

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

FABHALTA 200 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 200 mg iptakopanu ve formě monohydrátu iptakopan-hydrochloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka)

Světle žlutá, neprůhledná tvrdá tobolka velikosti 0 (21,2 až 22,2 mm) s označením „LNP200“ na těle a „NVR“ na víčku, obsahující bílý nebo téměř bílý až světle purpurově růžový prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Paroxysmální noční hemoglobinurie

Přípravek FABHALTA je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH), kteří mají hemolytickou anemii.

Glomerulopatie C3 složky komplementu

Přípravek FABHALTA je indikován k léčbě dospělých pacientů s glomerulopatií C3 složky komplementu (C3G) v kombinaci s inhibítorem renin-angiotenzinového systému (RAS) nebo u pacientů s intolerancí inhibitoru RAS nebo u kterých je inhibitor RAS kontraindikován (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 200 mg užívaná perorálně dvakrát denně.

Zdravotníci musí pacienty poučit o důležitosti dodržování dávkovacího schématu. U pacientů s PNH je to důležité kvůli minimalizaci rizika hemolýzy (viz bod 4.4).

Pokud dojde k vynechání dávky nebo dávek, je třeba pacienta poučit, aby užil jednu dávku co nejdříve (i když je to krátce před další plánovanou dávkou), a poté pokračoval v pravidelném dávkovacím schématu. Pacienti s PNH, kteří vynechali několik po sobě jdoucích dávek, mají být sledováni s ohledem na možné známky a příznaky hemolýzy.

PNH je onemocnění, které vyžaduje dlouhodobou léčbu. Vysazení tohoto léčivého přípravku se nedoporučuje, pokud to není klinicky indikováno (viz bod 4.4).

Pacienti s PNH přecházející z anti-C5 (ekulizumab, ravulizumab) nebo jiné léčby na iptakopan

Ke snížení potenciálního rizika hemolýzy při náhlém přerušení léčby:

- U pacientů přecházejících z ekulizumabu má být léčba zahájena nejpozději 1 týden po poslední dávce ekulizumabu.
- U pacientů přecházejících z ravulizumabu má být léčba zahájena nejpozději 6 týdnů po poslední dávce ravulizumabu.

Přechody z jiných inhibitorů komplementu než u ekulizumabu a ravulizumabu nebyly studovány.

Pacienti s C3G po transplantaci ledviny (recidivující C3G)

Diagnóza recidivující C3G má být založena na histologickém vyšetření C3 depozitů v glomerulech transplantované ledviny. Depozita C3 mohou být detekována při rutinní potransplantační biopsii; jinak má být biopsie provedena v případě, že klinické známky naznačují recidivující C3G. Stejně jako ve studii X2202 (viz bod 5.1) může být léčba iptakopaniem zahájena před nástupem klinických známek, jako jsou snížení odhadované rychlosti glomerulární filtrace (eGFR) nebo zvýšení poměru protein/kreatinin v moči (UPCR). Existují omezené zkušenosti z klinických studiích s použitím iptakopanu u pacientů s recidivující C3G po transplantaci (viz bod 5.1).

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a starších není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (eGFR mezi 60 a < 90 ml/min) nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR mezi 30 a < 60 ml/min) není nutná žádná úprava dávky. V současné době nejsou k dispozici žádné údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo na dialýze a nelze podávat žádná doporučení pro dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Použití iptakopanu se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh). U pacientů s lehkou (třída A dle Childa a Pugh) nebo středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost iptakopanu u dětí ve věku do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Tento léčivý přípravek může být užíván s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti, kteří nejsou v současné době očkováni proti bakteriím *Neisseria meningitidis* a *Streptococcus pneumoniae*, pokud riziko odkladu léčby nepřeváží riziko vzniku infekce způsobené těmito opouzdřenými bakteriemi (viz bod 4.4).
- Pacienti s nevyřešenou infekcí způsobenou opouzdřenými bakteriemi, včetně bakterií *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* nebo *Haemophilus influenzae* typu B, při zahájení léčby.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Závažné infekce způsobené opouzdřenými bakteriemi

Použití inhibitorů komplementu, jako je iptakopan, může predisponovat jedince k závažným, život ohrožujícím nebo fatálním infekcím způsobeným opouzdřenými bakteriemi. Aby se snížilo riziko infekce, musí být všichni pacienti očkováni proti opouzdřeným bakteriím, včetně bakterií *Neisseria meningitidis* a *Streptococcus pneumoniae*. Zároveň se doporučuje očkovat pacienty proti bakterii *Haemophilus influenzae* typu B, pokud je vakcína dostupná. Zdravotníci pracovníci se mají řídit místními doporučenými postupy pro očkování.

Vakcíny mají být podány nejméně 2 týdny před podáním první dávky iptakopanu. Pokud musí být léčba zahájena před vakcinací, pacienti mají být očkováni co nejdříve a je třeba jim poskytnout antibakteriální profylaxi do 2 týdnů po podání vakcíny.

V případě potřeby mohou být pacienti přeočkováni v souladu s místními doporučenými postupy pro očkování.

Očkování snižuje, ale nevylučuje riziko závažné infekce. Závažná infekce se může rychle stát život ohrožující nebo fatální, pokud není včas rozpoznána a léčena. Pacienti mají být informováni a sledováni s ohledem načasné známky a příznaky závažné infekce. Pacienti mají být okamžitě vyšetřeni a léčeni, pokud existuje podezření na infekci. Použití iptakopanu během léčby závažné infekce je možné zvážit na základě posouzení rizik a přínosů (viz bod 4.8).

Laboratorní sledování PNH

Pacienti s PNH užívající iptakopan mají být pravidelně sledováni s ohledem na známky a příznaky hemolýzy, včetně měření hladin laktátdehydrogenázy (LDH).

Sledování projevů PNH po ukončení léčby

Pokud musí být léčba ukončena, mají být pacienti s PNH pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky hemolýzy po dobu nejméně 2 týdnů po poslední dávce. Mezi tyto známky a příznaky patří mimo jiné zvýšení hladiny LDH spolu s náhlým poklesem hladiny hemoglobinu nebo zmenšením velikosti PNH klonu, únava, hemoglobinurie, bolest břicha, dyspnoe, dysfagie, erektilní dysfunkce nebo závažné nežádoucí cévní příhody (MAVE), včetně žilní nebo arteriální trombózy. Pokud je nutné léčbu ukončit, je třeba zvážit jinou vhodnou léčbu.

Pokud dojde po vysazení iptakopanu k hemolýze, je třeba zvážit opětovné zahájení léčby.

Současné podávání s jinými léčivými přípravky

Současné užívání iptakopanu se silnými induktory CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP a OATP1B1/3 nebylo klinicky studováno; proto se souběžné užívání nedoporučuje vzhledem k možnému snížení účinnosti iptakopanu (viz bod 4.5). Není-li možné určit jiný vhodný souběžně podávaný léčivý přípravek, je třeba pacienty s PNH sledovat s ohledem na možné známky a příznaky hemolýzy.

Léčba pacientů s C3G

Pacienti s C3G léčení imunosupresivou mohou při léčbě iptakopanem vykazovat mírné snížení proteinurie, což je u těchto pacientů pravděpodobně spojeno s povahou C3G, která je víc rezistentní na léčbu.

Nejsou žádné zkušenosti s použitím iptakopanu u pacientů s C3G v nativní ledvině, kteří mají proteinurii nižší než 1 g/g na začátku léčby.

Edukační materiály

Všichni lékaři, kteří budou předepisovat přípravek FABHALTA, se musí ujistit, že obdrželi a jsou obeznámeni s edukačními materiály pro lékaře. Lékaři musí pacientovi vysvětlit a prodiskutovat s ním přínosy a rizika léčby přípravkem FABHALTA a poskytnout mu informační balíček pro pacienta. Pacient musí být poučen, aby vyhledal okamžitou lékařskou pomoc, pokud se u něj po ukončení léčby objeví jakékoli známky nebo příznaky závažné infekce nebo závažné hemolýzy (pacienti s PNH).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na iptakopan

Silné induktory CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP a OATP1B1/3

Ačkoli současné podávání iptakopanu se silnými induktory CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP a OATP1B1/3, jako je rifampicin, nebylo klinicky studováno, současné podávání s iptakopanem se nedoporučuje vzhledem k možné snížené účinnosti iptakopanu (viz bod 4.4).

Účinky iptakopanu na jiné léčivé přípravky

Substráty CYP3A4

Údaje *in vitro* ukázaly, že iptakopan má potenciál pro indukci CYP3A4 a může snížit expozici senzitivních substrátů CYP3A4. Současné podávání iptakopanu a senzitivních substrátů CYP3A4 nebylo klinicky studováno. Opatrnosti je třeba v případě, že je vyžadováno současné podávání iptakopanu se senzitivními substráty CYP3A4, zejména u těch s úzkým terapeutickým indexem (např. karbamazepin, cyklosporin, ergotamin, fentanyl, pimoqid, chinidin, sirolimus, takrolimus).

Substráty CYP2C8

Údaje *in vitro* ukázaly, že iptakopan má potenciál pro časově závislou inhibici CYP2C8 a může zvýšit expozici senzitivních substrátů CYP2C8, jako je repaglinid, dasabuvir nebo paklitaxel. Současné podávání iptakopanu a senzitivních substrátů CYP2C8 nebylo klinicky studováno. Opatrnosti je třeba v případě, že je vyžadováno současné podávání iptakopanu se senzitivními substráty CYP2C8.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání iptakopanu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky při expozicích mezi 2násobkem a 8násobkem expozice u člověka při maximální doporučené dávce pro člověka (viz bod 5.3).

PNH v těhotenství je spojena jak s nepříznivými následky pro matku, včetně zhoršujících se cytopenií, trombotických příhod, infekcí, krvácení, potratů a zvýšené mateřské mortality, tak s nepříznivými následky pro plod, včetně úmrtí plodu a předčasného porodu.

C3G v těhotenství může být spojena jak s nepříznivými následky pro matku, zejména s preeklampií a potratem, tak s nepříznivými následky pro plod, včetně předčasného porodu a nízké porodní hmotnosti.

Použití iptakopanu u těhotných žen nebo žen, které plánují otěhotnět, je možné zvážit pouze na základě pečlivého posouzení rizika a přínosů, pokud je to nezbytné.

Kojení

Není známo, zda se iptakopan vylučuje do lidského mateřského mléka. Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích iptakopanu na kojeného novorozence/dítě nebo na tvorbu mléka.

Riziko pro kojení novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku FABHALTA.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku iptakopanu na lidskou fertilitu. Dostupné neklinické údaje nenaznačují vliv léčby iptakopanem na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek FABHALTA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u dospělých pacientů s PNH byly infekce horních cest dýchacích (18,9 %), bolest hlavy (18,3 %) a průjem (11,0 %). Nejčastěji hlášeným závažným nežádoucím účinkem byla infekce močových cest (1,2 %).

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u dospělých pacientů s C3G byla infekce horních cest dýchacích (12,9 %). Nejčastěji hlášeným závažným nežádoucím účinkem byla pneumokoková infekce (1 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 1 ukazuje nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích s iptakopanem u pacientů s PNH a C3G. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů (SOC) MedDRA seřazené podle frekvence s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů Nežádoucí účinek	Kategorie frekvence	
	PNH	C3G
Infekce a infestace		
Infekce horních cest dýchacích ¹	Velmi časté	Velmi časté
Infekce močových cest ²	Časté	
Bronchitida ³	Časté	
Pneumokoková infekce ⁴		Časté
Bakteriální pneumonie	Méně časté	
Poruchy krve a lymfatického systému		
Snížený počet trombocytů	Časté	
Poruchy nervového systému		
Bolest hlavy ⁵	Velmi časté	
Závrať	Časté	
Gastrointestinální poruchy		
Průjem	Velmi časté	
Bolest břicha ⁶	Časté	
Nauzea	Časté	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Kopřivka	Méně časté	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
Artralgie	Časté	
¹ Infekce horních cest dýchacích zahrnuje preferované termíny chřipka, nazofaryngitida, faryngitida, rýma, infekce horních cest dýchacích a virová infekce horních cest dýchacích. ² Infekce močových cest zahrnuje preferované termíny infekce močových cest a cystitida způsobená bakterií <i>Escherichia coli</i> . ³ Bronchitida zahrnuje preferované termíny bronchitida, bronchitida způsobená bakterií <i>Haemophilus influenzae</i> a bakteriální bronchitida. ⁴ Pneumokoková infekce zahrnuje preferované termíny pneumokoková pneumonie a pneumokoková seps. ⁵ Bolest hlavy zahrnuje preferované termíny bolest hlavy a diskomfort v oblasti hlavy. ⁶ Bolest břicha zahrnuje preferované termíny bolest břicha, bolest horní poloviny břicha, citlivost břicha a diskomfort v oblasti břicha.		

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

V klinických studiích PNH byla hlášena závažná bakteriální pneumonie během léčby iptakopanem u 1 ze 164 pacientů s PNH (0,6 %); pacient byl očkovan proti bakteriím *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae* typu B a zotavil se po léčbě antibiotiky při pokračující léčbě iptakopanem.

V dokončených klinických studiích C3G byla hlášena závažná pneumokoková infekce s pneumonií a sepsí během léčby iptakopanem u 1 pacienta s C3G; pacient byl očkovan proti bakteriím *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae* typu B a zotavil se po léčbě antibiotiky. Léčba iptakopanem byla přerušena a znovu zahájena po uzdravení.

Snížený počet trombocytů u pacientů s PNH

Snížení počtu trombocytů bylo hlášeno u 12/164 (7 %) pacientů s PNH. Z toho 5 pacientů mělo příhody mírné závažnosti, 5 mělo středně závažné příhody a 2 měli závažné příhody. Pacienti se závažnými příhodami měli současně protilátky proti trombocytům nebo idiopatickou aplazii kostní dřeně s již existující trombocytopenií. U 7/12 pacientů se tyto příhody objevily během prvních 2 měsíců léčby iptakopanem a po delší expozici (111 až 951 dní) u 5/12 pacientů. K datu ukončení se 7 (58 %) pacientů uzdravilo nebo příhody ustupovaly a léčba iptakopanem pokračovala po celou dobu u všech pacientů.

Zvýšení hladiny cholesterolu v krvi a krevního tlaku u pacientů s PNH

U pacientů léčených iptakopanem v dávce 200 mg dvakrát denně v klinických studiích PNH bylo v 6. měsíci pozorováno průměrné zvýšení celkového cholesterolu a LDL cholesterolu oproti výchozí hodnotě přibližně o 0,7 mmol/l. Průměrné hodnoty zůstaly v normálních rozmezích. Pozorováno bylo zvýšení krevního tlaku, zejména diastolického krevního tlaku (DBP) (průměrné zvýšení o 4,7 mmHg v 6. měsíci). Průměrná hodnota DBP nepřesáhla 80 mmHg. Zvýšení celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a DBP korelovalo se zvýšením hemoglobinu (zlepšení anemie) u pacientů s PNH (viz bod 5.1).

V klinické studii C3G nebyly u pacientů léčených iptakopanem v dávce 200 mg dvakrát denně pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v celkovém cholesterolu, LDL-cholesterolu nebo krevním tlaku ve srovnání s placebem.

Snížení srdeční frekvence u pacientů s PNH

U pacientů léčených iptakopanem v dávce 200 mg dvakrát denně v klinických studiích PNH byl v 6. měsíci pozorován průměrný pokles srdeční frekvence přibližně o 5 tepů za minutu (průměr 68 tepů za minutu).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Během klinických studií užívalo několik pacientů až 800 mg iptakopanu denně a tato dávka byla dobře snášena. U zdravých dobrovolníků byla nejvyšší dávka 1 200 mg podaná v jedné dávce, což bylo dobře snášeno.

V případě podezření na předávkování má být zahájena obecná podpůrná opatření a symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory komplementu, ATC kód: L04AJ08

Mechanismus účinku

Iptakopan je inhibitor proximálního komplementu, který cílí na faktor B (FB), aby selektivně inhiboval alternativní dráhu. U PNH zabraňuje inhibice FB v alternativní dráze komplementové kaskády aktivaci C3 konvertázy a následné tvorbě C5 konvertázy pro kontrolu jak C3 zprostředkované extravaskulární hemolýzy (EVH), tak terminální intravaskulární hemolýzy zprostředkované komplementem (IVH).

U C3G vede nadměrná aktivace alternativní dráhy komplementu k ukládání C3 v glomerulech, což vyvolává zánět, poškození glomerulů a fibrózu ledvin. Iptakopan selektivně blokuje nadměrnou aktivaci alternativní dráhy inhibicí aktivity C3 konvertázy související s alternativní dráhou, což vede ke snížení štěpení C3 a snížení ukládání C3 v ledvinách.

Farmakodynamické účinky

Nástup inhibice alternativní dráhy komplementu, měřený *ex vivo* pomocí testu alternativní dráhy, hladiny Bb (fragment b faktoru B) a plazmatické hladiny C5b-9, byl ≤ 2 hodiny po jednorázové dávce iptakopan u zdravých dobrovolníků.

Srovnatelný účinek iptakopan byl pozorován u pacientů s PNH, kteří byli dříve vystaveni anti-C5 látkám, a u dosud neléčených pacientů.

U dosud neléčených pacientů s PNH iptakopan v dávce 200 mg dvakrát denně snížil LDH po 12 týdnech o $> 60 \%$ ve srovnání s výchozí hodnotou a účinek přetrval až do konce studie.

U pacientů s C3G se průměrná hladina C3 v séru zvýšila o 249 % ve srovnání s výchozí hodnotou ve 14. den léčby iptakopanem, což odráží inhibici patologického štěpení C3. Hodnoty C5b-9 rozpustné v plazmě a C5b-9 rozpustné v moči se snížily oproti výchozí hodnotě o 71,8 %, resp. 92,1 % při prvním pozorování 30. den léčby iptakopanem v dávce 200 mg dvakrát denně. Účinek přetrval po dobu 12měsíčního pozorování. Snížení glomerulární depozice C3 po 6 měsících bylo také pozorováno na základě změny skóre depozita C3.

Srdeční elektrofyzilogie

V klinické studii QTc u zdravých dobrovolníků nevykazovaly jednorázové supratherapeutické dávky iptakopan až do 1 200 mg (které poskytovaly více než čtyřnásobnou expozici dávce 200 mg dvakrát denně) žádný účinek na srdeční repolarizaci nebo interval QT.

Klinická účinnost a bezpečnost

Paroxysmální noční hemoglobinurie

Účinnost a bezpečnost iptakopan u dospělých pacientů s PNH byly hodnoceny ve dvou multicentrických, otevřených, 24týdenních studiích fáze III: studie kontrolovaná aktivním komparátorem (APPLY-PNH) a jednoramenná studie (APPOINT-PNH).

APPLY-PNH: pacienti s PNH se zkušeností s anti-C5 léčbou

Do studie APPLY-PNH byli zařazeni dospělí pacienti s PNH (velikost klonu erytrocytů $\geq 10 \%$) s reziduální anemií (hemoglobin < 10 g/dl) navzdory předchozí léčbě stabilním režimem anti-C5 léčby (buď ekulizumab nebo ravulizumab) po dobu nejméně 6 měsíců před randomizací.

Pacienti (n=97) byli randomizováni v poměru 8:5 buď do skupiny léčené iptakopanem 200 mg perorálně dvakrát denně (n=62), nebo do skupiny léčené anti-C5 (ekulizumab n=23; nebo ravulizumab n=12) po celou dobu trvání 24týdenního randomizovaného kontrolovaného období (RCP). Randomizace byla stratifikována na základě předchozí anti-C5 léčby a transfuzní anamnézy během posledních 6 měsíců.

Demografické údaje a výchozí charakteristiky onemocnění byly mezi léčebnými skupinami obecně dobře vyvážené. Na začátku studie měli pacienti ve skupině s iptakopanem a anti-C5 průměrný (směrodatná odchylka [SD]) věk 51,7 (16,9) let (rozmezí 22-84) a 49,8 (16,7) let (rozmezí 20-82) a 69 % pacientů tvořily v obou skupinách ženy. Průměrná (SD) hodnota hemoglobinu byla 8,9 (0,7) g/dl ve skupině s iptakopanem a 8,9 (0,9) g/dl ve skupině s anti-C5. Padesát sedm procent (skupina s iptakopanem) a 60 % (skupina s anti-C5) pacientů dostalo alespoň jednu transfuzi během 6 měsíců před randomizací. Průměrný (SD) počet transfuzí byl 3,1 (2,6) ve skupině s iptakopanem a 4,0 (4,3) ve skupině s anti-C5. Průměrná (SD) hladina LDH byla 269,1 (70,1) U/l ve skupině s iptakopanem a 272,7 (84,8) U/l ve skupině s anti-C5. Průměrný (SD) absolutní počet retikulocytů byl 193,2 (83,6) $10^9/l$ ve skupině s iptakopanem a 190,6 (80,9) $10^9/l$ ve skupině s anti-C5. Průměrná (SD) celková velikost PNH RBC klonu (typ II + III) byla 64,6 % (27,5 %) ve skupině s iptakopanem a 57,4 % (29,7 %) ve skupině s anti-C5.

Během RCP 1 pacientka ve skupině s iptakopanem ukončila léčbu z důvodu těhotenství; žádný pacient neukončil léčbu ve skupině s anti-C5.

Účinnost byla založena na dvou primárních cílových parametrech, aby se prokázala superiorita iptakopanu oproti anti-C5 při dosažení hematologické odpovědi po 24 týdnech léčby bez nutnosti transfuze, a to hodnocením podílu pacientů, kteří vykazovali: 1) trvalé zvýšení hladin hemoglobinu o ≥ 2 g/dl oproti výchozí hodnotě (zlepšení hemoglobinu) a/nebo 2) trvalé hladiny hemoglobinu ≥ 12 g/dl.

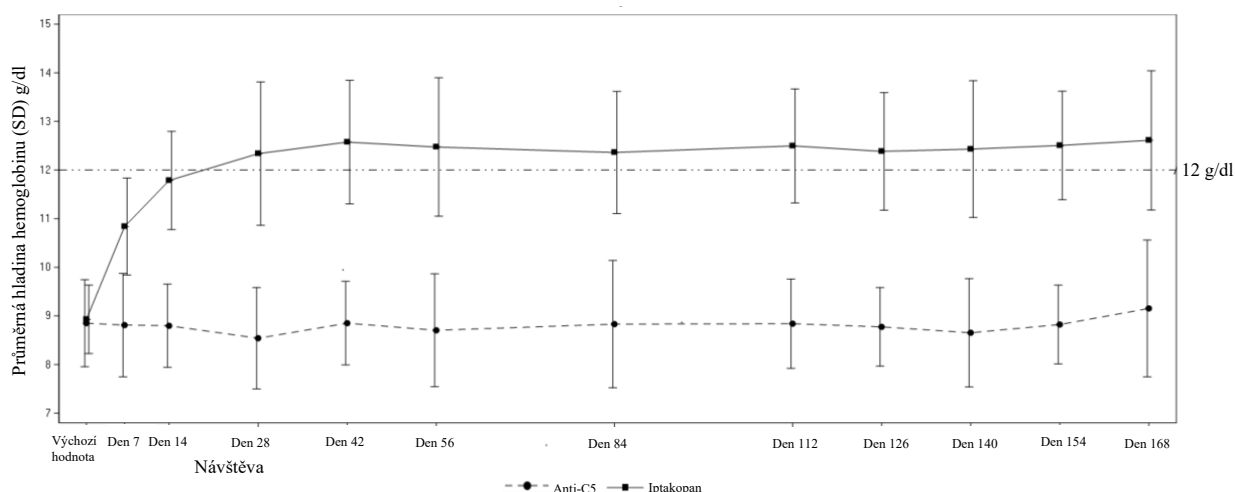
Iptakopan prokázal superioritu oproti anti-C5 léčbě ve dvou primárních cílových parametrech, stejně jako v několika sekundárních cílových parametrech, včetně absence potřeby transfuze, změn hladin hemoglobinu oproti výchozí hodnotě, skóre únavy podle funkčního hodnocení léčby chronických onemocnění (FACIT-F), absolutního počtu retikulocytů (ARC) a roční míry klinické průlomové hemolýzy (viz tabulka 2).

Léčebný účinek iptakopanu na hemoglobin byl pozorován již 7. den a přetrvával během studie (viz obrázek 1).

Tabulka 2 Výsledky účinnosti pro 24týdenní randomizované léčebné období v APPLY-PNH

Cílové parametry	Iptakopan (n=62)	Anti-C5 (n=35)	Rozdíl (95% CI) p-hodnota
Primární cílové parametry			
Počet pacientů, u nichž došlo ke zlepšení hemoglobinu (trvalé zvýšení hladin hemoglobinu ≥ 2 g/dl oproti výchozí hodnotě ^a bez podání transfuze) Míra odpovědi ^c (%)	51/60 ^b 82,3	0/35 ^b 2,0	80,2 (71,2; 87,6) <0,0001
Počet pacientů, kteří dosáhli trvalé hladiny hemoglobinu ≥ 12 g/dl ^a bez podání transfuze Míra odpovědi ^c (%)	42/60 ^b 68,8	0/35 ^b 1,8	67,0 (56,4; 76,9) <0,0001
Sekundární cílové parametry			
Počet pacientů bez potřeby transfuze ^{d,e} Míra absence potřeby transfuze ^c (%)	59/62 ^b 94,8	14/35 ^b 25,9	68,9 (51,4; 83,9) <0,0001
Změna hladiny hemoglobinu oproti výchozí hodnotě (g/dl) (upravený průměr ^f)	3,60	-0,06	3,66 (3,20; 4,12) <0,0001
Změna skóre únavy FACIT-F od výchozí hodnoty (upravený průměr ^g)	8,59	0,31	8,29 (5,28; 11,29) <0,0001
Klinická průlomová hemolýza ^{h,i} , % (n/N) Roční míra klinické průlomové hemolýzy	3,2 (2/62) 0,07	17,1 (6/35) 0,67	RR=0,10 (0,02; 0,61) 0,01
Změna absolutního počtu retikulocytů oproti výchozí hodnotě (10 ⁹ /l) (upravený průměr ^g)	-115,8	0,3	-116,2 (-132,0; -100,3) <0,0001
Poměr LDH k výchozí hodnotě (upravený geometrický průměr ^g)	0,96	0,98	Poměr=0,99 (0,89; 1,10) 0,84
MAVE ^h % (n/N) Roční frekvence MAVE ^h	1,6 (1/62) 0,03	0 0	0,03 (-0,03; 0,10) 0,32
RR: poměr míry výskytu (rate ratio); LDH: laktátdehydrogenáza; MAVE: závažné nežádoucí cévní příhody ^{a,d,h} Hodnoceno mezi dny 126 a 168 ^(a) , 14 a 168 ^(d) , 1 a 168 ^(h) . ^b Na základě pozorovaných údajů mezi vyhodnotitelnými pacienty. (U 2 pacientů s částečně chybějícími centrálními údaji o hemoglobinu mezi 126. a 168. dnem nebylo možné jednoznačně stanovit hematologickou odpověď. Hematologická odpověď byla odvozena pomocí mnohonásobné imputace. Tito pacienti léčbu nepřerušili.) ^c Míra odpovědi odráží odhadovaný podíl modelu. ^e Absence potřeby transfuze je definována jako nepodání balených erytrocytů transfuzí mezi 14. a 168. dnem nebo nesplnění kritérií pro transfuzi mezi 14. a 168. dnem. ^{f,g} Upravený průměr hodnocený mezi 126. a 168. dnem, hodnoty do 30 dnů po transfuzi byly z analýzy vyloučeny ^(f) / do analýzy zahrnuty ^(g) . ⁱ Klinická průlomová hemolýza je definována jako splnění klinických kritérií (buď snížení hladiny hemoglobinu ≥ 2 g/dl ve srovnání s posledním hodnocením nebo do 15 dnů, nebo známky nebo příznaky silné hemoglobinurie, bolestivé krize, dysfagie nebo jiných významných klinických známek a příznaků souvisejících s PNH) a laboratorních kritérií (LDH > 1,5x ULN a zvýšená ve srovnání s posledními 2 hodnoceními).			

Obrázek 1 Průměrná hladina hemoglobinu* (g/dl) během 24týdenního randomizovaného léčebného období ve studii APPLY-PNH



*Poznámka: Obrázek zahrnuje všechny údaje o hemoglobinu shromážděné ve studii, včetně hodnot do 30 dnů po transfuzi erytrocytů.

Prodloužení léčby

Celkem 95 pacientů ze studie APPLY-PNH vstoupilo do 24týdenního prodloužení léčby, během kterého všichni pacienti dostávali iptakopan, což vedlo k celkové expozici trvající až 48 týdnů. Výsledky účinnosti ve 48. týdnu byly konzistentní s výsledky ve 24. týdnu a prokázaly trvalou účinnost léčby iptakopane.

APPOINT-PNH: Studie u pacientů dosud neléčených inhibitory komplementu

APPOINT-PNH byla jednoramenná studie u 40 dospělých pacientů s PNH (velikost klonu erytrocytů ≥ 10 %) s hladinou hemoglobinu < 10 g/dl a LDH $> 1,5$ ULN, kteří nebyli dříve léčeni inhibitory komplementu. Všechny 40 pacientů dostávalo iptakopan v dávce 200 mg perorálně dvakrát denně během 24týdenního otevřeného základního léčebného období.

Na začátku studie měli pacienti průměrný (SD) věk 42,1 (15,9) let (rozmezí 18-81) a 43 % tvořily ženy. Průměrná (SD) hodnota hemoglobinu byla 8,2 (1,1) g/dl. Sedmdesát procent pacientů dostalo alespoň jednu transfuzi během 6 měsíců před léčbou. Průměrný (SD) počet transfuzí mezi těmito pacienty byl 3,1 (2,1). Průměrná (SD) hladina LDH byla 1 698,8 (683,3) U/l a průměrný (SD) absolutní počet retikulocytů byl 154,3 (63,7) $10^9/l$. Průměrná (SD) celková velikost PNH RBC klonu (typ II + III) byla 42,7 % (21,2 %). Žádný pacient nepřerušil základní léčebné období studie.

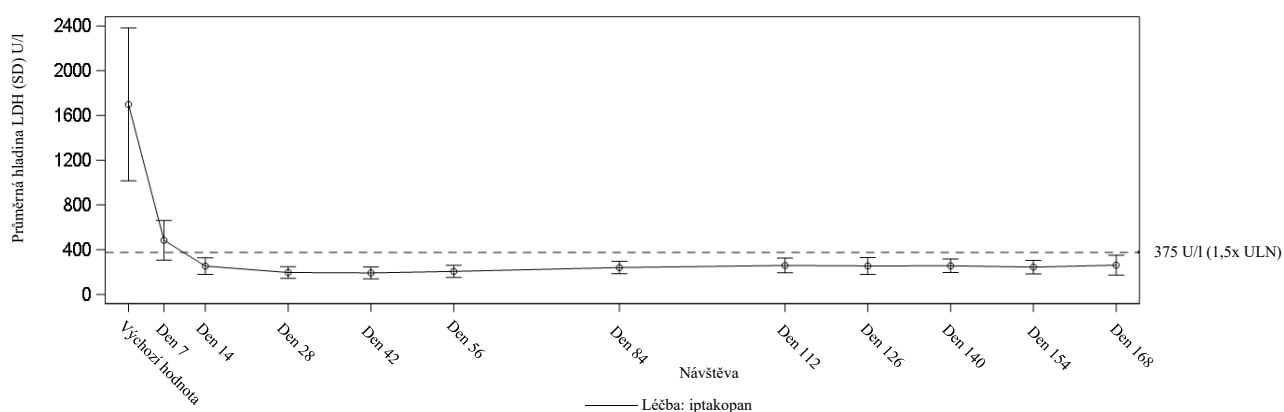
Účinnost byla založena na primárním cílovém parametru, který hodnotil účinek léčby iptakopane na podíl pacientů, kteří dosáhli zlepšení hemoglobinu (trvalé zvýšení hladiny hemoglobinu o ≥ 2 g/dl oproti výchozí hodnotě, bez nutnosti transfuze erytrocytů, po 24 týdnech).

Podrobné výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 3 a na obrázku 2 je znázorněna průměrná změna hladiny LDH během 24týdenního základního léčebného období.

Tabulka 3 Výsledky účinnosti pro 24týdenní základní léčebné období u APPOINT-PNH

Cílové parametry	Iptakopan (n=40) 95% CI
Primární cílový parametr	
Počet pacientů, u nichž došlo ke zlepšení hemoglobinu (trvalé zvýšení hladin hemoglobinu o ≥ 2 g/dl oproti výchozí hodnotě ^a bez podání transfuze) Míra odpovědi ^c (%)	31/33 ^b 92,2 (82,5; 100,0) ^d
Sekundární cílové parametry	
Počet pacientů, kteří dosáhli trvalé hladiny hemoglobinu ≥ 12 g/dl ^a bez podání transfuze Míra odpovědi ^c (%)	19/33 ^b 62,8 (47,5; 77,5)
Počet pacientů bez potřeby transfuze ^{e,f} Míra absence potřeby transfuze ^c (%)	40/40 ^b 97,6 (92,5; 100,0)
Změna hladiny hemoglobinu oproti výchozí hodnotě (g/dl) (upravený průměr ^g)	+4,3 (3,9; 4,7)
Klinická průlomová hemolýza ^{i,j} , % (n/N) Roční míra klinické průlomové hemolýzy	0/40 0,0 (0,0; 0,2)
Změna absolutního počtu retikulocytů oproti výchozí hodnotě ($10^9/l$) (upravený průměr ^h)	-82,5 (-89,3; -75,6)
Procentuální změna LDH od výchozí hodnoty (upravený průměr ^h)	-83,6 (-84,9; -82,1)
Procento pacientů s MAVE ^j	0,0
^{a,e,j} Hodnoceno mezi dny 126 a 168 ^(a) , 14 a 168 ^(e) , 1 a 168 ^(j) . ^b Na základě pozorovaných údajů mezi vyhodnotitelnými pacienty. (U 7 pacientů s částečně chybějícími centrálními údaji o hemoglobinu mezi 126. a 168. dnem nebylo možné jednoznačně stanovit hematologickou odpověď. Hematologická odpověď byla odvozena pomocí mnohonásobné imputace. Tito pacienti léčbu nepřerušili.) ^c Míra odpovědi odráží odhadovaný podíl modelu. ^d Práh pro prokázání přínosu byl 15 %, což představuje míru, která by se dala očekávat u anti-C5 léčby. ^f Absence potřeby transfuze je definována jako nepodání balených erytrocytů transfuzí mezi 14. a 168. dnem nebo nesplnění kritérií pro transfuzi mezi 14. a 168. dnem. ^{g,h} Upravený průměr hodnocený mezi 126. a 168. dnem, hodnoty do 30 dnů po transfuzi byly z analýzy vyloučeny ^(g) / do analýzy zahrnuty ^(h) . ⁱ Klinická průlomová hemolýza je definována jako splnění klinických kritérií (buď snížení hladiny hemoglobinu ≥ 2 g/dl ve srovnání s nejnovějším hodnocením nebo do 15 dnů, nebo známky nebo příznaky silné hemoglobinurie, bolestivé krize, dysfagie nebo jiných významných klinických známek a příznaků souvisejících s PNH) a laboratorních kritérií (LDH $> 1,5\times$ ULN a zvýšená ve srovnání s posledními 2 hodnoceními).	

Obrázek 2 Průměrná hladina LDH (U/l) během 24týdenního základního léčebného období ve studii APPOINT-PNH



Prodloužení léčby

Všech 40 pacientů ze studie APPOINT-PNH vstoupilo do 24týdenního prodloužení léčby, během kterého všichni pacienti pokračovali v léčbě iptakopanem, což vedlo k celkové expozici trvající až 48 týdnů. Výsledky účinnosti ve 48. týdnu byly konzistentní s výsledky ve 24. týdnu, což dokazuje trvalou účinnost léčby iptakopanem.

Glomerulopatie C3 složky komplementu

Účinnost a bezpečnost iptakopanu při léčbě C3G byly hodnoceny celkem u 101 pacientů s C3G v jedné pivotalní studii fáze III (APPEAR-C3G, u pacientů s nativní ledvinou, n=74) a dvou podpůrných otevřených studiích (studie X2202 u pacientů s nativní ledvinou (n=16) a pacientů s recidivující C3G (n=11) a prodloužená roll-over studie).

APPEAR-C3G

Do multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie APPEAR-C3G bylo zařazeno 74 dospělých pacientů s biopsií potvrzenou C3G, UPCr ≥ 1 g/g a eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Pacienti byli randomizováni (1:1) buď do skupiny léčené iptakopanem 200 mg perorálně dvakrát denně (n=38) nebo placebem (n=36) po dobu 6 měsíců, po které následovalo 6měsíční otevřené léčebné období, ve kterém pacienti dostávali iptakopan 200 mg perorálně dvakrát denně. Všechny 74 pacientů dokončilo dvojité zaslepené období a 73 pacientů dokončilo otevřené léčebné období s iptakopanem.

Pacienti byli léčeni stabilní maximální tolerovanou dávkou inhibitoru renin-angiotenzinového systému (RAS). Randomizace byla stratifikována podle toho, zda pacienti dostávali či nedostávali souběžnou imunosupresivní léčbu (tj. kortikosteroid a/nebo mofetil-mykofenolát/sodík [MMF/MPS]). Všechna uvedená léčiva (tj. inhibitory RAS, kortikosteroidy a MMF/MPS) musela být podávána ve stabilních dávkách 90 dní před randomizací a po celou dobu studie.

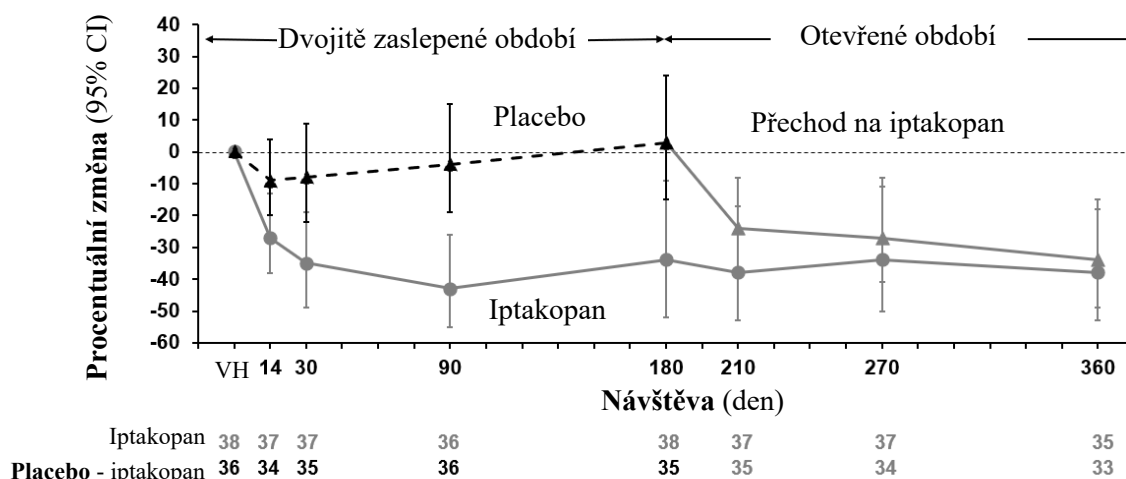
Na začátku studie měli pacienti průměrný věk (směrodatná odchylka [SD]) 26,1 (10,4) let (rozmezí 18-52) ve skupině s iptakopanem a 29,8 (10,8) let (rozmezí 18-60) ve skupině s placebem. V době diagnózy C3G bylo 40 % (iptakopan) a 17 % (placebo) pacientů ve věku < 18 let. Z celkového počtu pacientů bylo 29 % (iptakopan) a 44 % (placebo) žen. Geometrický průměr UPCr byl 3,33 g/g ve skupině s iptakopanem a 2,58 g/g ve skupině s placebem. Průměrný modelovaný historický sklon eGFR před randomizací byl $-10,75$ ml/min/1,73 m² za rok ve skupině s iptakopanem a $-7,64$ ml/min/1,73 m² za rok ve skupině s placebem. Průměrná eGFR (SD) byla 89,3 (35,2) ml/min/1,73 m² ve skupině s iptakopanem a 99,2 (26,9) ml/min/1,73 m² ve skupině s placebem. Podtyp onemocnění C3 glomerulonefritidy (C3GN) mělo 68 % (iptakopan) a 89 % (placebo) pacientů, podtyp onemocnění nemoc denzních depozit (DDD) mělo 23,7 % (iptakopan) a 2,8 % (placebo) pacientů. Na stabilní dávce imunosupresivní léčby kortikosteroidem a/nebo MMF/MPS bylo 42 % (iptakopan) a 47 % (placebo) pacientů.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo procentuální snížení 24hodinového UPCR ve srovnání s výchozí hodnotou po 6 měsících léčby.

Iptakopan byl účinnější než placebo se statisticky významným 35,1% snížením (95% CI: 13,8 %, 51,1 %, jednostranná hodnota $p=0,0014$) 24hodinového UPCR oproti výchozímu stavu ve srovnání s placebem po 6 měsících léčby (−30,2 % pro iptakopan a +7,6 % pro placebo). Účinek iptakopanu na 24hodinový UPCR přetrvával až 12 měsíců (−40,0 % oproti výchozí hodnotě). Pacienti, kteří v 6měsíčním otevřeném léčebném období přešli z placeba na iptakopan, zaznamenali 31,0% snížení 24hodinového UPCR od 6. do 12. měsíce. Křivka UPCR z první ranní moče (FMV) je popsána na obrázku 3.

V post-hoc analýze léčba iptakopanem snížila procento pacientů s proteinurií nefrotického rozsahu (definovanou jako $UPCR \geq 3$ g/g) z výchozí hodnoty 55,3 % na 31,6 % v 6. měsíci a 36,8 % ve 12. měsíci. Procento pacientů s proteinurií v nefrotickém rozmezí randomizovaných do skupiny s placebem se zvýšilo z výchozích 30,6 % na 41,7 % v 6. měsíci, po převedení na léčbu iptakopanem se snížilo na 27,8 % ve 12. měsíci.

Obrázek 3 Geometrický průměr procentuální změny od výchozí hodnoty u FMV UPCR do 12 měsíců (APPEAR-C3G)



Léčba iptakopanem po dobu 6 měsíců vedla k numerickému zlepšení eGFR o 2,2 ml/min/1,73 m² (95% CI: −2,7; 7,1, jednostranná hodnota $p=0,3241$) oproti výchozí hodnotě ve srovnání s placebem (1,3 a −0,9 ml/min/1,73 m² pro iptakopan, resp. placebo). Hodnota eGFR zůstala stabilní během 12měsíčního trvání studie v rameni s léčbou iptakopanem (+0,4 ml/min/1,73 m² oproti výchozí hodnotě).

Léčba iptakopanem po dobu 6 měsíců vedla k průměrnému rozdílu v ukládání glomerulárního C3 o −1,9 (95% CI: −3,3; −0,5; nominální jednostranná hodnota $p=0,0053$) oproti výchozí hodnotě ve srovnání s placebem. Změna oproti výchozí hodnotě u iptakopanu byla −0,78 (95% CI: −1,81; 0,25) ve srovnání se zvýšením o 1,09 (95% CI: 0,11; 2,08) u placeba.

X2202 a prodloužená roll-over studie

Účinnost iptakopanu u dospělých s C3G byla podpořena otevřenou studií X2202 fáze II u pacientů s C3G v nativní ledvině (n=16) a pacientů s recidivující C3G po transplantaci ledviny (n=11) po dobu 3 měsíců.

Diagnóza recidivující C3G vyžadovala histologické posouzení intenzity barvení C3 v glomerulu při současné biopsii transplantované ledviny. Výchozí průměrný věk byl 35 let (rozmezí 18-70), geometrický průměr UPCr byl 0,32 g/g, průměrná eGFR (SD) byla 52,2 (17,29) ml/min/1,73 m² a výchozí medián skóre C3 depozita byl 3 na stupnici 0-12. Všichni pacienti užívali MMF/MPS a/nebo kortikosteroidy spolu s inhibitory kalcineurinu.

U pacientů s nativní ledvinou vedl iptakopan po 3 měsících ke statisticky významnému 45% (–162,6 g/mol) snížení 24hodinového UPCr ($p=0,0003$). U pacientů s recidivující C3G iptakopan po 3 měsících významně snížil histologické skóre C3 depozita o 2,50 ($p=0,0313$).

Většina ($n=26$) pacientů ze studie přešlo na probíhající prodlouženou roll-over studii, aby dostávali iptakopan 200 mg dvakrát denně po dobu až 39 měsíců. Průměrné hodnoty UPCr a eGFR zůstaly po celou dobu studie stabilní u 16 pacientů s C3G v nativní ledvině. Z 10 subjektů s recidivující C3G po transplantaci odstoupili 2 pacienti z důvodu zhoršení renálních funkcí. U ostatních 8 subjektů zůstaly eGFR a UPCr v podstatě konstantní až do konce období pozorování (až 48 měsíců).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem FABHALTA u jedné nebo více podskupin pediatrické populace u PNH a C3G (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání dosáhl iptakopan maximálních plazmatických koncentrací přibližně 2 hodiny po podání dávky. Při doporučeném dávkovacím režimu 200 mg dvakrát denně je rovnovážného stavu dosaženo přibližně za 5 dní s malou akumulací (1,4násobně). U zdravých dobrovolníků byla $C_{max,ss}$ v ustáleném stavu (geometrický průměr (%CV)) 4 020 ng/ml (23,8 %) a $AUC_{tau,ss}$ 25 400 ng*h/ml (15,2 %). Inter- a intraindividuální variabilita farmakokinetiky iptakopanu je nízká až střední.

Výsledky studie vlivu potravy s jídlem s vysokým obsahem tuku a kalorií u zdravých dobrovolníků ukázaly, že C_{max} a plocha pod křivkou (AUC) iptakopanu nebyly jídlem ovlivněny. Proto může být iptakopan užíván s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Iptakopan vykazoval vazbu na plazmatické proteiny závislou na koncentraci v důsledku vazby na cílový FB v systémovém oběhu. *In vitro* se iptakopan vázal na protein ze 75 až 93 % při relevantních klinických plazmatických koncentracích. Po podání iptakopanu v dávce 200 mg dvakrát denně byl geometrický průměr zdánlivého distribučního objemu v rovnovážném stavu přibližně 265 litrů.

Biotransformace

Převládající cestou eliminace iptakopanu je metabolismus, přičemž přibližně 50 % dávky je připisováno oxidačním cestám. Metabolismus iptakopanu zahrnuje N-dealkylaci, O-deethylaci, oxidaci a dehydrogenaci, většinou řízenou CYP2C8 s malým přispěním CYP2D6. Vedlejší cestou je přímá glukuronidace (UGT1A1, UGT1A3 a UGT1A8). V plazmě byl iptakopan hlavní složkou, představující 83 % $AUC_{0-48 h}$. Dva acylglukuronidy byly jedinými metabolity detekovanými v plazmě a byly minoritní, představovaly 8 % a 5 % $AUC_{0-48 h}$. Metabolity iptakopanu nejsou považovány za farmakologicky aktivní.

Eliminace

Ve studii se zdravými dobrovolníky bylo po jednorázové perorální dávce 100 mg [¹⁴C]-iptakopanu průměrné celkové vylučování radioaktivity (iptakopanu a metabolitů) 71,5 % stolicí a 24,8 % močí. Konkrétně 17,9 % dávky bylo vyloučeno močí jako původní iptakopan a 16,8 % stolicí. Zdanlivá clearance (CL/F) po podání 200 mg iptakopanu dvakrát denně je 7 960 ml/h v rovnovážném stavu. Po podání 200 mg iptakopanu dvakrát denně je poločas ($t_{1/2}$) iptakopanu v rovnovážném stavu přibližně 25 hodin.

Linearita/nelinearita

Při dávkách mezi 25 a 100 mg dvakrát denně byla farmakokinetika iptakopanu celkově nižší než úměrná dávce. Perorální dávky 100 mg a 200 mg však už byly přibližně úměrné dávce. Nelinearita byla primárně přičítána saturovatelné vazbě iptakopanu na jeho cílový FB v plazmě.

Lékové interakce

Specializovaná studie interakcí, ve které byl iptakopan podáván současně s jinými léčivými přípravky, byla provedena se zdravými dobrovolníky a neprokázala žádné klinicky významné interakce.

Iptakopan jako substrát

Inhibitory CYP2C8

Při současném podávání iptakopanu s klopidoogrem (středně silný inhibitor CYP2C8) se C_{max} a AUC iptakopanu zvýšily o 5 %, resp. 36 %.

Inhibitory OATP1B1/OATP1B3

Při současném podávání iptakopanu s cyklosporinem (silný inhibitor OATP 1B1/1B3 a inhibitor PgP a BCRP) se C_{max} a AUC iptakopanu zvýšily o 41 %, resp. 50 %.

Iptakopan jako inhibitor

Substráty PgP

V přítomnosti iptakopanu se C_{max} digoxinu (substrát PgP) zvýšila o 8 %, zatímco AUC zůstala nezměněna.

Substráty OATP

V přítomnosti iptakopanu zůstaly C_{max} a AUC rosuvastatinu (substrát OATP) nezměněny.

Zvláštní populace

Populační farmakokinetická (PK) analýza byla provedena na údajích od 234 pacientů. Věk (18 až 84 let), tělesná hmotnost, eGFR, rasa a pohlaví významně neovlivnily PK iptakopanu. Studie, které zahrnovaly asijské subjekty, ukázaly, že PK iptakopanu byly podobné kavkazským (bílým) subjektům.

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na clearance iptakopanu byl hodnocen pomocí populační PK analýzy. Nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly v clearance iptakopanu mezi pacienty s normální funkcí ledvin a pacienty s lehkou (eGFR mezi 60 a 90 ml/min) nebo středně těžkou (eGFR mezi 30 a 60 ml/min) poruchou funkce ledvin a není nutná žádná úprava dávky (viz bod 4.2). Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin nebo pacienti na dialýze nebyli hodnoceni.

Porucha funkce jater

Na základě studie u subjektů s lehkou (třída A dle Childa a Pugh, n=8), středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh, n=8) nebo těžkou (třída C dle Childa a Pugh, n=6) poruchou funkce jater byl pozorován zanedbatelný účinek na celkovou systémovou expozici iptakopanu ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater. C_{max} nenavázaného iptakopanu se zvýšila 1,4krát, 1,7krát a 2,1krát a AUC_{inf} nenavázaného iptakopanu se zvýšila 1,5krát, 1,6krát a 3,7krát u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater, v uvedeném pořadí (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Reprodukční toxicita

Ve studiích fertility na zvířatech při perorálním podání iptakopan neovlivnil fertilitu u samčích potkanů až do nejvyšší testované dávky (750 mg/kg/den), což odpovídá 6násobku MRHD na základě AUC. Reverzibilní účinky na samčí reprodukční systém (testikulární tubulární degenerace a hypospermatogeneze) byly pozorovány ve studiích toxicity s opakovanými dávkami po perorálním podání potkanům a psům v dávkách > 3násobek MRHD na základě AUC, bez zjevných účinků na počet spermií, morfologii nebo motilitu, či fertilitu.

Ve studii fertility samic a časného embryonálního vývoje u potkanů byly nálezy související s iptakopaniem omezeny na zvýšené preimplantační a postimplantační ztráty, a v důsledku toho na snížení počtu živých embryí pouze při nejvyšší dávce 1 000 mg/kg/den při perorálním podání, což odpovídá ~5násobku MRHD na základě celkové AUC. Dávka 300 mg/kg/den představuje úroveň bez pozorovaného nepříznivého účinku (NOAEL), která odpovídá ~2násobku MRHD na základě AUC.

Reprodukční studie na zvířatech u potkanů a králíků prokázaly, že perorální podání iptakopan během organogeneze nevyvolalo nežádoucí embryotoxicitu nebo toxicitu pro plod až do nejvyšších dávek, které odpovídají 5násobku (u potkanů) a 8násobku (u králíků) MRHD ve výši 200 mg dvakrát denně na základě AUC.

Ve studii prenatalního a postnatalního vývoje u potkanů, ve které byl samicím během březosti, porodu a laktace (od 6. dne březosti do 21. dne laktace) perorálně podáván iptakopan, nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky na březí samice nebo potomstvo až do nejvyšší testované dávky 1 000 mg/kg/den (odhadovaný 5násobek MRHD na základě AUC).

Toxicita po opakovaném podání

Ve studii chronické toxicity byl jeden pes s nejvyšší úrovní dávky (rozpětí vůči klinické expozici téměř 20násobně) utracen 103 dní po ukončeném podávání iptakopan z důvodu ireverzibilní neregenerativní těžké anemie spojené s fibrózou kostní dřeně. Během léčebné fáze byly pozorovány hematologické nálezy indikující zánět a dyserytropézu. Nebyl identifikován žádný mechanismus pozorovaných nálezů a nelze vyloučit souvislost s léčbou.

Mutagenita a kancerogenita

V řadě *in vitro* a *in vivo* testů nebyl iptakopan genotoxický ani mutagenní.

Studie kancerogenity provedené s perorálně podávaným iptakopaniem u myší a potkanů nezjistily žádný kancerogenní potenciál. Nejvyšší dávky iptakopan studované u myší (1 000 mg/kg/den) a potkanů (750 mg/kg/den) byly přibližně 4krát a 12krát vyšší než MRHD na základě AUC, v uvedeném pořadí.

Fototoxicita

In vitro a *in vivo* testy fototoxicity byly nejednoznačné. V *in vivo* studii fototoxicity s iptakopaniem v dávkách mezi 100 a 1 000 mg/kg (ekvivalent 38násobku celkové $C_{\max}$ u člověka při MRHD), vykazovaly některé myši projevy přechodného minimálního erytému, strupů a suchosti a mírného zvýšení průměrné hmotnosti ucha po ozáření, a to bez odezvy na dávku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obal tobolky

Želatina

Červený oxid železitý (E 172)

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Potiskový inkoust

Černý oxid železitý (E 172)

Koncentrovaný roztok amoniaku (E 527)

Hydroxid draselný (E 525)

Propylenglykol (E 1520)

Šelak (E 904)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek FABHALTA je dodáván v PVC/PE/PVDC blistrech s hliníkovou fólií.

Balení obsahuje 28 nebo 56 tvrdých tobolek.

Vícečetné balení obsahuje 168 (3 balení po 56) tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1802/001-003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

17. května 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE / VÝYROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku FABHALTA na trh se musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) v každém členském státě dohodnout na obsahu a formátu edukačního programu, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a jakýchkoli jiných aspektů tohoto programu s příslušnou národní regulační agenturou (NCA).

Edukační program je zaměřen na poskytování vzdělávacích informací zdravotnickým pracovníkům (HCP) a pacientům/pečovatelům o následujících bezpečnostních oblastech zájmu:

- Infekce způsobené opouzdřenými bakteriemi
- Závažná hemolýza po vysazení iptakopanu u pacientů s PNH

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby v každém členském státě, ve kterém je přípravek FABHALTA uváděn na trh, měli všichni HCP a pacienti/pečovatelé, u nichž se očekává, že mohou předepisovat nebo užívat přípravek FABHALTA, přístup k následujícímu edukačnímu balíčku:

- Edukační materiály pro lékaře
- Informační balíček pro pacienty

Edukační materiály pro lékaře:

- Souhrn údajů o přípravku
- Příručka pro zdravotnické pracovníky

- **Příručka pro zdravotnické pracovníky má obsahovat následující klíčová sdělení:**

- Přípravek FABHALTA může zvýšit riziko závažných infekcí způsobených opouzdřenými bakteriemi, včetně bakterií *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*.
- Zajistěte, aby byli pacienti před zahájením léčby očkování proti bakteriím *N. meningitidis* a *S. pneumoniae*, a/nebo aby dostávali antibiotickou profylaxi v průběhu 2 týdnů po očkování.
- V případě dostupnosti vakcín, doporučte pacientům očkování proti bakterii *H. influenzae*.
- Zajistěte, aby byl přípravek FABHALTA vydán pouze po písemném potvrzení, že byl pacient očkován proti bakteriím *N. meningitidis* a *S. pneumoniae* v souladu s platnými národními pokyny pro očkování, a/nebo že dostává profylaktické antibiotikum.
- Zajistěte, aby předepisující lékaři nebo lékárníci dostávali každoroční připomenutí povinného přeočkování v souladu s platnými národními pokyny pro očkování (včetně bakterií *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* a, v případě potřeby, bakterie *H. influenzae*).
- Sledujte pacienty s ohledem na známky a příznaky sepse, meningitidy nebo pneumonie, jako jsou: horečka s třesavkou nebo zimnicí nebo bez nich, bolest hlavy a horečka, horečka a vyrážka, horečka s bolestí na hrudi a kašlem, horečka s dyspnoí/zrychleným dýcháním, horečka s vysokou srdeční frekvencí, bolest hlavy s nauzeou nebo zvracením, bolest hlavy se ztuhlým krkem nebo ztuhlými zády, zmatenost, bolest těla s příznaky podobnými chřipce, vlhká kůže, citlivost očí na světlo. Pokud existuje podezření na bakteriální infekci, okamžitě nasad'te antibiotika.
- U pacientů s PNH může ukončení léčby přípravkem FABHALTA zvýšit riziko závažné hemolýzy, proto je důležité dodržování dávkovacího schématu, stejně jako pečlivé sledování známek hemolýzy po ukončení léčby. Pokud je nutné léčbu přípravkem FABHALTA ukončit, je třeba zvážit jinou vhodnou léčbu. Pokud dojde k hemolýze po ukončení léčby přípravkem FABHALTA, je třeba zvážit opětovné zahájení léčby přípravkem FABHALTA. Možné známky a příznaky, na které je třeba dávat pozor, jsou: zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy (LDH) spolu s náhlým poklesem hladiny hemoglobinu nebo zmenšením velikosti PNH klonu, únava, hemoglobinurie, bolest břicha, dyspnoe, dysfagie, erektilní dysfunkce nebo závažné nežádoucí cévní příhody včetně trombózy.

- Podrobnosti ohledně PASS (poregistrační studie bezpečnosti) pro pacienty s PNH a případné způsoby zapojení pacientů.

Informační balíček pro pacienty:

- Příbalová informace
- Příručka pro pacienta/pečovatele
- Karta pacienta

• Příručka pro pacienta/pečovatele má obsahovat následující klíčová sdělení:

- Léčba přípravkem FABHALTA může zvýšit riziko závažných infekcí.
- Lékaři Vás budou informovat o očkováních, která jsou před léčbou vyžadována, a/nebo o nutnosti užívat antibiotickou profylaxi.
- Znamky a příznaky závažné infekce jsou: horečka s třesavkou nebo zimnicí nebo bez nich, bolest hlavy a horečka, horečka a vyrážka, horečka s bolestí na hrudi a kašlem, horečka s dušností/zrychleným dýcháním, horečka s vysokou srdeční frekvencí, bolest hlavy s pocitem na zvracení nebo zvracením, bolest hlavy se ztuhlým krkem nebo ztuhlými zády, zmatenost, bolest těla s příznaky podobnými chřipce, vlhká kůže, citlivost očí na světlo.
- V případě, že zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených známek a příznaků, kontaktujte svého lékaře a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc v nejbližším zdravotnickém středisku.
- Pokud máte PNH, ukončení léčby přípravkem FABHALTA může zvýšit riziko závažného rozpadu červených krvinek (hemolýza). Je důležité, abyste dodržoval(a) plánovaný léčebný režim. Možné známky a příznaky, na které je třeba dávat pozor, jsou: únava, krev v moči, bolest břicha, dušnost, potíže s polykáním, poruchy erekce nebo závažné nežádoucí cévní příhody včetně trombózy.
- Informujte svého lékaře dříve, než ukončíte léčbu přípravkem FABHALTA.
- Pokud vynecháte dávku, vezměte si ji co nejdříve, i když se blíží čas podání další dávky.
- Obdržíte kartu pacienta, kterou budete muset nosit u sebe a informovat kteréhokoli ošetřujícího zdravotnického pracovníka, že jste léčen(a) přípravkem FABHALTA.
- Pokud máte jakékoli nežádoucí účinky, včetně infekcí nebo závažné hemolýzy, je důležité, abyste je okamžitě nahlásil(a).
- Pokud máte PNH, budete informováni o podrobnostech o zapojení se do PASS (poregistrační studie bezpečnosti).

• Karta pacienta:

- Prohlášení o tom, že pacient dostává přípravek FABHALTA.
- Znamky a příznaky závažné infekce způsobené opouzdřenými bakteriemi a varování, že při podezření na bakteriální infekci je třeba podstoupit okamžitou léčbu antibiotiky.
- Kontaktní údaje, kde může zdravotnický pracovník získat další informace.

• Systém kontrolovaného přístupu:

- MAH má zajistit, aby v každém členském státě, ve kterém je přípravek FABHALTA uváděn na trh, byl zaveden systém, jehož cílem je kontrolovat přístup nad rámec běžných opatření k minimalizaci rizik. Před výdejem přípravku musí být splněn následující požadavek:
- Předložení písemného potvrzení o očkování pacienta proti infekcím způsobeným bakteriemi *N. meningitidis* a *S. pneumoniae* a/nebo o podstoupení antibiotické profylaxe podle národních pokynů.

- **Roční připomenutí povinného přeočkování:**
 - MAH zašle lékařům, kteří předepisují, nebo lékárníkům, kteří vydávají přípravek FABHALTA, každoroční připomínku, aby předepisující lékař/lékárník zkontroloval, zda je u jejich pacientů léčených přípravkem FABHALTA vyžadována revakcinace (přeočkování) proti infekcím způsobeným bakteriemi *N. meningitidis* a *S. pneumoniae* v souladu s platnými národními pokyny pro očkování.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA S OBSAHEM 28 TVRDÝCH TOBOLEK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

FABHALTA 200 mg tvrdé tobolky
iptakopan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 200 mg iptakopanu ve formě monohydrátu iptakopan-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka

28 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1802/001 28 tvrdých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

FABHALTA 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO VNITŘNÍ BALENÍ U BALENÍ S OBSAHEM 28 TVRDÝCH TOBOLEK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

FABHALTA 200 mg tvrdé tobolky
iptakopan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 200 mg iptakopanu ve formě monohydrátu iptakopan-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka

14 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

„QR kód bude zařazen”

www.fabhalta.eu

Naskenujte kód

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1802/001 28 tvrdých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

FABHALTA 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA S OBSAHEM 56 TVRDÝCH TOBOLEK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

FABHALTA 200 mg tvrdé tobolky
iptakopan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 200 mg iptakopanu ve formě monohydrátu iptakopan-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka

56 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

„QR kód bude zařazen”

www.fabhalta.eu

Naskenujte kód

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1802/002 56 tvrdých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

FABHALTA 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA U VÍCEČETNÉHO BALENÍ (S BLUE BOXEM)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

FABHALTA 200 mg tvrdé tobolky
iptakopan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 200 mg iptakopanu ve formě monohydrátu iptakopan-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka

Vícečetné balení: 168 (3x 56) tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

FABHALTA 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO VNITŘNÍ BALENÍ U VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

FABHALTA 200 mg tvrdé tobolky
iptakopan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 200 mg iptakopanu ve formě monohydrátu iptakopan-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka

56 tobolek
Součást vícečetného balení. Nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

„QR kód bude zařazen”
www.fabhalta.eu
Naskenujte kód

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

FABHALTA 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

FABHALTA 200 mg tobolky
iptakopan

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

FABHALTA 200 mg tvrdé tobolky iptakopan

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité informace.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek FABHALTA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek FABHALTA užívat
3. Jak se přípravek FABHALTA užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek FABHALTA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek FABHALTA a k čemu se používá

Přípravek FABHALTA obsahuje léčivou látku iptakopan, která patří do skupiny léků nazývaných inhibitory komplementu.

Přípravek FABHALTA se používá:

- samostatně u dospělých pacientů k léčbě paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH), což je onemocnění, při kterém imunitní systém (přirozený obranný systém těla) napadá a poškozuje červené krvinky. Přípravek FABHALTA se používá u dospělých pacientů, kteří mají anemii (nízkou hladinu červených krvinek) v důsledku rozpadu červených krvinek.
- k léčbě dospělých pacientů s onemocněním zvaným glomerulopatie C3 složky komplementu (C3G)
 - společně s inhibítorem renin-angiotenzinového systému (inhibitor RAS) nebo
 - samostatně, pokud inhibitor RAS nefunguje správně nebo jej nelze použít.

Léčivá látka v přípravku FABHALTA, iptakopan, cílí na bílkovinu nazývanou faktor B, která se podílí na části imunitního systému organismu nazývaného „komplementový systém“.

U pacientů s PNH je aktivita komplementového systému přehnaná a může způsobit zničení a rozpad červených krvinek, což může vést k anemii, únavě, potížím s výkonností, bolestem, bolestí břicha, tmavé moči, dušnosti, potížím s polykáním, impotenci a krevním sraženinám. Tím, že se iptakopan naváže na bílkovinu faktoru B a zablokuje ji, může zastavit komplementový systém v napadání červených krvinek. Bylo prokázáno, že tento léčivý přípravek zvyšuje počet červených krvinek, a proto může zlepšit příznaky anemie.

U pacientů s C3G je aktivita komplementového systému nadměrně vysoká, což vede k ukládání C3 v glomerulech (část ledvin), které způsobuje zánět a fibrózu (zjizvení a ztlustění tkáně). Důsledkem toho mají pacienti s C3G často vysoké hladiny bílkovin v moči (proteinurie) a progresivní pokles funkce ledvin v průběhu času. Navázáním na bílkovinu faktoru B může iptakopan snížit ukládání C3 v ledvinách. Bylo prokázáno, že tento léčivý přípravek snižuje hladinu bílkovin v moči a pokles funkce ledvin.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek FABHALTA užívat

Neužívejte přípravek FABHALTA

- jestliže jste alergický(á) na iptakopan nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste nebyl(a) očkován(a) proti bakteriím *Neisseria meningitidis* a *Streptococcus pneumoniae*, pokud lékař nerozhodne, že je nutná neodkladná léčba přípravkem FABHALTA.
- jestliže máte infekci způsobenou tzv. opouzdřenou bakterií, včetně bakterií *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* nebo *Haemophilus influenzae* typu B, před zahájením léčby přípravkem FABHALTA.

Upozornění a opatření

Závažná infekce způsobená opouzdřenými bakteriemi

Přípravek FABHALTA může zvýšit riziko infekce způsobené opouzdřenými bakteriemi, včetně bakterie *Neisseria meningitidis* (bakterie způsobující meningokokové onemocnění, včetně závažné infekce mozkových blan a krve) a bakterie *Streptococcus pneumoniae* (bakterie způsobující pneumokokové onemocnění, včetně infekce plic, uší a krve).

Poradte se se svým lékařem dříve, než začnete přípravek FABHALTA užívat, abyste se ujistil(a), že jste očkován(a) proti bakteriím *Neisseria meningitidis* a *Streptococcus pneumoniae*. Můžete být také očkován(a) proti bakterii *Haemophilus influenzae* typu B, pokud je vakcína ve Vaší zemi k dispozici. I když jste v minulosti podstoupil(a) tato očkování, je možné, že budete muset být přeočkován(a) před zahájením léčby přípravkem FABHALTA.

Tato očkování mají být podána nejméně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem FABHALTA. Pokud to není možné, budete očkován(a) co nejdříve po zahájení léčby přípravkem FABHALTA a lékař Vám předepíše antibiotika, která budete užívat do 2 týdnů po očkování, aby se snížilo riziko infekce.

Máte si být vědom(a) toho, že očkování snižuje riziko závažných infekcí, ale nemusí zabránit všem závažným infekcím. Lékař Vás bude pečlivě sledovat kvůli příznakům infekce.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se u Vás během léčby přípravkem FABHALTA vyskytne kterýkoli z následujících příznaků závažné infekce:

- horečka s třesavkou nebo zimnicí nebo bez nich
- bolest hlavy a horečka
- horečka a vyrážka
- horečka s bolestí na hrudi nebo kašlem
- horečka s dušností/zrychleným dýcháním
- horečka s vysokou srdeční frekvencí
- bolest hlavy s pocitem na zvracení nebo zvracením
- bolest hlavy se ztuhlým krkem nebo ztuhlými zády
- zmatenost
- bolest těla s příznaky podobnými chřipce
- vlhká kůže
- citlivost očí na světlo

Děti a dospívající

Nepodávejte přípravek FABHALTA dětem nebo dospívajícím mladším 18 let. Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravku FABHALTA v této věkové skupině.

Další léčivé přípravky a přípravek FABHALTA

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně léků dostupných bez lékařského předpisu. Zejména:

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte určité léky, protože mohou bránit správnému působení přípravku FABHALTA:

- některé léky používané k léčbě bakteriálních infekcí – jako je rifampicin

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z následujících léků, protože přípravek FABHALTA může bránit jejich správnému působení:

- některé léky užívané k léčbě epilepsie – jako je karbamazepin
- některé léky užívané k prevenci odmítnutí orgánu po transplantaci – jako je cyklosporin, sirolimus, takrolimus
- některé léky užívané k léčbě migrény – jako je ergotamin
- některé léky užívané k léčbě chronické bolesti – jako je fentanyl
- některé léky užívané k tlumení mimovolních pohybů nebo zvukových projevů – jako je pimozid
- některé léky užívané k léčbě poruch srdečního rytmu – jako je chinidin
- některé léky užívané k léčbě cukrovky 2. typu – jako je repaglinid
- některé léky užívané k léčbě infekce způsobené virem hepatitidy C – jako je dasabuvir
- některé léky užívané k léčbě nádorových onemocnění – jako je paklitaxel

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Informujte také svého lékaře, pokud otěhotníte během léčby přípravkem FABHALTA. Lékař s Vámi probere možná rizika užívání přípravku FABHALTA během těhotenství nebo v období kojení.

Lékař rozhodne, zda máte užívat přípravek FABHALTA během těhotenství, až po pečlivém zvážení poměru rizika a přínosu.

Není známo, zda iptakopan, léčivá látka přípravku FABHALTA, přechází do lidského mateřského mléka a zda může ovlivnit kojeného novorozence/dítě.

Lékař rozhodne, zda máte přestat kojit nebo ukončit léčbu přípravkem FABHALTA, s přihlédnutím k přínosu kojení pro Vaše dítě a přínosu léčby pro Vás.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento léčivý přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek FABHALTA užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Nepřekračujte předepsanou dávku.

Doporučená dávka přípravku je 200 mg (jedna tobolka) užívaná ústy dvakrát denně (jednou ráno a jednou večer). Tobolku přípravku FABHALTA spolkněte a zapijte sklenicí vody.

Užívání přípravku FABHALTA každý den ve stejnou dobu Vám pomůže zapamatovat si, kdy máte přípravek užít.

Je důležité, abyste užíval(a) přípravek FABHALTA podle pokynů svého lékaře. U pacientů s PNH je to důležité pro snížení rizika rozpadu červených krvinek v důsledku PNH.

Přípravek FABHALTA s jídlem

Přípravek FABHALTA lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Přechod z jiných léčivých přípravků určených k léčbě PNH na přípravek FABHALTA

Pokud přecházíte z jakéhokoli jiného léčivého přípravku určeného k léčbě PNH, zeptejte se svého lékaře, kdy máte začít užívat přípravek FABHALTA.

Jak dlouho se přípravek FABHALTA užívá

PNH je celoživotní onemocnění a předpokládá se, že budete muset užívat přípravek FABHALTA dlouhodobě. Lékař bude pravidelně sledovat Váš zdravotní stav, aby zkontroloval, zda má léčba požadovaný účinek.

Máte-li otázky ohledně toho, jak dlouho budete muset přípravek FABHALTA užívat, poraďte se se svým lékařem.

Jestliže jste užil(a) více přípravku FABHALTA, než jste měl(a)

Pokud jste nedopatřením užil(a) příliš mnoho tobolek nebo pokud přípravek omylem užil někdo jiný, sdělte to ihned svému lékaři.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek FABHALTA

Pokud vynecháte jednu dávku nebo dávky, užijte jednu dávku přípravku FABHALTA ihned, jakmile si vzpomenete (i když je to krátce před další plánovanou dávkou), poté užijte další dávku v obvyklou dobu. Pokud máte PNH a vynecháte několik dávek za sebou, kontaktujte svého lékaře, který se může rozhodnout Vás sledovat pro případné známky rozpadu červených krvinek (viz bod „Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek FABHALTA“ níže).

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek FABHALTA

Ukončení léčby přípravkem FABHALTA může Váš stav zhoršit. Nepřestávejte užívat přípravek FABHALTA bez předchozí rady se svým lékařem.

Pokud máte PNH a lékař se rozhodne ukončit léčbu tímto přípravkem, budete pečlivě sledován(a) po dobu nejméně 2 týdnů po ukončení léčby s ohledem na jakékoli známky rozpadu červených krvinek. Lékař Vám může předepsat jiný léčivý přípravek na PNH nebo u Vás může znovu zahájit léčbu přípravkem FABHALTA.

Mezi příznaky nebo problémy, které mohou nastat v důsledku rozpadu červených krvinek, patří:

- nízké hladiny hemoglobinu v krvi pozorované v krevních testech
- únava
- krev v moči
- bolest břicha
- dušnost
- potíže s polykáním
- poruchy erekce (impotence)
- krevní sraženiny (trombóza)

Pokud se u Vás po ukončení léčby vyskytne kterýkoli z těchto příznaků, kontaktujte svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je závažná infekce. Pokud zaznamenáte kterýkoli z příznaků závažné infekce uvedených v bodě 2 této příbalové informace v části „Závažná infekce způsobená opouzdřenými bakteriemi“, okamžitě o tom informujte svého lékaře.

Nežádoucí účinky u PNH

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- infekce nosu a krku (infekce horních cest dýchacích)
- bolest hlavy
- průjem

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- přetrvávající kašel nebo podráždění dýchacích cest (bronchitida)
- nízké hladiny krevních destiček (které napomáhají srážení krve) v krvi (trombocytopenie), což může způsobit snadnější krvácení nebo tvorbu modřin
- závratě
- bolest břicha
- pocit na zvracení
- bolest kloubů (artralgie)
- infekce močových cest

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- plicní infekce, která může způsobit bolest na hrudi, kašel a horečku
- svědivá vyrážka (kopřivka)

Nežádoucí účinky u C3G

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- infekce nosu a krku (infekce horních cest dýchacích)

Časté (mohou postihnout až 1 ze 10 osob)

- pneumokoková infekce včetně plicní infekce (pneumonie) a infekce krve (sepsy)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek FABHALTA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek FABHALTA obsahuje

- Léčivou látkou je iptakopan.
- Dalšími složkami jsou:
 - Obal tobolky: želatina, červený oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172)
 - Potiskový inkoust: černý oxid železitý (E 172), koncentrovaný roztok amoniaku (E 527), hydroxid draselný (E 525), propylenglykol (E 1520), šelak (E 904)

Jak přípravek FABHALTA vypadá a co obsahuje toto balení

Světle žlutá, neprůhledná tvrdá tobolka s označením „LNP200“ na těle a „NVR“ na víčku, obsahující bílý nebo téměř bílý až světle purpurově růžový prášek. Velikost tobolky je přibližně 21 až 22 mm.

Přípravek FABHALTA je dodáván v PVC/PE/PVDC blistrech s hliníkovou fólií.

Přípravek FABHALTA je dostupný v

- balení obsahujícím 28 nebo 56 tvrdých tobolek a ve
- vícečetném balení obsahujícím 3 krabičky, z nichž každá obsahuje 56 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.