

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FABHALTA 200 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält Iptacopanhydrochlorid-Monohydrat entsprechend 200 mg Iptacopan.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel)

Blassgelbe, undurchsichtige Hartkapsel der Größe 0 (21,2 bis 22,2 mm) mit „LNP200“ auf dem Unterteil und „NVR“ auf dem Oberteil, die weißes oder fast weißes bis schwach purpurrosa Pulver enthält.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

FABHALTA wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg, die zweimal täglich oral eingenommen wird.

PNH-Patienten sollten durch medizinisches Fachpersonal auf die Wichtigkeit der Einhaltung des Dosierungsschemas hingewiesen werden, um das Risiko einer Hämolyse zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine oder mehrere Einnahmen ausgelassen wurden, sollte der Patient angewiesen werden, so schnell wie möglich eine Dosis einzunehmen (auch wenn die nächste geplante Einnahme unmittelbar bevorsteht) und dann mit dem bekannten Dosierungsschema zur üblichen Zeit fortfahren. Patienten, bei denen mehrere aufeinanderfolgende Dosen versäumt wurden, sollten auf mögliche Anzeichen und Symptome einer Hämolyse überwacht werden.

PNH ist eine Erkrankung, die eine langfristige Behandlung erfordert. Ein Absetzen dieses Arzneimittels wird nicht empfohlen, außer bei entsprechender klinischer Indikation (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die von C5-Inhibitoren (Eculizumab, Ravulizumab) oder anderen PNH-Therapien zu Iptacopan wechseln

Um das potenzielle Risiko einer Hämolyse bei abruptem Behandlungsabbruch zu reduzieren:

- Bei Patienten, die von Eculizumab zu Iptacopan wechseln, sollte die Behandlung mit Iptacopan nicht später als 1 Woche nach der letzten Eculizumab-Dosis eingeleitet werden.
- Bei Patienten, die von Ravulizumab zu Iptacopan wechseln, sollte die Behandlung mit Iptacopan nicht später als 6 Wochen nach der letzten Ravulizumab-Dosis eingeleitet werden.

Wechsel von anderen Komplementinhibitoren als Eculizumab und Ravulizumab wurden nicht untersucht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] zwischen 60 und < 90 ml/min) oder mittelschwerer (eGFR zwischen 30 und < 60 ml/min) Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Derzeit liegen keine Daten von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialysepflicht vor, so dass keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden können (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Die Anwendung von Iptacopan wird nicht empfohlen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C). Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Iptacopan bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Dieses Arzneimittel kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten, die aktuell nicht gegen *Neisseria meningitidis* und *Streptococcus pneumoniae* geimpft sind, es sei denn, das Risiko einer Verzögerung der Behandlung mit Iptacopan überwiegt das Risiko einer Infektion durch diese bekapselten Bakterien (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten mit einer nicht abgeklungenen Infektion bei Behandlungsbeginn durch bekapselte Bakterien, einschließlich *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* oder *Haemophilus influenzae* Typ B.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwerwiegende Infektionen durch bekapselte Bakterien

Die Anwendung von Komplementinhibitoren wie Iptacopan kann die Patienten für schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen durch bekapselte Bakterien prädisponieren. Zur Verminderung des Infektionsrisikos müssen alle Patienten gegen bekapselte Bakterien, einschließlich *Neisseria meningitidis* und *Streptococcus pneumoniae*, geimpft werden. Es wird empfohlen, Patienten gegen *Haemophilus influenzae* Typ B zu impfen, sofern ein Impfstoff verfügbar ist. Das medizinische Fachpersonal sollte sich an den örtlichen Impfempfehlungen orientieren.

Impfstoffe sollten mindestens 2 Wochen vor der Einnahme der ersten Dosis von Iptacopan verabreicht werden. Falls die Behandlung vor der Impfung eingeleitet werden muss, sollten die Patienten schnellstmöglich geimpft werden und bis dahin eine Antibiotikaprophylaxe erhalten, die bis 2 Wochen nach der Impfung verabreicht wird.

Falls nötig, können die Patienten in Übereinstimmung mit den örtlichen Impfempfehlungen eine Wiederholungsimpfung erhalten.

Das Risiko einer schwerwiegenden Infektion kann durch eine Impfung vermindert, jedoch nicht ausgeschlossen werden. Schwerwiegende Infektionen können schnell lebensbedrohlich werden oder tödlich verlaufen, wenn sie nicht frühzeitig erkannt und behandelt werden. Die Patienten sind über die frühen Anzeichen und Symptome einer schwerwiegenden Infektion zu informieren und entsprechend zu überwachen. Bei Verdacht auf eine Infektion, sollten die Patienten unverzüglich untersucht und behandelt werden. Während der Behandlung einer schwerwiegenden Infektion kann die Anwendung von Iptacopan nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Labordiagnostische Überwachung von PNH

Patienten mit PNH, die Iptacopan erhalten, sollten regelmäßig auf Anzeichen und Symptome einer Hämolyse kontrolliert werden, einschließlich der Messung des Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegels.

Überwachung auf PNH-Manifestationen nach Absetzen der Behandlung

Falls die Behandlung abgesetzt werden muss, sind die Patienten über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen nach der letzten Dosis engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Hämolyse zu überwachen. Diese Anzeichen und Symptome umfassen unter anderem erhöhte LDH-Spiegel zusammen mit einer plötzlichen Abnahme des Hämoglobins oder der Größe des PNH-Klons, Müdigkeit, Hämoglobinurie, Bauchschmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, erektile Dysfunktion oder schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (major adverse vascular events, MAVEs) einschließlich venöser oder arterieller Thrombose. Falls ein Absetzen der Behandlung erforderlich ist, sollte eine andere Therapie erwogen werden.

Sollte es nach Absetzen von Iptacopan zu einer Hämolyse kommen, ist eine Wiederaufnahme der Behandlung in Betracht zu ziehen.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan mit starken Induktoren von CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP und OATP1B1/3 wurde nicht klinisch untersucht. Daher wird die gleichzeitige Anwendung wegen der Möglichkeit einer verringerten Wirksamkeit von Iptacopan nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Falls kein alternatives Begleitarzneimittel gefunden werden kann, sollten die Patienten auf mögliche Anzeichen und Symptome einer Hämolyse überwacht werden.

Schulungsmaterialien

Alle Ärzte, die beabsichtigen FABHALTA zu verschreiben, müssen sicherstellen, dass sie das Schulungsmaterial für Ärzte erhalten haben und damit vertraut sind. Ärzte müssen den Nutzen und die Risiken der FABHALTA-Therapie mit den Patienten besprechen und ihnen das Informationspaket für Patienten aushändigen. Die Patienten sind anzuweisen, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn sie Anzeichen oder Symptome einer schwerwiegenden Infektion oder einer schwerwiegenden Hämolyse nach dem Absetzen der Behandlung bemerken.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Iptacopan

Starke Induktoren von CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP und OATP1B1/3

Obwohl die gleichzeitige Verabreichung von Iptacopan mit starken Induktoren von CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP und OATP1B1/3, wie Rifampicin, nicht klinisch untersucht wurde, wird die gleichzeitige Anwendung mit Iptacopan wegen einer möglichen verminderten Wirksamkeit von Iptacopan nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkungen von Iptacopan auf andere Arzneimittel

CYP3A4-Substrate

In vitro-Daten zeigten, dass Iptacopan das Potenzial zur Induktion von CYP3A4 hat und die Exposition empfindlicher CYP3A4-Substrate verringern kann. Die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan und empfindlichen CYP3A4-Substraten wurde nicht klinisch untersucht. Vorsicht ist geboten, wenn die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan mit empfindlichen CYP3A4-Substraten erforderlich ist, insbesondere bei solchen mit geringer therapeutischer Breite (z.B. Carbamazepin, Ciclosporin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus).

CYP2C8-Substrate

In vitro-Daten zeigten, dass Iptacopan das Potenzial für eine zeitabhängige Hemmung von CYP2C8 hat und die Exposition empfindlicher CYP2C8-Substrate, wie Repaglinid, Dasabuvir oder Paclitaxel, erhöhen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan und empfindlichen CYP2C8-Substraten wurde nicht klinisch untersucht. Vorsicht ist geboten, wenn die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan mit empfindlichen CYP2C8-Substraten erforderlich ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Iptacopan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität bei Expositionen zwischen dem 2- und 8-fachen der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen (MRHD) (siehe Abschnitt 5.3).

Eine PNH in der Schwangerschaft ist sowohl mit negativen Auswirkungen für die Mutter, einschließlich einer Verschlimmerung von Zytopenien, thrombotischer Ereignisse, Infektionen, Blutungen, Fehlgeburten und erhöhter mütterlicher Sterblichkeit, als auch für den Fetus, einschließlich Tod des Fetus und Frühgeburt, assoziiert.

Bei schwangeren Frauen oder Frauen, die planen, schwanger zu werden, darf, sofern notwendig, die Anwendung von Iptacopan nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Iptacopan in die Muttermilch übergeht. Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Iptacopan auf das gestillte Neugeborene/Kind oder auf die Milchbildung vor.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit FABHALTA verzichtet werden soll/die Behandlung mit FABHALTA zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Iptacopan auf die Fertilität beim Menschen vor. Die vorliegenden präklinischen Daten deuten nicht darauf hin, dass eine Behandlung mit Iptacopan Auswirkungen auf die Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

FABHALTA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Infektion der oberen Atemwege (18,9 %), Kopfschmerzen (18,3 %) und Diarrhö (11,0 %). Bei der am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkung handelte es sich um Harnwegsinfektion (1,2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 zeigt die Nebenwirkungen, die in den klinischen Studien mit Iptacopan bei Patienten mit PNH beobachtet wurden. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeit entsprechend der folgenden Konvention aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) oder sehr selten ($< 1/10\,000$).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1 Nebenwirkungen

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Infektion der oberen Atemwege ¹	Sehr häufig
Harnwegsinfektion ²	Häufig
Bronchitis ³	Häufig
Bakterielle Pneumonie	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Verminderte Thrombozytenzahl	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	
Kopfschmerzen ⁴	Sehr häufig
Schwindel	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Diarrhö	Sehr häufig
Bauchschmerzen ⁵	Häufig
Übelkeit	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Urtikaria	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Arthralgie	Häufig
¹ Infektion der oberen Atemwege umfasst die bevorzugten Begriffe Influenza, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis und Infektion der oberen Atemwege. ² Harnwegsinfektion umfasst die bevorzugten Begriffe Harnwegsinfektion und Zystitis escherichia. ³ Bronchitis umfasst die bevorzugten Begriffe Bronchitis, Bronchitis haemophilus und bakterielle Bronchitis. ⁴ Kopfschmerzen umfasst die bevorzugten Begriffe Kopfschmerz und Kopfbeschwerden. ⁵ Bauchschmerzen umfasst die bevorzugten Begriffe Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch, abdominaler Druckschmerz und abdominale Beschwerden.	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Verminderte Thrombozytenzahl

Über eine Verminderung der Thrombozytenzahl wurde bei 12/164 PNH-Patienten (7 %) berichtet. Davon verzeichneten 5 Patienten leichte, 5 Patienten mittelschwere und 2 Patienten schwere Ereignisse. Patienten mit schweren Ereignissen hatten gleichzeitig Thrombozyten-Antikörper oder eine idiopathische Knochenmarkaplasie mit vorbestehender Thrombozytopenie. Die Ereignisse begannen bei 7/12 Patienten innerhalb der ersten 2 Monate der Behandlung mit Iptacopan und bei 5/12 Patienten nach einer längeren Exposition (111 bis 951 Tage). Zum Cut-off-Datum hatten sich 7 Patienten (58 %) erholt oder die Ereignisse waren am Abklingen, und die Behandlung mit Iptacopan wurde bei allen Patienten durchgehend fortgesetzt.

Infektionen

In klinischen PNH-Studien wurde bei 1/164 Patienten (0,6 %) über eine schwerwiegende bakterielle Pneumonie während der Behandlung mit Iptacopan berichtet. Der Patient war gegen *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* Typ B geimpft und erholte sich nach der Behandlung mit Antibiotika. Die Behandlung mit Iptacopan wurde währenddessen weitergeführt.

Anstieg der Cholesterinwerte im Blut und des Blutdrucks

Bei Patienten, die in klinischen PNH-Studien zweimal täglich 200 mg Iptacopan erhielten, wurde nach 6 Monaten ein mittlerer Anstieg des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins um etwa 0,7 mmol/l gegenüber Baseline festgestellt. Die Mittelwerte blieben im Normalbereich. Es wurden Blutdruckanstiege beobachtet, insbesondere Anstiege des diastolischen Blutdrucks (DBP) (mittlerer Anstieg um 4,7 mmHg in Monat 6). Der mittlere DBP stieg dabei nicht über 80 mmHg. Bei Patienten mit PNH korrelierte der Anstieg des Gesamtcholesterins, des LDL-C und des DBP mit dem Anstieg des Hämoglobins (Verbesserung der Anämie) (siehe Abschnitt 5.1).

Abnahme der Herzfrequenz

Bei Patienten, die in klinischen PNH-Studien mit 200 mg Iptacopan zweimal täglich behandelt wurden, wurde nach 6 Monaten ein mittlerer Rückgang der Herzfrequenz um etwa 5 Schläge pro Minute festgestellt (Mittelwert von 68 Schlägen pro Minute).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien nahmen wenige Patienten bis zu 800 mg Iptacopan täglich ein und haben dies gut vertragen. Bei gesunden Freiwilligen betrug die höchste Dosis 1 200 mg, verabreicht als Einzeldosis, und diese wurde gut vertragen.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung sind allgemeine unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Komplementinhibitoren, ATC-Code: L04AJ08

Wirkmechanismus

Iptacopan ist ein proximaler Komplementinhibitor, der auf den Faktor B (FB) abzielt und selektiv den alternativen Weg des Komplementsystems hemmt. Die Hemmung von FB im alternativen Weg der Komplementkaskade verhindert die Aktivierung von C3-Konvertase und die nachfolgende Bildung von C5-Konvertase, um sowohl die C3-vermittelte extravaskuläre Hämolyse (EVH) als auch die terminale komplementvermittelte intravaskuläre Hämolyse (IVH) zu kontrollieren.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Hemmung des alternativen Komplementwegs, gemessen durch einen *ex vivo*-Assay für den alternativen Komplementweg, die Bb-Spiegel (Fragment b von Faktor B) und die C5b-9-Plasmaspiegel, setzte bei gesunden Freiwilligen ≤ 2 Stunden nach einer Iptacopan-Einzeldosis ein.

Eine vergleichbare Wirkung von Iptacopan wurde bei Patienten mit PNH, die zuvor mit C5-Inhibitoren behandelt wurden, und bei therapienaiven Patienten beobachtet.

Bei therapienaiven PNH-Patienten führte die Behandlung mit 200 mg Iptacopan zweimal täglich nach 12 Wochen zu einer Verminderung der LDH-Spiegel um > 60 % gegenüber Baseline, wobei diese Wirkung bis zum Ende der Studie erhalten blieb.

Kardiale Elektrophysiologie

In einer klinischen QTc-Studie mit gesunden Freiwilligen hatten suprathérapeutische Einzeldosen von bis zu 1200 mg Iptacopan (entsprach mehr als der 4-fachen Exposition einer Dosis von 200 mg zweimal täglich) keine Auswirkung auf die kardiale Repolarisation oder das QT-Intervall.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan bei erwachsenen PNH-Patienten wurde in zwei multizentrischen, offenen, 24-wöchigen Phase-III-Studien beurteilt: eine mit einem aktiven Vergleichspräparat kontrollierte Studie (APPLY-PNH) und eine einarmige Studie (APPOINT-PNH).

APPLY-PNH: mit C5-Inhibitoren vorbehandelte PNH-Patienten

In APPLY-PNH wurden erwachsene PNH-Patienten (RBC-Klongröße ≥ 10 %) eingeschlossen, die trotz vorheriger Behandlung mit einem C5-Inhibitor (entweder Eculizumab oder Ravulizumab) in stabiler Dosierung über mindestens 6 Monate vor der Randomisierung eine fortbestehende Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl) aufwiesen.

Die Patienten (N = 97) wurden per Randomisierung im Verhältnis 8:5 einer Behandlung mit 200 mg Iptacopan oral zweimal täglich (N = 62) oder einer Weiterbehandlung mit C5-Inhibitoren (Eculizumab N = 23; oder Ravulizumab N = 12) über die gesamte Dauer der 24-wöchigen randomisierten kontrollierten Phase (RCP) zugewiesen. Die Randomisierung war stratifiziert nach vorheriger C5-Inhibitor-Behandlung und Transfusionsgeschichte in den letzten 6 Monaten.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Ausgangsmerkmale waren zwischen den Behandlungsgruppen weitgehend ausgeglichen. Zu Baseline hatten die Patienten in der Iptacopan-Gruppe ein mittleres Alter (Standardabweichung [SD]) von 51,7 (16,9) Jahren (Spanne 22-84) und in der C5-Inhibitor-Gruppe ein mittleres Alter von 49,8 (16,7) Jahren (Spanne 20-82). In beiden Gruppen waren 69 % der Patienten weiblich. Der mittlere (SD) Hämoglobinwert betrug 8,9 (0,7) g/dl bzw. 8,9 (0,9) g/dl in der Iptacopan- bzw. C5-Inhibitor-Gruppe. 57 % (Iptacopan-Gruppe) bzw. 60 % (C5-Inhibitor-Gruppe) der Patienten erhielten in den 6 Monaten vor der Randomisierung mindestens eine Transfusion. Bei diesen Patienten betrug die mittlere (SD) Anzahl an Transfusionen 3,1 (2,6) bzw. 4,0 (4,3) in der Iptacopan- bzw. C5-Inhibitor-Gruppe. Der mittlere (SD) LDH-Wert betrug 269,1 (70,1) U/l in der Iptacopan-Gruppe und 272,7 (84,8) U/l in der C5-Inhibitor-Gruppe. Die mittlere (SD) absolute Retikulozytenzahl betrug 193,2 (83,6) $10^9/l$ in der Iptacopan-Gruppe und 190,6 (80,9) $10^9/l$ in der C5-Inhibitor-Gruppe. Die mittlere (SD) Gesamtgröße der PNH-RBC-Klone (Typ II + III) betrug 64,6 % (27,5 %) in der Iptacopan-Gruppe und 57,4 % (29,7 %) in der C5-Inhibitor-Gruppe.

Während der RCP brach 1 Patientin in der Iptacopan-Gruppe die Behandlung wegen einer Schwangerschaft ab; in der C5-Inhibitor-Gruppe brach kein Patient die Behandlung ab.

Die Wirksamkeit basierte auf zwei primären Endpunkten, mit denen die Überlegenheit von Iptacopan gegenüber C5-Inhibitoren bei der Erzielung eines hämatologischen Ansprechens nach einer 24-wöchigen Behandlung ohne Transfusionsbedarf nachgewiesen werden sollte. Hierfür wurde der Anteil der Patienten ausgewertet, die 1) einen anhaltenden Anstieg der Hämoglobinspiegel um ≥ 2 g/dl gegenüber Baseline (Hämoglobinverbesserung) und/oder 2) anhaltende Hämoglobinspiegel von ≥ 12 g/dl aufwiesen.

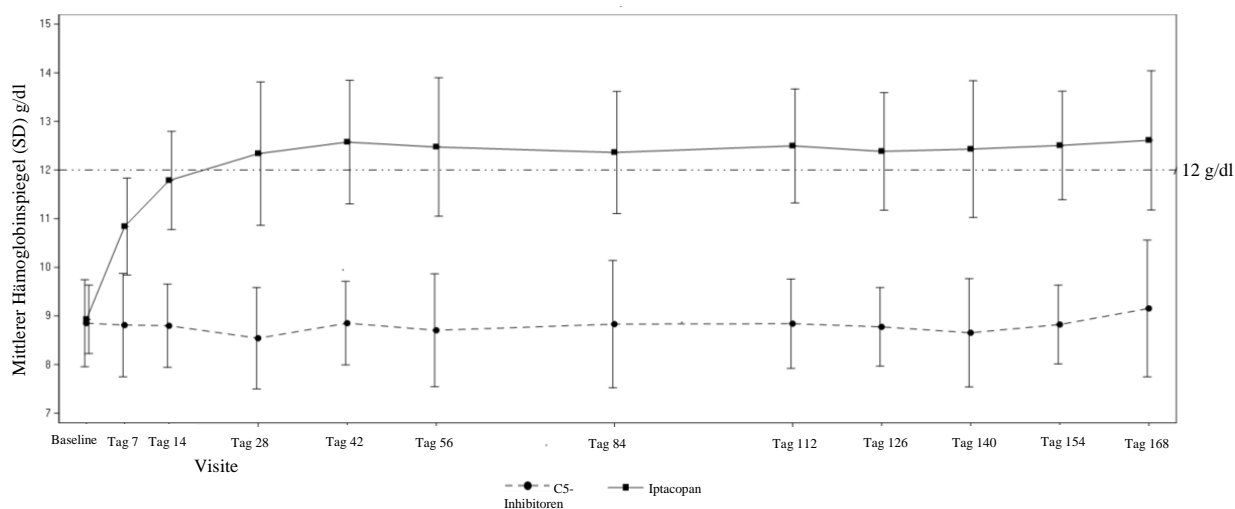
Iptacopan hat sich gegenüber C5-Inhibitoren als überlegen erwiesen, sowohl hinsichtlich der beiden primären Endpunkte als auch hinsichtlich mehrerer sekundärer Endpunkte wie Transfusionsvermeidung, Veränderung der Hämoglobinspiegel gegenüber Baseline, der Scores im Fragebogen Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue, der absoluten Retikulozytenzahlen (ARCs) und der annualisierten Rate von klinischen Durchbruchhämolysen (siehe Tabelle 2).

Der Behandlungseffekt von Iptacopan auf das Hämoglobin war bereits an Tag 7 zu beobachten und hielt während der gesamten Studie an (siehe Abbildung 1).

Tabelle 2 Wirksamkeitsergebnisse in der 24-wöchigen randomisierten Behandlungsphase in APPLY-PNH

Endpunkte	Iptacopan (N = 62)	C5-Inhibitoren (N = 35)	Unterschied (95 %-KI) p-Wert
Primäre Endpunkte			
Anzahl von Patienten mit Hämoglobinverbesserung (anhaltender Anstieg der Hämoglobinspiegel um ≥ 2 g/dl gegenüber Baseline ^a ohne Transfusionen) Ansprechrate ^c (%)	51/60 ^b 82,3	0/35 ^b 2,0	80,2 (71,2; 87,6) < 0,0001
Anzahl von Patienten mit anhaltendem Hämoglobinspiegel von ≥ 12 g/dl ^a ohne Transfusionen Ansprechrate ^c (%)	42/60 ^b 68,8	0/35 ^b 1,8	67,0 (56,4; 76,9) < 0,0001
Sekundäre Endpunkte			
Anzahl von Patienten ohne Transfusion ^{d,e} Transfusionsvermeidungsrate ^c (%)	59/62 ^b 94,8	14/35 ^b 25,9	68,9 (51,4; 83,9) < 0,0001
Veränderung der Hämoglobinspiegel gegenüber Baseline (g/dl) (adjustierter Mittelwert ^f)	3,60	-0,06	3,66 (3,20; 4,12) < 0,0001
Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores gegenüber Baseline (adjustierter Mittelwert ^g)	8,59	0,31	8,29 (5,28; 11,29) < 0,0001
Klinische Durchbruchhämolyse ^{h,i} , % (n/N) Adjustierte Rate von klinischen Durchbruchhämolysen	3,2 (2/62) 0,07	17,1 (6/35) 0,67	RR = 0,10 (0,02; 0,61) 0,01
Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl gegenüber Baseline (10 ⁹ /l) (adjustierter Mittelwert ^g)	-115,8	0,3	-116,2 (-132,0; -100,3) < 0,0001
LDH-Verhältnis zu Baseline (adjustierter geometrischer Mittelwert ^g)	0,96	0,98	Verhältnis = 0,99 (0,89; 1,10) 0,84
MAVEs ^h % (n/N) Annualisierte Rate von MAVEs ^h	1,6 (1/62) 0,03	0 0	0,03 (-0,03; 0,10) 0,32
RR: Rate Ratio; LDH: Laktatdehydrogenase; MAVEs: schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (major adverse vascular events) ^{a,d,h} Beurteilt zwischen Tag 126 und 168 ^(a) , 14 und 168 ^(d) , 1 und 168 ^(h) . ^b Basierend auf beobachteten Daten von auswertbaren Patienten. (Bei 2 Patienten mit teilweise fehlenden zentralen Hämoglobin-Daten zwischen Tag 126 und 168 konnte das hämatologische Ansprechen nicht eindeutig festgestellt werden. Das hämatologische Ansprechen wurde mittels multipler Imputation ermittelt. Diese Patienten brachen die Studie nicht ab). ^c Ansprechrate entspricht dem Modell nachgeschätzten Anteil. ^e Transfusionsvermeidung ist definiert als weder eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten zwischen Tag 14 und 168 noch Erfüllung der Kriterien für eine Transfusion zwischen Tag 14 und 168. ^{f,g} Adjustierter Mittelwert, bewertet zwischen Tag 126 und 168, Werte innerhalb von 30 Tagen nach Transfusion wurden in der Analyse ausgeschlossen ^(f) /eingeschlossen ^(g) . ⁱ Klinische Durchbruchhämolyse ist definiert als Erfüllung von klinischen Kriterien (entweder Verminderung des Hämoglobinspiegels um ≥ 2 g/dl gegenüber der letzten Messung oder innerhalb von 15 Tagen oder bei Anzeichen bzw. Symptomen einer makroskopischen Hämoglobinurie, schmerzhaftes Krise, Dysphagie oder sonstige signifikante klinische PNH-assoziierte Anzeichen und Symptome) und von Laborkriterien (LDH > 1,5 x ULN und angestiegen gegenüber den letzten 2 Messungen).			

Abbildung 1 Mittlerer Hämoglobinspiegel* (g/dl) während der 24-wöchigen randomisierten Behandlungsphase in APPLY-PNH



*Hinweis: Die Abbildung enthält alle in der Studie erhobenen Hämoglobinwerte, auch Werte innerhalb von 30 Tagen nach einer Erythrozytentransfusion.

APPOINT-PNH: Studie mit Komplementinhibitor-naiven Patienten

Bei APPOINT-PNH handelte es sich um eine einarmige Studie mit 40 erwachsenen PNH-Patienten (RBC-Klongröße ≥ 10 %), die Hämoglobinspiegel von < 10 g/dl und LDH-Spiegel von $> 1,5 \times \text{ULN}$ aufwiesen und nicht mit einem Komplementinhibitor vorbehandelt waren. Alle 40 Patienten erhielten während der 24-wöchigen offenen Hauptbehandlungsphase 200 mg Iptacopan oral zweimal täglich.

Zu Baseline waren die Patienten im Durchschnitt (SD) 42,1 (15,9) Jahre alt (Spanne 18-81) und 43 % waren weiblich. Der mittlere (SD) Hämoglobinwert betrug 8,2 (1,1) g/dl. 70 % Prozent der Patienten hatten in den letzten 6 Monaten vor der Behandlung mindestens eine Transfusion erhalten. Bei diesen Patienten betrug die mittlere (SD) Anzahl an Transfusionen 3,1 (2,1). Der mittlere (SD) LDH-Wert betrug 1 698,8 (683,3) U/l und die mittlere (SD) absolute Retikulozytenzahl betrug 154,3 (63,7) $10^9/l$. Die mittlere (SD) Gesamtgröße der PNH-RBC-Klone (Typ II + III) betrug 42,7 % (21,2 %). Kein Patient brach die Hauptbehandlungsphase der Studie ab.

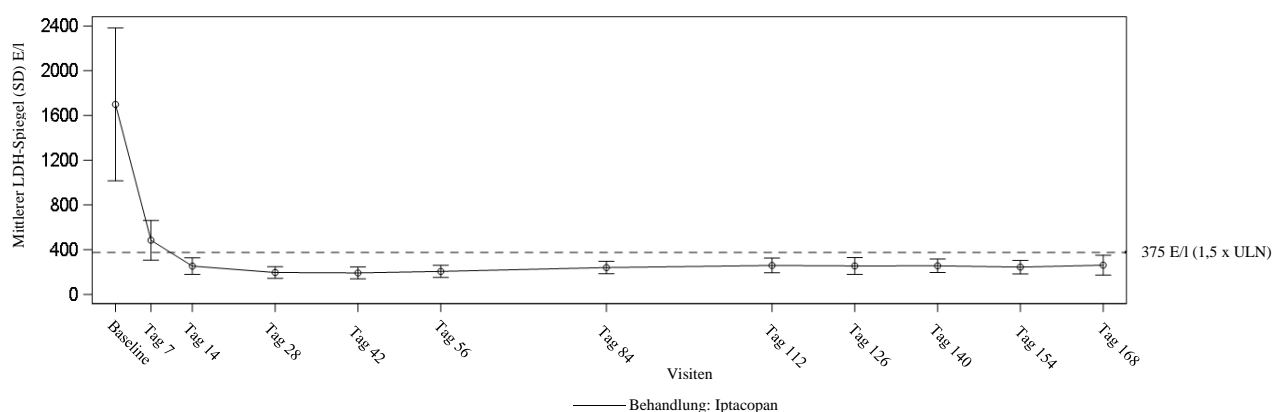
Die Wirksamkeit basierte auf dem primären Endpunkt, mit dem die Wirkung der Behandlung mit Iptacopan auf den Anteil der Patienten beurteilt wurde, die eine Hämoglobinverbesserung erreichten (anhaltender Anstieg der Hämoglobinspiegel um ≥ 2 g/dl gegenüber Baseline ohne Notwendigkeit einer Erythrozytentransfusion nach 24 Wochen).

Die ausführlichen Wirksamkeitsergebnisse sind Tabelle 3 zu entnehmen, Abbildung 2 zeigt die mittlere Veränderung des LDH-Spiegels während der 24-wöchigen Hauptbehandlungsphase.

Tabelle 3 Wirksamkeitsergebnisse in der 24-wöchigen Hauptbehandlungsphase in APPOINT-PNH

Endpunkte	Iptacopan (N = 40) 95 %-KI
Primärer Endpunkt	
Anzahl von Patienten mit Hämoglobinverbesserung (anhaltender Anstieg der Hämoglobinspiegel um ≥ 2 g/dl gegenüber Baseline ^a ohne Transfusionen) Ansprechrate ^c (%)	31/33 ^b 92,2 (82,5; 100,0) ^d
Sekundäre Endpunkte	
Anzahl von Patienten mit anhaltendem Hämoglobinspiegel von ≥ 12 g/dl ^a ohne Transfusionen Ansprechrate ^c (%)	19/33 ^b 62,8 (47,5; 77,5)
Anzahl von Patienten ohne Transfusionsbedarf ^{e,f} Transfusionsvermeidungsrate ^c (%)	40/40 ^b 97,6 (92,5; 100,0)
Veränderung des Hämoglobinspiegels gegenüber Baseline (g/dl) (adjustierter Mittelwert ^g)	+4,3 (3,9; 4,7)
Klinische Durchbruchhämolyse ^{i,j} , % (n/N) Annualisierte Rate von klinischen Durchbruchhämolysen	0/40 0,0 (0,0; 0,2)
Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl gegenüber Baseline ($10^9/l$) (adjustierter Mittelwert ^h)	-82,5 (-89,3; -75,6)
Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels gegenüber Baseline (adjustierter Mittelwert ^h)	-83,6 (-84,9; -82,1)
Prozentanteil von Patienten mit MAVES ^j	0,0
^{a,e,j} Beurteilt zwischen Tag 126 und 168 ^(a) , 14 und 168 ^(e) , 1 und 168 ^(j) . ^b Basierend auf beobachteten Daten von auswertbaren Patienten. (Bei 7 Patienten mit teilweise fehlenden zentralen Hämoglobin-Daten zwischen Tag 126 und 168 konnte das hämatologische Ansprechen nicht eindeutig festgestellt werden. Das hämatologische Ansprechen wurde mittels multipler Imputation ermittelt. Diese Patienten brachen die Studie nicht ab). ^c Ansprechrate entspricht dem Modell nachgeschätzten Anteil. ^d Der Grenzwert für den Nachweis eines Nutzens betrug 15 %, was der unter Behandlung mit C5-Inhibitoren zu erwartenden Rate entspricht. ^f Transfusionsvermeidung ist definiert als weder eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten zwischen Tag 14 und 168 noch Erfüllung der Kriterien für eine Transfusion zwischen Tag 14 und 168. ^{g,h} Adjustierter Mittelwert, bewertet zwischen Tag 126 und 168, Werte innerhalb von 30 Tagen nach Transfusion wurden in der Analyse ausgeschlossen ^(g) /eingeschlossen ^(h) . ⁱ Klinische Durchbruchhämolyse ist definiert als Erfüllung von klinischen Kriterien (entweder Verminderung des Hämoglobinspiegels um ≥ 2 g/dl gegenüber der letzten Messung oder innerhalb von 15 Tagen; oder Anzeichen oder Symptome einer makroskopischen Hämoglobinurie, schmerzhafte Krise, Dysphagie oder sonstige signifikante klinische PNH-assoziierte Anzeichen und Symptome) und von Laborkriterien (LDH $> 1,5 \times$ ULN und angestiegen gegenüber den letzten 2 Messungen).	

Abbildung 2 Mittlerer LDH-Spiegel (E/l) während der 24-wöchigen Hauptbehandlungsphase in APPOINT-PNH



Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für FABHALTA eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in PNH gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei oraler Verabreichung werden etwa 2 Stunden nach Gabe Iptacopan-Spitzenkonzentrationen im Plasma erreicht. Bei Anwendung des empfohlenen Dosierungsschemas von 200 mg zweimal täglich stellt sich innerhalb von ungefähr 5 Tagen der Steady-State ein, wobei die Akkumulation gering ist (1,4-fach). Bei gesunden Freiwilligen lag die Steady-State $C_{max,ss}$ (geometrisches Mittel (%CV)) bei 4020 ng/ml (23,8 %) und die $AUC_{tau,ss}$ bei 25400 ng*hr/ml (15,2 %). Die Pharmakokinetik von Iptacopan ist durch eine geringe bis mäßige inter- und intraindividuelle Variabilität gekennzeichnet.

Die Ergebnisse einer Studie mit gesunden Freiwilligen zu den Auswirkungen von Nahrung zeigen, dass eine fett- und kalorienreiche Mahlzeit keinen Einfluss auf die C_{max} und Area under the curve (AUC) von Iptacopan hatte. Iptacopan kann daher mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung

Iptacopan zeigte konzentrationsabhängige Plasmaproteinbindung aufgrund der Bindung an die Zielstruktur FB in der systemischen Zirkulation. *In vitro* war Iptacopan in den klinisch relevanten Plasmakonzentrationen zu 75 bis 93 % proteingebunden. Nach Anwendung von 200 mg Iptacopan zweimal täglich belief sich das geometrische Mittel des scheinbaren Verteilungsvolumens im Steady-State auf ungefähr 265 Liter.

Biotransformation

Metabolisierung ist ein Haupt-Eliminationsweg von Iptacopan, wobei rund 50 % der Dosis oxidativ metabolisiert werden. Die Metabolisierung von Iptacopan umfasst N-Dealkylierung, O-Deethylierung, Oxidation und Dehydrogenierung, hauptsächlich durch CYP2C8, mit einem geringen Beitrag von CYP2D6. Die direkte Glukuronidierung (durch UGT1A1, UGT1A3 und UGT1A8) spielt eine untergeordnete Rolle. Im Plasma war Iptacopan die Hauptkomponente, auf die 83 % der AUC_{0-48h} entfielen. Die einzigen im Plasma nachgewiesenen Metaboliten waren zwei Acyl-Glukuronide, die 8 % bzw. 5 % der AUC_{0-48h} ausmachten und damit von geringer Bedeutung sind. Die Metaboliten von Iptacopan werden nicht als pharmakologisch aktiv erachtet.

Elimination

In einer Studie an gesunden Freiwilligen wurde nach einer oralen Einzeldosis von 100 mg [^{14}C]-Iptacopan eine mittlere Gesamtausscheidung der Radioaktivität (Iptacopan und Metaboliten) von 71,5 % in den Fäzes und 24,8 % im Urin gemessen. Im Einzelnen wurden 17,9 % der Dosis als unverändertes Iptacopan im Urin sowie 16,8 % in den Fäzes ausgeschieden. Die scheinbare Clearance (CL/F) beträgt nach Gabe von 200 mg Iptacopan zweimal täglich im Steady-State 7960 ml/min. Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Iptacopan beträgt nach Gabe von 200 mg Iptacopan zweimal täglich im Steady-State ungefähr 25 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei Dosen zwischen 25 und 100 mg zweimal täglich war die Pharmakokinetik von Iptacopan insgesamt weniger als dosisproportional. Orale Dosen von 100 mg und 200 mg waren jedoch ungefähr dosisproportional. Die Nicht-Linearität wurde primär auf die sättigbare Bindung von Iptacopan an seine Zielstruktur FB im Plasma zurückgeführt.

Wechselwirkungen

In einer speziellen Wechselwirkungsstudie mit gesunden Freiwilligen, in der Iptacopan zusammen mit anderen Arzneimitteln verabreicht wurde, traten keine klinisch relevanten Wechselwirkungen auf.

Iptacopan als Substrat

CYP2C8-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Clopidogrel (einem moderaten CYP2C8-Inhibitor) stiegen die C_{\max} und die AUC von Iptacopan um 5 % bzw. 36 % an.

OATP1B1/OATP1B3-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Cyclosporin (einem starken OATP1B1/1B3-Inhibitor und einem P-gp- und BCRP-Inhibitor) wurde ein Anstieg der C_{\max} und der AUC von Iptacopan um 41 % bzw. 50 % beobachtet.

Iptacopan als Inhibitor

P-gp-Substrate

In Gegenwart von Iptacopan stieg die C_{\max} von Digoxin (einem P-gp-Substrat) um 8 % an, während die AUC unverändert blieb.

OATP-Substrate

Die C_{\max} und AUC von Rosuvastatin (einem OATP-Substrat) veränderten sich in Gegenwart von Iptacopan nicht.

Besondere Patientengruppen

Anhand der Daten von 234 Patienten wurde eine populationsbasierte pharmakokinetische (PK) Analyse durchgeführt. Alter (18 bis 84 Jahre), Körpergewicht, eGFR, ethnische Zugehörigkeit und Geschlecht besaßen keinen signifikanten Einfluss auf die PK von Iptacopan. Studien, an denen Asiaten teilnahmen, zeigten, dass die PK von Iptacopan ähnlich wie bei Kaukasiern (Weißen) war.

Nierenfunktionsstörung

Die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Clearance von Iptacopan wurde in einer populationspharmakokinetischen Analyse untersucht. Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede bei der Clearance von Iptacopan zwischen Patienten mit normaler Nierenfunktion und Patienten mit leichter (eGFR zwischen 60 und 90 ml/min) oder mittelschwerer (eGFR zwischen 30 und 60 ml/min) Nierenfunktionsstörung beobachtet, und es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung oder Dialysepflicht wurden nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

In einer Studie an Probanden mit leichter (Child-Pugh-Klasse A, n = 8), mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B, n = 8) oder schwerer (Child-Pugh-Klasse C, n = 6) Leberfunktionsstörung wurde ein geringfügiger Effekt auf die systemische Gesamtexposition gegenüber Iptacopan beobachtet, verglichen mit Probanden mit normaler Leberfunktion. Die C_{\max} von ungebundenem Iptacopan stieg um das 1,4-, 1,7- bzw. 2,1-fache und die AUC_{\inf} von ungebundenem Iptacopan stieg um das 1,5-, 1,6- bzw. 3,7-fache in Probanden mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionstoxizität

In tierexperimentellen Fertilitätsstudien zeigte die orale Verabreichung von Iptacopan bei männlichen Ratten bis zur höchsten getesteten Dosis (750 mg/kg/Tag) entsprechend dem 6-fachen der MRHD auf Basis der AUC keine Auswirkungen auf die Fertilität. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden bei Ratten und Hunden nach oraler Verabreichung von Dosen, die mehr als dem 3-fachen der MRHD auf Basis der AUC entsprachen, reversible Wirkungen auf das männliche Reproduktionssystem (testikuläre Tubulusdegeneration und Hypospermatogenese) beobachtet, die keine offensichtlichen Auswirkungen auf die Anzahl, Morphologie oder Motilität der Spermien oder die Fertilität hatten.

In der Studie zur weiblichen Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung bei Ratten beschränkten sich die Iptacopan-assoziierten Befunde auf erhöhte Prä- und Postimplantationsverluste und folglich eine verringerte Anzahl lebender Embryonen, jedoch nur bei der höchsten Dosis von 1 000 mg/kg/Tag oral, was etwa dem 5-fachen der MRHD auf Basis der Gesamt-AUC entspricht. Die Dosis von 300 mg/kg/Tag ist der NOAEL (No Observed Adverse Effect Level), was etwa dem 2-fachen der MRHD auf Basis der AUC entspricht.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen ergaben, dass die orale Verabreichung von Iptacopan während der Organogenese bis zu den höchsten Dosen entsprechend dem 5-fachen (Ratten) bzw. 8-fachen (Kaninchen) der MRHD von 200 mg zweimal täglich auf Basis der AUC keine nachteilige embryonale oder fetale Toxizität induzierte.

In der Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten, in der Iptacopan bei weiblichen Tieren während der Trächtigkeit, der Geburt und der Laktation (vom 6. Trächtigkeitstag bis zum 21. Laktationstag) oral appliziert wurde, traten bis zur höchsten getesteten Dosis von 1 000 mg/kg/Tag (entspricht etwa dem 5-fachen der MRHD auf Basis der AUC) keine nachteiligen Effekte auf die trächtigen Muttertiere oder die Jungtiere auf.

Toxizität bei wiederholter Gabe

In der Studie zur chronischen Toxizität wurde ein männlicher Hund in der höchsten Dosisstufe (nahe dem 20-fachen der klinischen Exposition) 103 Tage nach Beendigung der Verabreichung von Iptacopan aufgrund einer irreversiblen, nicht regenerierbaren schweren Anämie in Verbindung mit einer Knochenmarkfibrose eingeschläfert. Während der Behandlungsphase wurden hämatologische Befunde beobachtet, die auf eine Entzündung und Dyserythropoese hinwiesen. Es wurde kein Mechanismus für die beobachteten Befunde erkannt, und ein Zusammenhang mit der Behandlung kann nicht ausgeschlossen werden.

Mutagenität und Kanzerogenität

Iptacopan hat sich in einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests weder als genotoxisch noch als mutagen erwiesen.

In Kanzerogenitätsstudien an Mäusen und Ratten mit oraler Verabreichung von Iptacopan wurde kein kanzerogenes Potential festgestellt. Die höchsten Dosen von Iptacopan, die bei Mäusen (1 000 mg/kg/Tag) und Ratten (750 mg/kg/Tag) untersucht wurden, entsprachen etwa dem 4-fachen bzw. 12-fachen der MRHD auf Basis der AUC.

Phototoxizität

In vitro und *in vivo* Phototoxizitätstests waren nicht eindeutig. In der *in vivo* Phototoxizitätsstudie mit Iptacopan in Dosen zwischen 100 und 1 000 mg/kg (entspricht dem 38-fachen auf Basis der menschlichen Gesamt-C_{max} bei der MRHD) zeigten einige Mäuse ein dosisunabhängiges Wirkungsmuster mit vorübergehenden minimalen Erythemen, Krusten und Trockenheit sowie einem leichten Anstieg des durchschnittlichen Gewichts des Ohres nach der Bestrahlung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselhülle

Gelatine
Eisen(III)-oxid (E172)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Drucktinte

Eisen(II,III)-oxid (E172)
Konzentrierte Ammoniak-Lösung (E527)
Kaliumhydroxid (E525)
Propylenglykol (E1520)
Schellack (E904)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

FABHALTA wird in PVC/PE/PVDC-Blisterpackungen mit einer Aluminium-Deckfolie geliefert.

Packungen mit 28 oder 56 Hartkapseln.

Bündelpackungen mit 168 (3 Packungen mit 56) Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1802/001-003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

17. Mai 2024

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slowenien

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Deutschland

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor dem Inverkehrbringen von FABHALTA in jedem Mitgliedstaat muss der Zulassungsinhaber (MAH) den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Vertriebsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde (NCA) vereinbaren.

Das Schulungsprogramm zielt darauf ab, medizinischem Fachpersonal sowie Patienten/Betreuern Informationen zu den folgenden sicherheitsrelevanten Aspekten zu vermitteln:

- Infektionen durch bekapselte Bakterien
- Schwerwiegende Hämolyse nach Absetzen von Iptacopan

Der Zulassungsinhaber stellt sicher, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem FABHALTA vermarktet wird, alle medizinischen Fachpersonen sowie Patienten/Betreuer, die FABHALTA voraussichtlich verschreiben bzw. anwenden, Zugang zu dem folgenden Schulungspaket haben bzw. mit diesem versorgt werden.

- Ärztliches Schulungsmaterial
- Informationspaket für Patienten

Ärztliches Schulungsmaterial:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Anweisung für Fachkreise

• Die Anweisung für Fachkreise soll die folgenden Schlüsselinformationen enthalten:

- FABHALTA kann das Risiko von schwerwiegenden Infektionen durch bekapselte Bakterien erhöhen, einschließlich *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae*.
- Stellen Sie sicher, dass Patienten vor Behandlungsbeginn gegen *N. Meningitidis* und *S. Pneumoniae* geimpft sind und/oder bis 2 Wochen nach der Impfung eine Antibiotikaprophylaxe erhalten.
- Empfehlen Sie Patienten eine Impfung gegen *H. Influenzae*, falls entsprechende Impfstoffe vor Ort verfügbar sind.
- Stellen Sie sicher, dass FABHALTA nur abgegeben wird, wenn schriftlich bestätigt wurde, dass der Patient entsprechend den aktuellen nationalen Impfrichtlinien gegen *N. Meningitidis* und *S. Pneumoniae* geimpft wurde und/oder ein prophylaktisches Antibiotikum erhält.
- Stellen Sie sicher, dass die verschreibenden Ärzte oder Apotheker jährlich an die obligatorischen Wiederholungsimpfungen, entsprechend den aktuellen nationalen Impfrichtlinien, erinnert werden (einschließlich *N. Meningitidis*, *S. Pneumoniae* und gegebenenfalls *H. Influenzae*).

- Überwachen Sie die Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Sepsis, Meningitis oder Pneumonie wie z. B.: Fieber mit oder ohne Frösteln oder Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Fieber, Fieber und Hautausschlag, Fieber mit Brustschmerzen und Husten, Fieber mit Atemnot/schneller Atmung, Fieber mit hoher Herzfrequenz, Kopfschmerzen mit Übelkeit oder Erbrechen, Kopfschmerzen mit steifem Nacken oder steifem Rücken, Verwirrtheit, Körperschmerzen mit grippeähnlichen Symptomen, feuchtkalte Haut, lichtempfindliche Augen. Bei Verdacht auf eine bakterielle Infektion leiten Sie umgehend eine Behandlung mit Antibiotika ein.
- Das Absetzen von FABHALTA kann das Risiko einer schwerwiegenden Hämolyse erhöhen. Daher ist es wichtig, zur konsequenten Einhaltung des Dosierungsschemas zu raten und nach dem Absetzen der Behandlung engmaschig auf Anzeichen einer Hämolyse zu achten. Falls ein Absetzen von FABHALTA erforderlich ist, sollte eine andere Therapie erwogen werden. Sollte es nach Absetzen von FABHALTA zu einer Hämolyse kommen, ist eine Wiederaufnahme der Behandlung mit FABHALTA in Betracht zu ziehen. Mögliche Anzeichen und Symptome, auf die Sie achten müssen, sind: erhöhte Spiegel der Laktatdehydrogenase (LDH) zusammen mit einer plötzlichen Abnahme des Hämoglobins oder der Größe des PNH-Klons, Müdigkeit, Hämoglobinurie, Bauchschmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, erektile Dysfunktion oder schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse einschließlich Thrombose.
- Informationen zur PASS und zur Aufnahme von Patienten, falls zutreffend.

Das Informationspaket für Patienten:

- Packungsbeilage
- Leitfaden für Patienten/Betreuer
- Sicherheitskarte für Patienten

• Der Leitfaden für Patienten/Betreuer soll die folgenden Schlüsselinformationen enthalten:

- Die Behandlung mit FABHALTA kann das Risiko von schwerwiegenden Infektionen erhöhen.
- Die Ärzte werden Sie darüber informieren, welche Impfungen vor der Behandlung erforderlich sind und/oder ob eine Antibiotikaphylaxe notwendig ist.
- Anzeichen und Symptome einer schwerwiegenden Infektion sind: Fieber mit oder ohne Frösteln oder Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Fieber, Fieber und Hautausschlag, Fieber mit Brustschmerzen und Husten, Fieber mit Atemnot/schneller Atmung, Fieber mit hoher Herzfrequenz, Kopfschmerzen mit Übelkeit oder Erbrechen, Kopfschmerzen mit steifem Nacken oder steifem Rücken, Verwirrtheit, Körperschmerzen mit grippeähnlichen Symptomen, feuchtkalte Haut, lichtempfindliche Augen.
- Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie eines der oben genannten Anzeichen und Symptome bemerken, und suchen Sie unverzüglich die nächstgelegene medizinische Einrichtung auf.
- Das Absetzen von FABHALTA kann das Risiko einer schwerwiegenden Auflösung der roten Blutkörperchen (Hämolyse) erhöhen. Es ist wichtig, dass Sie das vorgesehene Behandlungsschema einhalten. Mögliche Anzeichen und Symptome, auf die Sie achten müssen, sind: Müdigkeit, Blut im Urin, Bauchschmerzen, Kurzatmigkeit, Schluckbeschwerden, Erektionsstörungen oder schwere unerwünschte, die Gefäße betreffende Ereignisse einschließlich Thrombose.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie FABHALTA absetzen.
- Wenn Sie eine Dosis ausgelassen haben, holen Sie die Einnahme so schnell wie möglich nach, selbst wenn die nächste Einnahme unmittelbar bevorsteht.
- Sie erhalten eine Sicherheitskarte für Patienten, die Sie bei sich tragen müssen. Zudem müssen Sie alle medizinischen Fachpersonen, von denen Sie behandelt werden, darüber informieren, dass Sie FABHALTA erhalten.

- Sollten bei Ihnen unerwünschte Wirkungen auftreten, wie Infektionen oder eine schwerwiegende Hämolyse, ist es wichtig, dass Sie diese sofort melden.
- Sie werden über Einzelheiten zur Aufnahme in die PASS informiert.
- **Sicherheitskarte für Patienten:**
 - Hinweis, dass der Patient FABHALTA erhält.
 - Anzeichen und Symptome einer schwerwiegenden Infektion durch bekapselte Bakterien sowie Warnhinweis, dass bei Verdacht auf eine bakterielle Infektion eine sofortige Behandlung mit Antibiotika erfolgen soll.
 - Angaben zu Ansprechpartnern, bei denen medizinisches Fachpersonal weitere Informationen einholen kann.
- **System für kontrollierte Abgabe:**
 - Der Zulassungsinhaber stellt sicher, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem FABHALTA vermarktet wird, ein System für den kontrollierten Zugang eingerichtet wird, das über die routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung hinausgeht. Bevor das Arzneimittel abgegeben wird, muss die folgende Voraussetzung erfüllt sein:
 - Vorlage einer schriftlichen Bestätigung, dass der Patient entsprechend den nationalen Leitlinien gegen Infektionen durch *N. Meningitidis* und *S. Pneumoniae* geimpft wurde und/oder ein prophylaktisches Antibiotikum erhält.
- **Jährliche Erinnerung an die obligatorischen Wiederholungsimpfungen:**
 - Der Zulassungsinhaber schickt den Ärzten oder Apothekern, die FABHALTA verschreiben/abgeben, eine jährliche Erinnerung, damit diese prüfen, ob für ihre mit FABHALTA behandelten Patienten entsprechend den aktuellen nationalen Impfrichtlinien eine Wiederholungsimpfung (Auffrischungsimpfung) gegen Infektionen durch *N. Meningitidis* und *S. Pneumoniae* erforderlich ist.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON FÜR PACKUNGEN MIT 28 HARTKAPSELN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

FABHALTA 200 mg Hartkapseln
Iptacopan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält Iptacopanhydrochlorid-Monohydrat entsprechend 200 mg Iptacopan.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Hartkapsel

28 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1802/001 28 Hartkapseln

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

FABHALTA 200 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER TEILPACKUNGEN FÜR PACKUNGEN MIT 28 HARTKAPSELN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FABHALTA 200 mg Hartkapseln
Iptacopan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält Iptacopanhydrochlorid-Monohydrat entsprechend 200 mg Iptacopan.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

14 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

‘QR-Code einfügen’

www.fabhalta.eu

Bitte scannen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1802/001 28 Hartkapseln

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

FABHALTA 200 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON FÜR PACKUNGEN MIT 56 HARTKAPSELN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

FABHALTA 200 mg Hartkapseln
Iptacopan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält Iptacopanhydrochlorid-Monohydrat entsprechend 200 mg Iptacopan.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Hartkapsel

56 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

‘QR-Code einfügen’

www.fabhalta.eu

Bitte scannen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1802/002 56 Hartkapseln

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

FABHALTA 200 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**ÄUSSERER UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (MIT BLUE BOX)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

FABHALTA 200 mg Hartkapseln
Iptacopan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält Iptacopanhydrochlorid-Monohydrat entsprechend 200 mg Iptacopan.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Hartkapsel

Bündelpackung: 168 (3 x 56) Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

FABHALTA 200 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER TEILPACKUNG EINER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FABHALTA 200 mg Hartkapseln
Iptacopan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält Iptacopanhydrochlorid-Monohydrat entsprechend 200 mg Iptacopan.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

56 Kapseln
Teil einer Bündelpackung. Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

‘QR-Code einfügen’
www.fabhalta.eu
Bitte scannen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

FABHALTA 200 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTERPACKUNGEN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

FABHALTA 200 mg Kapseln
Iptacopan

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

FABHALTA 200 mg Hartkapseln Iptacopan

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist FABHALTA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von FABHALTA beachten?
3. Wie ist FABHALTA einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist FABHALTA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist FABHALTA und wofür wird es angewendet?

FABHALTA enthält den Wirkstoff Iptacopan, der zur Arzneimittelklasse der sogenannten Komplementinhibitoren gehört.

FABHALTA wird als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) eingesetzt, einer Krankheit, bei der das Immunsystem (das natürliche Abwehrsystem des Körpers) rote Blutkörperchen angreift und beschädigt. FABHALTA wird bei Erwachsenen angewendet, die eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) aufweisen, die durch die Auflösung ihrer roten Blutkörperchen verursacht wird.

Der Wirkstoff in FABHALTA, Iptacopan, zielt auf ein Protein namens Faktor B ab, das an einem Teil des körpereigenen Immunsystems, dem so genannten „Komplementsystem“, beteiligt ist. Bei Patienten mit PNH ist das Komplementsystem überaktiv und verursacht die Zerstörung und die Auflösung von roten Blutkörperchen, was zu Anämie, Müdigkeit, Funktionsstörungen, Schmerzen, Bauchschmerzen, dunklem Urin, Kurzatmigkeit, Schluckbeschwerden, Impotenz und Blutgerinnseln führen kann. Iptacopan bindet an das Faktor-B-Protein und blockiert dieses, wodurch das Komplementsystem daran gehindert wird, die roten Blutkörperchen anzugreifen. Dieses Arzneimittel bewirkt nachweislich eine Erhöhung der Anzahl der roten Blutkörperchen und kann so Symptome der Anämie lindern.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von FABHALTA beachten?

FABHALTA darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Iptacopan oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

- wenn Sie nicht gegen *Neisseria meningitidis* und *Streptococcus pneumoniae* geimpft worden sind, es sei denn, Ihr Arzt hält eine Behandlung mit FABHALTA für dringend erforderlich.
- wenn Sie vor Beginn der Behandlung mit FABHALTA eine Infektion haben, die durch eine Art von Bakterien verursacht wird, die als bekapselte Bakterien bezeichnet werden, einschließlich *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* oder *Haemophilus influenzae* Typ B.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Schwerwiegende Infektion durch bekapselte Bakterien

FABHALTA kann das Risiko einer Infektion durch bekapselte Bakterien erhöhen, einschließlich *Neisseria meningitidis* (Bakterien, die eine Meningokokken-Erkrankung verursachen, einschließlich schwerer Infektionen der Hirnhaut und des Blutes) und *Streptococcus pneumoniae* (Bakterien, die eine Pneumokokken-Erkrankung verursachen, einschließlich Infektionen der Lunge, der Ohren und des Blutes).

Sprechen Sie vor Beginn der Einnahme von FABHALTA mit Ihrem Arzt, um sicherzustellen, dass Sie gegen *Neisseria meningitidis* und *Streptococcus pneumoniae* geimpft werden. Falls in Ihrem Land verfügbar, können Sie auch gegen *Haemophilus influenzae* Typ B geimpft werden. Auch wenn Sie diese Impfungen früher bereits erhalten haben, kann es sein, dass Sie vor Beginn der Behandlung mit FABHALTA erneut geimpft werden müssen.

Diese Impfungen sollten mindestens 2 Wochen vor Beginn der Einnahme von FABHALTA erfolgen. Falls dies nicht möglich ist, werden Sie so bald wie möglich nach Beginn der Behandlung mit FABHALTA geimpft. In diesem Fall wird Ihr Arzt Ihnen Antibiotika verschreiben, die Sie bis 2 Wochen nach der Impfung einnehmen müssen, um das Risiko einer Infektion zu verringern.

Sie sollten sich darüber im Klaren sein, dass das Risiko einer schwerwiegenden Infektion durch eine Impfung vermindert, jedoch nicht ausgeschlossen werden kann. Sie werden von Ihrem Arzt engmaschig auf Symptome einer Infektion überwacht.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn es bei Ihnen während der Behandlung mit FABHALTA zu einem der folgenden Symptome einer schwerwiegenden Infektion kommt:

- Fieber mit oder ohne Frösteln oder Schüttelfrost
- Kopfschmerzen und Fieber
- Fieber und Hautausschlag
- Fieber mit Brustschmerzen und Husten
- Fieber mit Atemnot/schneller Atmung
- Fieber mit beschleunigtem Herzschlag
- Kopfschmerzen mit Übelkeit (Brechreiz) oder Erbrechen
- Kopfschmerzen mit steifem Nacken oder steifem Rücken
- Verwirrtheit
- Muskelschmerzen am ganzen Körper mit grippeähnlichen Symptomen
- feuchtkalte Haut
- lichtempfindliche Augen

Kinder und Jugendliche

FABHALTA darf nicht von Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren eingenommen werden. Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von FABHALTA in dieser Altersgruppe vor.

Einnahme von FABHALTA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um Arzneimittel handelt, die ohne Rezept erhältlich sind. Insbesondere gilt:

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie bestimmte Arzneimittel einnehmen, weil dies dazu führen kann, dass FABHALTA nicht richtig wirkt:

- Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen – wie Rifampicin

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, weil FABHALTA dazu führen kann, dass diese Arzneimittel nicht richtig wirken:

- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie – wie Carbamazepin
- Arzneimittel zur Verhinderung einer Organabstoßung nach einer Organtransplantation – wie Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus
- Arzneimittel zur Behandlung von Migräne – wie Ergotamin
- Arzneimittel zur Behandlung von chronischen Schmerzen – wie Fentanyl
- Arzneimittel zur Kontrolle unwillkürlicher Bewegungen oder Laute – wie Pimozid
- Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen – wie Chinidin
- Arzneimittel zur Behandlung von Typ-2-Diabetes – wie Repaglinid
- Arzneimittel zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion – wie Dasabuvir
- Arzneimittel zur Behandlung von Krebs – wie Paclitaxel

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Informieren Sie zudem Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit FABHALTA schwanger werden. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, welche Risiken eine Einnahme von FABHALTA während der Schwangerschaft oder Stillzeit mit sich bringen kann.

Ihr Arzt wird nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung entscheiden, ob Sie während der Schwangerschaft FABHALTA einnehmen sollten.

Es ist nicht bekannt, ob Iptacopan, der Wirkstoff von FABHALTA, in die Muttermilch übergeht und sich auf das gestillte Neugeborene/den Säugling auswirken kann.

Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie mit dem Stillen oder mit der Behandlung von FABHALTA aufhören sollten, unter Abwägung des Nutzens des Stillens für Ihr Baby und des Nutzens der Behandlung für Sie selbst.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

3. Wie ist FABHALTA einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die verschriebene Dosis darf nicht überschritten werden.

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg (eine Kapsel), die zweimal täglich (einmal morgens und einmal abends) oral eingenommen wird. Schlucken Sie die FABHALTA-Kapsel zusammen mit einem Glas Wasser.

Die Einnahme von FABHALTA jeden Tag zur gleichen Zeit wird Ihnen dabei helfen, sich daran zu erinnern, wann Sie Ihr Arzneimittel einnehmen müssen.

Es ist wichtig, dass Sie FABHALTA gemäß den Anweisungen Ihres Arztes einnehmen, um das Risiko einer Auflösung der roten Blutkörperchen aufgrund von PNH zu verringern.

Einnahme von FABHALTA zusammen mit Nahrungsmitteln

FABHALTA kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Wechsel von anderen PNH-Arzneimitteln zu FABHALTA

Wenn Sie von einem anderen PNH-Arzneimittel zu FABHALTA wechseln, fragen Sie Ihren Arzt, wann Sie mit der Einnahme von FABHALTA beginnen sollen.

Wie lange ist FABHALTA einzunehmen?

PNH ist eine lebenslange Erkrankung und es ist davon auszugehen, dass Sie FABHALTA über einen langen Zeitraum hinweg einnehmen müssen. Ihr Arzt wird Ihren Gesundheitszustand regelmäßig beobachten, um sicherzugehen, dass die Behandlung die gewünschte Wirkung hat.

Wenn Sie Fragen dazu haben, wie lange Sie FABHALTA einnehmen müssen, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Wenn Sie eine größere Menge von FABHALTA eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich zu viele Kapseln eingenommen haben oder wenn eine andere Person versehentlich Ihr Arzneimittel eingenommen hat, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von FABHALTA vergessen haben

Wenn Sie eine oder mehrere Einnahmen ausgelassen haben, nehmen Sie eine Dosis FABHALTA ein, sobald Sie sich daran erinnern (auch wenn die nächste geplante Einnahme unmittelbar bevorsteht), und nehmen Sie dann die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein. Wenn Sie mehrere Dosen hintereinander vergessen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, der Sie möglicherweise auf Anzeichen einer Auflösung der roten Blutkörperchen überwachen wird (siehe Abschnitt „Wenn Sie die Einnahme von FABHALTA abbrechen“ im Folgenden).

Wenn Sie die Einnahme von FABHALTA abbrechen

Wenn Sie die Behandlung mit FABHALTA abbrechen, kann sich Ihre Erkrankung verschlechtern. Brechen Sie die Einnahme von FABHALTA nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.

Sollte Ihr Arzt beschließen, die Behandlung mit diesem Arzneimittel abzubrechen, werden Sie nach Absetzen der Behandlung mindestens 2 Wochen lang engmaschig auf Anzeichen eines Abbaus der roten Blutkörperchen überwacht. Ihr Arzt kann Ihnen ein anderes PNH-Arzneimittel verschreiben oder Ihre Behandlung mit FABHALTA wiederaufnehmen.

Folgende Symptome oder Probleme können aufgrund eines Abbaus der roten Blutkörperchen auftreten:

- niedrige Hämoglobinwerte im Blut, wie sie bei Bluttests festgestellt werden
- Müdigkeit
- Blut im Urin
- Bauchschmerzen
- Kurzatmigkeit
- Schluckbeschwerden
- Erektionsstörungen (Impotenz)
- Blutgerinnsel (Thrombose)

Wenn Sie nach Absetzen der Behandlung eines dieser Symptome oder Probleme bei sich feststellen, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichtete schwerwiegende Nebenwirkung ist eine Harnwegsinfektion.

Falls bei Ihnen eines der unter „Schwerwiegende Infektion durch bekapselte Bakterien“ in Abschnitt 2 dieser Packungsbeilage beschriebenen Symptome einer schwerwiegenden Infektion auftritt, informieren Sie sofort Ihren Arzt.

Andere Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- Infektionen des Nasen- und Rachenraums (Infektion der oberen Atemwege)
- Kopfschmerzen
- Durchfall

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- hartnäckiger Husten oder Reizung der Atemwege (Bronchitis)
- niedrige Anzahl von Blutplättchen (die die Blutgerinnung unterstützen) im Blut (Thrombozytopenie), was dazu führen kann, dass Sie leichter bluten oder Blutergüsse bekommen
- Schwindel
- Bauchschmerzen
- Übelkeit (Breachreiz)
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)

- Lungeninfektion, die Brustschmerzen, Husten und Fieber verursachen kann
- juckender Ausschlag (Urtikaria)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist FABHALTA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verw. bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was FABHALTA enthält

- Der Wirkstoff ist: Iptacopan
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Kapselhülle: Gelatine, Eisen(III)-oxid (E172) (E172), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
 - Drucktinte: Eisen(II,III)-oxid (E172), konzentrierte Ammoniak-Lösung (E527), Kaliumhydroxid (E525), Propylenglykol (E1520), Schellack (E904)

Wie FABHALTA aussieht und Inhalt der Packung

Blassgelbe, undurchsichtige Hartkapseln mit „LNP200“ auf dem Unterteil und „NVR“ auf dem Oberteil, die weißes oder fast weißes bis schwach purpurrosa Pulver enthalten. Die Kapselgröße beträgt ungefähr 21 bis 22 mm.

FABHALTA wird in PVC/PE/PVDC-Blisterpackungen mit einer Aluminium-Deckfolie geliefert.

FABHALTA ist erhältlich in

- Packungen mit 28 oder 56 Hartkapseln und in
- Bündelpackungen mit 3 Packungen zu jeweils 56 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slowenien

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Deutschland

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.