

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, nieprzezroczysta 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 bładofioletowo-różowego.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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.

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 z PNH o istotnym znaczeniu przestrzegania schematu dawkowania, 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, u których doszło do pominięcia kilku 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 zmieniający leczenie z przeciwciał anti-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.

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 (wyliczony wskaźnik przesączania kłębuszkowego [ang. *estimated glomerular filtration rate*, 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 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 należy kontrolować pod kątem potencjalnych przedmiotowych i podmiotowych objawów hemolizy.

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 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.

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 iptakopanem 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 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%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych z iptakopanem u pacjentów z PNH. 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
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zakażenie górnych dróg oddechowych ¹	Bardzo często
Zakażenie układu moczowego ²	Często
Zapalenie oskrzeli ³	Często
Bakteryjne zapalenie płuc	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Zmniejszenie liczby płytek krwi	Często
Zaburzenia układu nerwowego	
Ból głowy ⁴	Bardzo często
Zawroty głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Biegunka	Bardzo często
Ból brzucha ⁵	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 i 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 Ból głowy obejmuje następujące preferowane terminy: ból głowy i uczucie dyskomfortu w obrębie głowy.	
⁵ Bol brzucha obejmuje następujące preferowane terminy: ból brzucha, ból w górnej części brzucha, tkliwość dotykowa brzucha i uczucie dyskomfortu w brzuchu.	

Opis wybranych działań niepożądanych

Zmniejszenie liczby płytek krwi

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 przeciw płytkowe 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.

Zakażenia

W badaniach klinicznych nad PNH 1/164 (0,6%) pacjent z PNH 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.

Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi i zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi

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).

Zmniejszenie częstości akcji serca

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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych kilku pacjentów przyjęło maksymalnie do 800 mg iptakopanem 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. 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.

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.

Elektrofizjologia serca

W badaniu klinicznym nad QTc prowadzonym u zdrowych ochotników pojedyncze supratherapeutyczne 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

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 iptakopaniem 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 iptakopan i 272,7 (84,8) U/l w grupie leczonej przeciwciałem anti-C5. Średnia (SD) bezwzględna liczba retikulocytów wyniosła 193,2 (83,6) 10⁹/l w grupie leczonej iptakopanem i 190,6 (80,9) 10⁹/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.

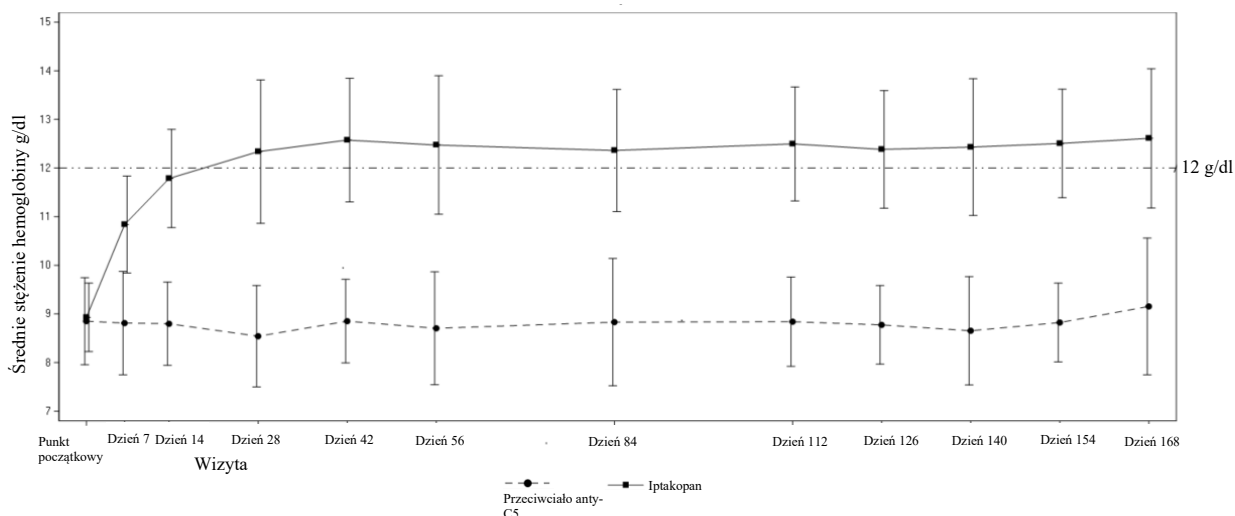
Iptakopan wykazał przewagę nad leczeniem przeciwciałem anti-C5 w odniesieniu do dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych, a także kilku drugorzędowych punktów końcowych obejmujących brak konieczności transfuzji, zmiany stężenia hemoglobiny względem wartości początkowych, wynik w skali funkcjonalnej 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.

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.

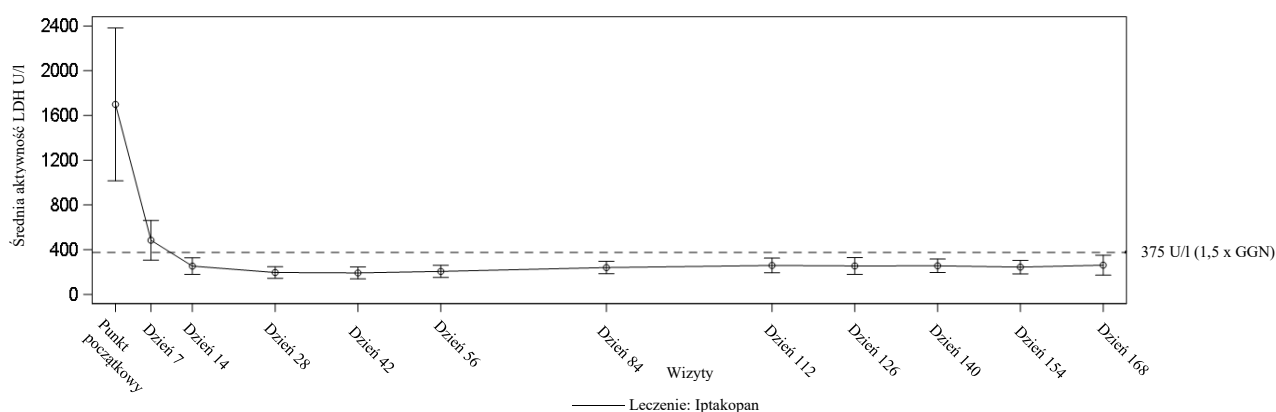
Skuteczność oceniano na podstawie pierwszorzędowego punktu końcowego, czyli wpływu leczenia iptakopanem na odsetek pacjentów, którzy uzyskali poprawę stężenia hemoglobiny (utrzymujące się zwiększenie stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl względem wartości początkowych, bez konieczności transfuzji krwinek czerwonych, 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
<p>^{a,e,j} Oceniane pomiędzy dniem 126 a 168^(a), 14 a 168^(e), 1 a 168^(j).</p> <p>^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).</p> <p>^c Wskaźnik odpowiedzi odpowiada odsetkowi oszacowanemu na podstawie modelu.</p> <p>^d Wartość progowa dla wykazania korzyści wyniosła 15%, co odpowiada odsetkowi, jakiego należałoby oczekiwać w przypadku leczenia przeciwciałem anti-C5.</p> <p>^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.</p> <p>^{g,h} Skorygowana średnia oceniana pomiędzy dniem 126 a 168, wartości z okresu 30 dni po transfuzji zostały wykluczone^(g)/włączone^(h) do analizy.</p> <p>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 $>1,5$ x GGN i zwiększenie aktywności LDH względem 2 ostatnich pomiarów).</p>	

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



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 (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 osiągnąć 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 iptakopan 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) iptakopan. 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 iptakopan w dawce 200 mg dwa razy na dobę średnia geometryczna pozornej objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym wyniosła około 265 litrów.

Metabolizm

Głównym szlakiem eliminacji iptakopan są przemiany metaboliczne, przy czym około 50% dawki podlega procesom utleniania. Metabolizm iptakopan obejmuje N-dealkilację, O-deetylację, utlenianie i odwodornienie, głównie za pośrednictwem CYP2C8 przy małym udziale CYP2D6. Drugorzędny 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 iptakopan uznaje się za farmakologicznie nieaktywne.

Eliminacja

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników po doustnym podaniu pojedynczej dawki 100 mg iptakopanu znakowanego [¹⁴C] średnie całkowite wydalanie radioaktywności (iptakopan i metabolity) wyniosło 71,5% w kale i 24,8% w moczu. W szczególności 17,9% dawki było wydalane 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/min. Okres półtrwania ($t_{1/2}$) iptakopanu w stanie stacjonarnym wynosi około 25 godzin po podaniu iptakopanu w dawce 200 mg dwa razy na dobę.

Liniowość 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 iptakopaniem 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

2 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

05/2024

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