacinação.
- Recomendar a vacinação contra *H. influenzae* aos doentes onde as vacinas estejam disponíveis.
- Assegurar que FABHALTA apenas é dispensado após uma confirmação por escrito de que o doente recebeu a vacinação contra *N. meningitidis* e *S. pneumoniae*, de acordo com as diretrizes nacionais de vacinação atuais, e/ou está a receber profilaxia antibiótica.
- Garantir que os prescritores ou farmacêuticos recebem anualmente lembretes das revacinações obrigatórias de acordo com as diretrizes nacionais de vacinação atuais (incluindo *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* e, se apropriado, *H. influenzae*)
- Monitorizar os doentes para deteção de sinais e sintomas de sepsis, meningite ou pneumonia, tais como: febre com ou sem arrepios ou calafrios, cefaleia e febre, febre e erupção cutânea, febre com dor no peito e tosse, febre com falta de ar/respiração acelerada, febre com frequência cardíaca elevada, cefaleia com náuseas ou vômitos, cefaleia com rigidez do pescoço ou das costas, confusão, dor no corpo com sintomas típicos de gripe, pele húmida, sensibilidade dos olhos à luz. Se houver suspeita de infeção bacteriana, tratar com antibióticos imediatamente.
- Em doentes com HPN, a descontinuação de FABHALTA pode aumentar o risco de hemólise grave, portanto, o aconselhamento sobre o cumprimento do esquema posológico é importante, assim como a monitorização rigorosa de sinais de hemólise após descontinuação do tratamento. Se a descontinuação de FABHALTA for necessária, deve ser considerada terapêutica alternativa. Se ocorrer hemólise

após descontinuação de FABHALTA, deve ser considerado o reinício do tratamento. Os possíveis sinais e sintomas que é preciso observar são: níveis elevados de lactato desidrogenase (LDH) juntamente com diminuição súbita de hemoglobina ou tamanho do clone HPN, fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, dispneia, disfagia, disfunção erétil ou acontecimentos adversos vasculares *major* incluindo trombose.

- Detalhes sobre PASS para doentes com HPN e como incluir doentes, se aplicável.

Pacote de informação para o doente:

- Folheto informativo
- Guia para o doente/cuidador
- Cartão de segurança para o doente

• **O Guia para o doente/cuidador deve conter as seguintes mensagens chave:**

- O tratamento com FABHALTA pode aumentar o risco de infeções graves.
- Os médicos irão informá-lo sobre que vacinas são necessárias antes do tratamento e/ou da necessidade de receber profilaxia antibiótica.
- Os sinais e sintomas de infeção grave são: febre com ou sem arrepios ou calafrios, cefaleia e febre, febre e erupção cutânea, febre com dor no peito e tosse, febre com falta de ar/respiração acelerada, febre com frequência cardíaca elevada, cefaleia com náuseas ou vômitos, cefaleia com rigidez do pescoço ou das costas, confusão, dor no corpo com sintomas típicos de gripe, pele húmida, sensibilidade dos olhos à luz.
- Contacte o seu médico caso sinta qualquer um dos sinais ou sintomas descritos acima e procure atendimento médico imediato no centro médico mais próximo.
- Se tem HPN, a descontinuação de FABHALTA pode aumentar o risco de grave destruição dos glóbulos vermelhos (hemólise). É importante que siga o regime de tratamento programado. Os possíveis sinais e sintomas a que precisa de estar atento são: fadiga, sangue na urina, dor abdominal, falta de ar, dificuldade em engolir, disfunção erétil ou acontecimentos adversos vasculares *major* incluindo trombose.
- Fale com o seu médico antes de descontinuar FABHALTA.
- Se falhou uma dose, tome-a logo que possível, mesmo que seja próximo da dose seguinte.
- Irá receber um cartão de segurança do doente e irá necessitar de o trazer consigo e informar qualquer profissional de saúde que está a ser tratado com FABHALTA.
- Se sentir quaisquer reações adversas, incluindo infeções ou hemólise grave, é importante que os notifique imediatamente.
- Irá ser informado sobre os detalhes para inclusão no PASS se tem HPN.

• **Cartão de segurança do Doente:**

- Declaração de que o doente está a receber FABHALTA.
- Sinais e sintomas de infeção grave causada por bactérias encapsuladas e aviso para procurar tratamento imediato com antibióticos se houver suspeita de infeção bacteriana.
- Dados do contacto onde um profissional de saúde pode receber mais informações.

• **Sistema de acesso controlado:**

- O TAIM deve garantir que em cada Estado Membro onde FABHALTA é comercializado, existe um sistema destinado a controlar o acesso para além das medidas de minimização do risco de rotina. O seguinte requisito deve ser cumprido antes do produto ser dispensado:
- Submissão de confirmação por escrito da vacinação do doente contra infeções por *N. meningitidis* e *S. pneumoniae* e/ou toma de profilaxia antibiótica de acordo com as diretrizes nacionais.

- **Lembrete anual de revacinações obrigatórias:**
 - O TAIM deve enviar aos prescritores ou farmacêuticos que prescrevem/dispensam FABHALTA anualmente um lembrete de modo a que o prescritor/farmacêutico verifique se a revacinação (reforço de vacinação) contra infeções por *N. Meningitidis* e *S. pneumoniae* é necessária para os seus doentes em tratamento com FABHALTA, de acordo com as recomendações das diretrizes de vacinação locais.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM CONTENDO 28 CÁPSULAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

FABHALTA 200 mg cápsulas
iptacopano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém iptacopano cloridrato monohidratado equivalente a 200 mg de iptacopano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

28 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1802/001 28 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

FABHALTA 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM INTERMÉDIA DE EMBALAGEM CONTENDO 28 CÁPSULAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

FABHALTA 200 mg cápsulas
iptacopano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém iptacopano cloridrato monohidratado equivalente a 200 mg de iptacopano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

14 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

“Código QR a ser incluído”

www.fabhalta.eu

Leia este código

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇA

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1802/001 28 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

FABHALTA 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM CONTENDO 56 CÁPSULAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

FABHALTA 200 mg cápsulas
iptacopano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém iptacopano cloridrato monohidratado equivalente a 200 mg de iptacopano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

56 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

“Código QR a ser incluído”

www.fabhalta.eu

Leia este código

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1802/002 56 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

FABHALTA 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR DE EMBALAGEM MÚLTIPLA (COM *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

FABHALTA 200 mg cápsulas
iptacopano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém iptacopano cloridrato monohidratado equivalente a 200 mg de iptacopano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

Embalagem múltipla: 168 (3 x 56) cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO)

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

FABHALTA 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM INTERMÉDIA DE EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

FABHALTA 200 mg cápsulas
iptacopano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém iptacopano cloridrato monohidratado equivalente a 200 mg de iptacopano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

56 cápsulas
Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

“Código QR a ser incluído”
www.fabhalta.eu
Leia este código

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

FABHALTA 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLÍSTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLÍSTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

FABHALTA 200 mg cápsulas
iptacopano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sab
Dom

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

FABHALTA 200 mg cápsulas iptacopano

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é FABHALTA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar FABHALTA
3. Como tomar FABHALTA
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar FABHALTA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é FABHALTA e para que é utilizado

FABHALTA contém a substância ativa iptacopano, que pertence a um grupo de medicamentos denominados inibidores do complemento.

FABHALTA é utilizado:

- individualmente em adultos para tratar hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), uma doença em que o sistema imunitário (o sistema de defesa natural do organismo) ataca e danifica os glóbulos vermelhos. FABHALTA é utilizado em doentes adultos que tenham anemia (níveis baixos de glóbulos vermelhos) devido à destruição dos seus glóbulos vermelhos.
- em adultos, para tratar doentes com uma doença chamada glomerulopatia por complemento 3 (GC3)
 - juntamente com um inibidor do sistema renina-angiotensina (inibidor SRA), ou
 - individualmente se um inibidor SRA não funcionar ou não puder ser utilizado.

A substância ativa de FABHALTA, iptacopano, tem como alvo uma proteína denominada Factor B, que está envolvida numa parte do sistema imunitário do organismo denominada “sistema de complemento”. Em doentes com HPN, o sistema de complemento é hiperativo, provocando a destruição e degradação dos glóbulos vermelhos, o que pode levar a anemia, cansaço, dificuldade de funcionamento, dor, dor no estômago (abdómen), urina escura, falta de ar, dificuldade em engolir, impotência e coágulos sanguíneos. Ao atacar e bloquear a proteína Factor B, iptacopano pode impedir o sistema de complemento de atacar os glóbulos vermelhos. Este medicamento tem mostrado aumentar o número de glóbulos vermelhos e assim pode melhorar os sintomas da anemia.

Em doentes com GC3, o sistema complemento é hiperativo, levando a deposição de C3 nos glomérulos (uma parte dos rins) causando inflamação e fibrose (cicatrização e espessamento do tecido). Como resultado, doentes com GC3 frequentemente têm níveis altos de proteína na urina (proteinúria) e declínio progressivo da função renal ao longo do tempo. Ao ligar-se à proteína Factor

B, iptacopano pode reduzir a deposição de C3 no rim. Este medicamento tem demonstrado reduzir os níveis de proteína na urina e o declínio da função renal.

2. O que precisa de saber antes de tomar FABHALTA

Não tome FABHALTA

- se tem alergia a iptacopano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se não foi vacinado contra *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*, a menos que o seu médico decida que é necessário tratamento urgente com FABHALTA.
- se tem uma infeção provocada por um tipo de bactérias denominadas bactérias encapsuladas, including *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ou *Haemophilus influenzae* tipo B, antes de iniciar o tratamento com FABHALTA.

Advertências e precauções

Infeção grave provocada por bactérias encapsuladas

FABHALTA pode aumentar o risco de infeção provocada por bactérias encapsuladas, incluindo *Neisseria meningitidis* (bactéria que provoca doença meningocócica, incluindo infeção grave do revestimento do cérebro e do sangue) e *Streptococcus pneumoniae* (bactéria que provoca doença pneumocócica, incluindo infeção dos pulmões, ouvidos e sangue).

Fale com o seu médico antes de iniciar FABHALTA para garantir que recebe vacinação contra *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*. Pode também receber vacinação contra *Haemophilus influenzae* tipo B se esta estiver disponível no seu país. Mesmo que tenha recebido estas vacinas no passado, pode ter de ser revacinado antes de iniciar FABHALTA.

Estas vacinas devem ser administradas pelo menos 2 semanas antes de iniciar FABHALTA. Se isto não for possível, será vacinado logo que possível após o início de FABHALTA e o seu médico irá prescrever antibióticos para tomar até 2 semanas após ter sido vacinado para reduzir o risco de infeção.

Deve ter consciência de que a vacinação reduz o risco de infeções graves mas pode não prevenir todas as infeções graves. Deve ser monitorizado de perto pelo seu médico para sintomas de infeção.

Informe o seu médico imediatamente se tiver algum dos seguintes sintomas de infeção grave durante o tratamento com FABHALTA:

- febre com ou sem arrepios ou calafrios
- dor de cabeça e febre
- febre e uma erupção na pele
- febre com dor no peito e tosse
- febre com falta de ar/respiração acelerada
- febre com frequência cardíaca elevada
- dor de cabeça com má disposição (náuseas) ou vómitos
- dor de cabeça com rigidez do pescoço ou das costas
- confusão
- dores no corpo com sintomas tipo gripais
- pele húmida
- olhos sensíveis à luz

Crianças e adolescentes

Não administre FABHALTA a crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade. Não existem dados disponíveis sobre a segurança e efetividade de FABHALTA neste grupo de idade.

Outros medicamentos e FABHALTA

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos sem prescrição. Em especial:

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar determinados medicamentos porque podem impedir que FABHALTA corretamente:

- alguns medicamentos utilizados para tratar infeções bacterianas – tais como rifampicina

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos porque FABHALTA pode impedir estes medicamentos de atuarem corretamente:

- alguns medicamentos utilizados para tratar a epilepsia – tais como carbamazepina
- alguns medicamentos utilizados para prevenir a rejeição de órgãos após transplante de um órgão – tais como ciclosporina, sirolímus, tacrolímus
- alguns medicamentos utilizados para tratar enxaquecas – tais como ergotamina
- alguns medicamentos utilizados para tratar a dor crónica – tais como fentanilo
- alguns medicamentos utilizados para controlar os movimentos ou sons involuntários – tais como pimozida
- alguns medicamentos utilizados para tratar o ritmo cardíaco anormal – tais como quinidina
- alguns medicamentos utilizados para tratar a diabetes tipo 2 – tais como repaglinida
- alguns medicamentos utilizados para tratar a infeção por hepatite C – tais como dasabuvir
- alguns medicamentos utilizados para tratar o cancro – tais como paclitaxel

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Deve também informar o seu médico se ficar grávida durante o tratamento com FABHALTA. O seu médico irá debater consigo os potenciais riscos de tomar FABHALTA durante a gravidez ou a amamentação.

O seu médico irá decidir se deve tomar FABHALTA enquanto está grávida apenas após uma avaliação cuidadosa do risco-benefício.

Desconhece-se se iptacopano, a substância ativa de FABHALTA, passa para o leite humano e se pode afetar o recém-nascido/lactente amamentado.

O seu médico irá decidir se deve deixar de amamentar ou parar o tratamento com FABHALTA, tendo em conta o benefício da amamentação para o seu bebé e o benefício do tratamento para si.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Este medicamento não tem influência ou tem uma influência desprezável sobre a capacidade de conduzir e operar máquinas.

3. Como tomar FABHALTA

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Não exceda a dose prescrita.

A dose recomendada é 200 mg (uma cápsula) por via oral duas vezes por dia (uma vez de manhã e uma à noite). Engula a cápsula de FABHALTA com um copo de água.

Tomar FABHALTA à mesma hora do dia irá ajudar a lembrar-se de quando deve tomar o medicamento.

É importante que tome FABHALTA de acordo com as instruções do seu médico. Para doentes com HPN, isto é importante para reduzir o risco de destruição dos glóbulos vermelhos devido a HPN.

FABHALTA com alimentos

FABHALTA pode ser tomado com ou sem alimentos.

Transitar de outro medicamento para HPN para FABHALTA

Se está a transitar de qualquer outro medicamento para a HPN, fale com o seu médico sobre quando começar a tomar FABHALTA.

Durante quanto tempo tomar FABHALTA

HPN é uma doença para toda a vida e espera-se que irá necessitar de usar FABHALTA durante um longo período de tempo. O seu médico irá monitorizar a sua doença regularmente para verificar se o tratamento está a ter o efeito desejado.

Se tiver dúvidas sobre quanto tempo irá necessitar de tomar FABHALTA, fale com o seu médico.

Se tomar mais FABHALTA do que deveria

Se acidentalmente tiver tomado demasiadas cápsulas ou se alguém acidentalmente tomou o seu medicamento, fale com o seu médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar FABHALTA

Se falhar uma ou mais doses, tome uma dose de FABHALTA logo que se lembrar (mesmo que seja pouco antes da próxima dose programada), depois tome a dose seguinte à hora habitual. Se tem HPN e se falhar várias doses seguidas, contacte o seu médico que pode decidir monitorizá-lo para deteção de sinais de destruição de glóbulos vermelhos (ver secção “Se parar de tomar FABHALTA” abaixo).

Se parar de tomar FABHALTA

Parar o tratamento com FABHALTA pode piorar a sua doença Não pare de tomar FABHALTA sem falar primeiro com o seu médico.

Se tem HPN e se o seu médico decidir parar o seu tratamento com este medicamento, irá ser monitorizado de perto durante pelo menos 2 semanas após parar o tratamento para deteção de quaisquer sinais de destruição dos glóbulos vermelhos. O seu médico pode prescrever um medicamento diferente para HPN ou reiniciar o seu tratamento com FABHALTA.

Sintomas ou problemas que podem acontecer devido à destruição dos glóbulos vermelhos incluem:

- níveis baixos de hemoglobina no sangue, como visíveis nas análises ao sangue
- cansaço
- sangue na urina
- dor no estômago (abdómen)
- falta de ar
- dificuldade em engolir
- disfunção erétil (impotência)
- coágulos de sangue (trombose)

Se sentir algum destes após parar o tratamento, contacte o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

O efeito indesejável mais grave é infecção grave. Se sentir qualquer dos sintomas de infecção grave listados em “Infecção grave provocada por bactérias encapsuladas” na secção 2 deste folheto, deve informar imediatamente o seu médico.

Efeitos indesejáveis para HPN

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- infecções do nariz e da garganta (infecção do trato respiratório superior)
- dor de cabeça
- diarreia

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- tosse persistente ou irritação das vias respiratórias (bronquite)
- níveis baixos de plaquetas (que ajudam o sangue a coagular) no sangue (trombocitopenia), o que pode causar hemorragias ou desenvolver nódos negros mais facilmente.
- tonturas
- dor no estômago (abdómen)
- má disposição (náuseas)
- dor nas articulações (artralgia)
- infecção do trato urinário

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- infecção pulmonar, que pode provocar dor no peito, tosse e febre
- erupção na pele com comichão (urticária)

Efeitos indesejáveis para GC3

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- infecções do nariz e da garganta (infecção do trato respiratório superior)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- infecção pneumocócica incluindo infecção pulmonar (pneumonia) e infecção do sangue (sépsis)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar FABHALTA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de FABHALTA

- A substância ativa é iptacopano.
- Os outros componentes são:
 - Invólucro da cápsula: gelatina, óxido de ferro vermelho (E172), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172)
 - Tinta de impressão: óxido de ferro negro (E172), solução de concentrado de amónia (E527), hidróxido de potássio (E525), propileno glicol (E1520), goma-laca (E904)

Qual o aspeto de FABHALTA e conteúdo da embalagem

Cápsulas opacas, amarelo-claro, com “LNP200” no corpo e “NVR” na tampa, contendo pó branco ou quase branco a rosa-púrpura claro. O tamanho da cápsula é aproximadamente 21 a 22 mm.

FABHALTA é fornecido em blisters de PVC/PE/PVDC com proteção de folha de alumínio.

FABHALTA está disponível em

- embalagens contendo 28 ou 56 cápsulas e em
- embalagem múltiplas contendo 3 embalagens, cada contendo 56 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovénia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.