

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

FABHALTA 200 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient du chlorhydrate d'iptacopan monohydraté équivalent à 200 mg d'iptacopan.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule (gélule)

Gélule opaque, jaune pâle, de taille 0 (21,2 à 22,2 mm), portant l'inscription « LNP200 » sur le corps et « NVR » sur la tête, contenant une poudre blanche ou presque blanche à rose violacé pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

FABHALTA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 200 mg par voie orale deux fois par jour.

Les professionnels de santé doivent informer les patients atteints d'HPN de l'importance du respect du schéma posologique afin de minimiser le risque d'hémolyse (voir rubrique 4.4).

En cas d'oubli d'une ou plusieurs doses, il faut conseiller au patient de prendre une dose dès que possible (même si c'est peu de temps avant la dose suivante prévue) et de reprendre ensuite le schéma d'administration habituel. Les patients ayant manqué plusieurs doses consécutives doivent être surveillés afin de détecter les signes et symptômes potentiels d'hémolyse.

L'HPN est une maladie qui nécessite un traitement chronique. L'arrêt de ce médicament n'est pas recommandé, sauf indication clinique (voir rubrique 4.4).

Pour les patients traités par l'iptacopan en relais des anticorps monoclonaux anti-C5 (éculizumab, ravulizumab) ou d'autres traitements de l'HPN

Pour réduire le risque potentiel d'hémolyse lors de l'arrêt brutal du traitement :

- Pour les patients traités en relais d'éculizumab, l'iptacopan doit être instauré au plus tard 1 semaine après la dernière dose d'éculizumab.
- Pour les patients traités en relais du ravulizumab, l'iptacopan doit être instauré au plus tard 6 semaines après la dernière dose de ravulizumab.

Les relais après des inhibiteurs du complément autres que l'écuzimab et le ravulizumab n'ont pas été étudiés.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] entre 60 et <90 mL/min) ou modérée (DFGe entre 30 et <60 mL/min). Aucune donnée n'est disponible actuellement chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou sous dialyse et aucune recommandation de dose ne peut être donnée (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

L'utilisation de l'iptacopan n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'iptacopan chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Ce médicament peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients qui ne sont pas encore vaccinés contre *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*, sauf si le risque lié au fait de retarder le traitement par l'iptacopan l'emporte sur le risque de développer une infection due à ces bactéries encapsulées (voir rubrique 4.4).
- Patients présentant une infection non résolue causée par des bactéries encapsulées, y compris *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ou *Haemophilus influenzae* de type B, à l'instauration du traitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infections graves causées par des bactéries encapsulées

L'utilisation d'inhibiteurs du complément, tels que l'iptacopan, peut prédisposer les individus à des infections graves, menaçant le pronostic vital ou fatales, causées par des bactéries encapsulées. Pour réduire le risque d'infection, tous les patients doivent être vaccinés contre les bactéries encapsulées, notamment *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*. Il est recommandé de vacciner les patients contre *Haemophilus influenzae* de type B si le vaccin est disponible. Les professionnels de santé doivent se référer aux recommandations locales de vaccination.

Les vaccins doivent être administrés au moins 2 semaines avant l'administration de la première dose de l'iptacopan. Si le traitement doit être instauré avant la vaccination, les patients doivent être vaccinés dès que possible et recevoir une prophylaxie antibactérienne jusqu'à 2 semaines après l'administration du vaccin.

Si nécessaire, les patients peuvent être revaccinés conformément aux recommandations locales de vaccination.

La vaccination réduit, mais n'élimine pas, le risque d'infection grave. Une infection grave peut rapidement menacer le pronostic vital ou être fatale si elle n'est pas détectée et traitée précocement. Les patients doivent être informés et surveillés afin de détecter les signes et symptômes précoces d'infection grave. Les patients doivent être immédiatement examinés et traités en cas de suspicion d'infection. L'utilisation de l'iptacopan pendant le traitement d'une infection grave peut être envisagée après une évaluation des risques et des bénéfices (voir rubrique 4.8).

Surveillance biologique de l'HPN

Les patients atteints d'HPN recevant de l'iptacopan doivent être régulièrement surveillés pour détecter les signes et symptômes d'hémolyse, notamment en mesurant les taux de lactate déshydrogénase (LDH).

Surveillance des manifestations de l'HPN après l'arrêt du traitement

Si le traitement doit être interrompu, les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter tout signe ou symptôme d'hémolyse pendant au moins 2 semaines après la dernière dose. Ces signes et symptômes comprennent, notamment mais pas uniquement, des taux élevés de LDH accompagnés d'une diminution soudaine de l'hémoglobine ou de la taille des clones HPN, une fatigue, une hémoglobinurie, des douleurs abdominales, une dyspnée, une dysphagie, une dysfonction érectile, ou des événements vasculaires indésirables majeurs (MAVE) incluant la thrombose veineuse ou artérielle. Si l'arrêt du traitement est nécessaire, une thérapie alternative doit être envisagée.

En cas de survenue d'une hémolyse après l'arrêt de l'iptacopan, la reprise du traitement doit être envisagée.

Co-administration avec d'autres médicaments

L'utilisation concomitante de l'iptacopan avec des inducteurs puissants du CYP2C8, de l'UGT1A1, de la PgP, de la BCRP et du OATP1B1/3 n'a pas été étudiée cliniquement ; par conséquent, une utilisation concomitante n'est pas recommandée en raison du potentiel de réduction de l'efficacité de l'iptacopan (voir rubrique 4.5). S'il n'est pas possible d'identifier un traitement concomitant alternatif les patients doivent être surveillés afin de détecter d'éventuels signes et symptômes d'hémolyse.

Matériel d'éducation

Tous les médecins qui ont l'intention de prescrire FABHALTA doivent s'assurer qu'ils ont reçu et pris connaissance du matériel d'éducation leur étant destiné. Les médecins doivent expliquer et discuter des bénéfices et des risques du traitement par FABHALTA avec le patient et lui fournir les documents d'information destinés au patient. Le patient doit être averti de consulter rapidement un médecin s'il présente un quelconque signe ou symptôme d'infection grave, ou d'hémolyse grave après l'arrêt du traitement.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur l'iptacopan

Inducteurs puissants du CYP2C8, de l'UGT1A1, de la PgP, de la BCRP et de l'OATP1B1/3

Bien que l'administration concomitante de l'iptacopan avec de puissants inducteurs du CYP2C8, de l'UGT1A1, de la PgP, de la BCRP et de l'OATP1B1/3, tels que la rifampicine, n'ait pas été étudiée cliniquement, l'utilisation concomitante avec l'iptacopan n'est pas recommandée en raison du potentiel de réduction de l'efficacité de l'iptacopan (voir rubrique 4.4).

Effets de l'iptacopan sur d'autres médicaments

Substrats du CYP3A4

Les données *in vitro* ont montré que l'iptacopan a un potentiel d'induction du CYP3A4 et peut diminuer l'exposition des substrats sensibles au CYP3A4. L'utilisation concomitante de l'iptacopan et de substrats sensibles au CYP3A4 n'a pas été étudiée cliniquement. Des précautions doivent être prises si l'administration concomitante de l'iptacopan et de substrats sensibles au CYP3A4 est nécessaire, en particulier pour ceux avec une marge thérapeutique étroite (par exemple, la carbamazépine, la ciclosporine, l'ergotamine, le fentanyl, le pimozide, la quinidine, le sirolimus, le tacrolimus).

Substrats du CYP2C8

Les données *in vitro* ont montré que l'iptacopan a un potentiel d'inhibition du CYP2C8 en fonction du temps et peut augmenter l'exposition à des substrats sensibles au CYP2C8, tels que le répaglinide, le dasabuvir ou le paclitaxel. L'utilisation concomitante de l'iptacopan et de substrats sensibles au CYP2C8 n'a pas été étudiée cliniquement. Des précautions doivent être prises si la co-administration de l'iptacopan avec des substrats sensibles au CYP2C8 est nécessaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'iptacopan chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ne mettent pas en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction à des expositions comprises entre 2 à 8 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme (DMRH) (voir rubrique 5.3).

L'HPN pendant la grossesse est associée à des conséquences négatives pour la mère, avec notamment une aggravation des cytopénies, événements thrombotiques, infections, saignements, fausses couches et une augmentation de la mortalité maternelle, ainsi qu'à des conséquences négatives pour le fœtus, notamment mort fœtale et accouchement prématuré.

L'utilisation de l'iptacopan chez la femme enceinte ou planifiant une grossesse peut être envisagée si nécessaire, seulement après une évaluation attentive des risques et des bénéfices.

Allaitement

On ne sait pas si l'iptacopan est excrété dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'iptacopan chez les nouveaux-nés/nourrissons allaités ou sur la production de lait.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par FABHALTA en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'y a pas de donnée disponible sur l'effet de l'iptacopan sur la fertilité humaine. Les données non cliniques disponibles ne suggèrent pas d'effet du traitement par l'iptacopan sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

FABHALTA n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des infections des voies aériennes supérieures (18,9%), des céphalées (18,3%) et des diarrhées (11,0%). L'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporté était les infections des voies urinaires (1,2%).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables observés lors des études cliniques avec l'iptacopan chez des patients atteints d'HPN. Les effets indésirables sont répertoriés par classe de système d'organes (SOC) MedDRA et par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ou très rare ($< 1/10\ 000$).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables

Classe de système d'organes Effet indésirable	Catégorie de fréquence
Infections et infestations	
Infection des voies aériennes supérieures ¹	Très fréquent
Infection des voies urinaires ²	Fréquent
Bronchite ³	Fréquent
Pneumonie bactérienne	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Numération plaquettaire diminuée	Fréquent
Affections du système nerveux	
Céphalée ⁴	Très fréquent
Sensation vertigineuse	Fréquent
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée	Très fréquent
Douleur abdominale ⁵	Fréquent
Nausées	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous cutané	
Urticaire	Peu fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Arthralgie	Fréquent
¹ Infection des voies aériennes supérieures regroupe les termes préférentiels grippe, rhinopharyngite, pharyngite, rhinite, sinusite et infection des voies aériennes supérieures. ² Infection des voies urinaires regroupe les termes préférentiels infection des voies urinaires et cystite à Escherichia. ³ Bronchite regroupe les termes préférentiels bronchite, bronchite à Haemophilus et bronchite bactérienne. ⁴ Céphalée regroupe les termes préférentiels céphalée et gêne de la tête. ⁵ Douleur abdominale regroupe les termes préférentiels douleur abdominale, douleur abdominale haute, abdomen sensible et gêne abdominale.	

Description d'effets indésirables sélectionnés

Numération plaquettaire diminuée

Une diminution de la numération plaquettaire a été rapportée chez 12/164 (7%) des patients atteints d'HPN. Parmi eux, 5 patients ont présenté des événements d'intensité légère, 5 des événements d'intensité modérée et 2 des événements d'intensité sévère. Les patients ayant présenté des événements sévères présentaient simultanément des anticorps antiplaquettaires ou une aplasie médullaire idiopathique avec une thrombopénie préexistante. Les événements ont débuté au cours des 2 premiers mois de traitement par l'iptacopan chez 7/12 patients et après une exposition plus longue (111 à 951 jours) chez 5/12 patients. À la date de clôture des données, 7 patients (58%) étaient rétablis ou les événements étaient en cours de résolution et le traitement par l'iptacopan a été poursuivi chez tous les patients.

Infections

Dans les études cliniques sur l'HPN, 1/164 (0,6%) des patients atteints d'HPN a présenté une pneumonie bactérienne grave au cours du traitement par l'iptacopan ; ce patient avait été vacciné contre *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* de type B et s'est rétabli après un traitement par antibiotiques tout en poursuivant le traitement par l'iptacopan.

Augmentations du taux de cholestérol sanguin et de la pression artérielle

Chez les patients traités par 200 mg de l'iptacopan deux fois par jour au cours des études cliniques dans l'HPN, des augmentations moyennes d'environ 0,7 mmol/L par rapport à la valeur initiale du cholestérol total et du cholestérol LDL ont été observées au 6^{ème} mois. Les valeurs moyennes sont restées dans les limites normales. Des augmentations de la pression artérielle, en particulier de la pression artérielle diastolique (PAD), ont été observées (augmentation moyenne de 4,7 mmHg au 6^{ème} mois). La PAD moyenne n'a pas dépassé 80 mmHg. Les augmentations du cholestérol total, du cholestérol LDL et de la PAD sont corrélées aux augmentations de l'hémoglobine (amélioration de l'anémie) chez les patients atteints d'HPN (voir rubrique 5.1).

Diminution de la fréquence cardiaque

Chez les patients traités par 200 mg d'iptacopan deux fois par jour au cours des études cliniques dans l'HPN, une diminution moyenne de la fréquence cardiaque d'environ 5 bpm a été observée au 6^{ème} mois (moyenne de 68 bpm).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Au cours des études cliniques, quelques patients ont pris jusqu'à 800 mg d'iptacopan par jour, ce qui a été bien toléré. Chez les volontaires sains, la dose la plus élevée a été de 1 200 mg administrée en une seule fois, et elle a été bien tolérée.

Des mesures générales de soutien et un traitement symptomatique doivent être mis en place en cas de suspicion de surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs du complément, code ATC : L04AJ08.

Mécanisme d'action

L'iptacopan est un inhibiteur proximal du complément qui cible le facteur B (FB) pour inhiber sélectivement la voie alterne. L'inhibition du FB dans la voie alterne de la cascade du complément empêche l'activation de la C3 convertase et la formation ultérieure de la C5 convertase pour contrôler à la fois l'hémolyse extravasculaire (HEV) médiée par le C3 et l'hémolyse intravasculaire (HIV) médiée par la partie terminale du complément.

Effets pharmacodynamiques

Le début de l'inhibition de la voie alterne du complément, mesuré à l'aide d'un test *ex vivo* de la voie alternative, les niveaux de Bb (fragment b du facteur B) et les niveaux plasmatiques de C5b-9, était ≤ 2 heures après une seule dose d'iptacopan chez des volontaires sains.

Un effet comparable à l'iptacopan a été observé chez les patients atteints d'HPN préalablement exposés à des agents anti-C5 et chez les patients naïfs de traitement.

Chez les patients atteints d'HPN naïfs de traitement, l'iptacopan 200 mg deux fois par jour a réduit la LDH de $>60\%$ par rapport à la valeur initiale après 12 semaines et cet effet s'est maintenu jusqu'à la fin de l'étude.

Électrophysiologie cardiaque

Dans une étude clinique sur l'intervalle QTc menée chez des volontaires sains, des doses uniques supra-thérapeutiques de l'iptacopan allant jusqu'à 1 200 mg (soit une exposition plus de 4 fois supérieure à celle atteinte avec la dose de 200 mg deux fois par jour) n'ont pas eu d'effet sur la repolarisation cardiaque ou l'intervalle QT.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité de l'iptacopan chez les patients adultes atteints d'HPN ont été évaluées dans deux études de phase III multicentrique, ouverte, de 24 semaines : une étude contrôlée par un comparateur actif (APPLY-PNH) et une étude mono-bras (APPOINT-PNH).

APPLY-PNH : patients atteints d'HPN ayant reçu un traitement anti-C5

APPLY-PNH a inclus des patients adultes atteints d'HPN (taille des clones de GR $\geq 10\%$) présentant une anémie résiduelle (hémoglobine < 10 g/dL) malgré un traitement antérieur à une dose stable par un traitement anti-C5 (soit éculizumab ou ravulizumab) pendant au moins 6 mois avant la randomisation.

Les patients (N=97) ont été randomisés selon un ratio de 8:5 pour recevoir 200 mg d'iptacopan par voie orale deux fois par jour (N = 62) ou pour poursuivre le traitement anti-C5 (éculizumab N=23 ; ou ravulizumab N=12) pendant toute la durée de la période contrôlée randomisée (PCR) de 24 semaines. La randomisation a été stratifiée en fonction du traitement anti-C5 antérieur et des antécédents de transfusion au cours des 6 derniers mois.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient généralement bien équilibrées entre les groupes de traitement. À l'état initial, les patients avaient un âge moyen (écart type [ET]) de 51,7 (16,9) ans (intervalle 22-84) et 49,8 (16,7) ans (intervalle 20-82) respectivement dans les groupes iptacopan et anti-C5, et 69% des patients étaient de sexe féminin dans les deux groupes. La moyenne (ET) du taux d'hémoglobine était de 8,9 (0,7) g/dL et 8,9 (0,9) g/dL respectivement dans le groupe iptacopan et anti-C5. Cinquante-sept pour cent (groupe iptacopan) et 60% (groupe anti-C5) des patients ont reçu au moins une transfusion dans les 6 mois précédant la randomisation. Parmi eux, la moyenne (ET) du nombre de transfusions était de 3,1 (2,6) et 4,0 (4,3) respectivement dans le groupe iptacopan et anti-C5. La moyenne (ET) du taux de LDH était de 269,1 (70,1) U/L dans le groupe iptacopan et 272,7 (84,8) U/L dans le groupe anti-C5. La moyenne (ET) du nombre absolu de réticulocytes était de 193,2 (83,6) $10^9/L$ dans le groupe iptacopan et 190,6 (80,9) $10^9/L$ dans le groupe anti-C5. La moyenne (ET) de la taille totale du clone HPN sur les GR (Type II + III) était 64,6% (27,5%) dans le groupe iptacopan et 57,4% (29,7%) dans le groupe anti-C5.

Au cours de la PCR, 1 patiente du groupe iptacopan a interrompu le traitement en raison d'une grossesse ; aucun patient du groupe anti-C5 n'a interrompu le traitement.

L'évaluation de l'efficacité reposait sur l'évaluation de deux critères principaux visant à démontrer la supériorité de l'iptacopan par rapport aux anti-C5 sur la réponse hématologique après 24 semaines de traitement, sans recours à une transfusion, en évaluant la proportion de patients présentant : 1) une augmentation soutenue de ≥ 2 g/dL des taux d'hémoglobine depuis l'état initial (amélioration du taux d'hémoglobine) et/ou 2) des taux d'hémoglobine ≥ 12 g/dL maintenus.

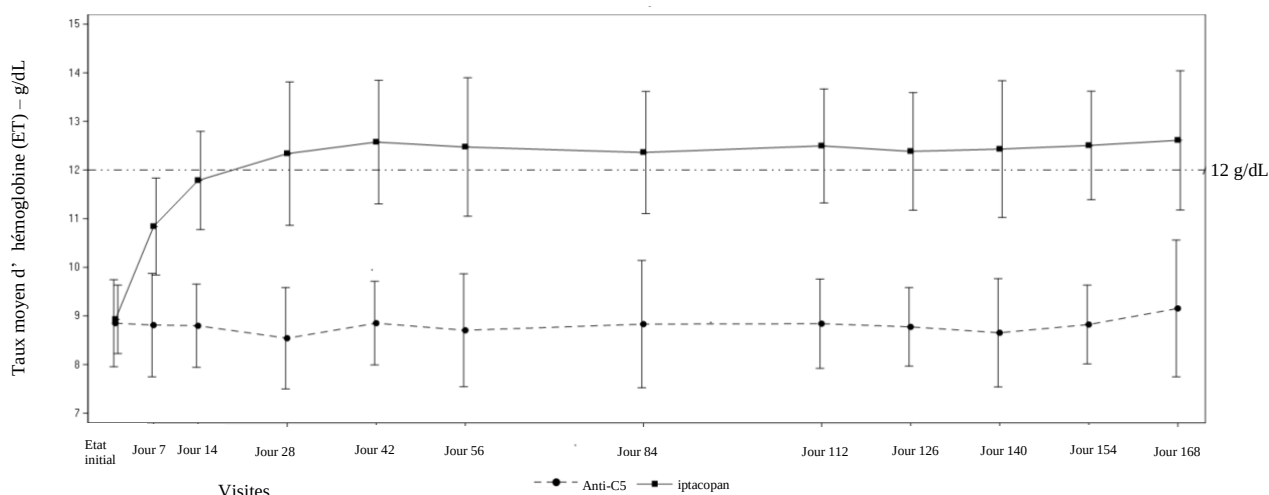
L'iptacopan a démontré sa supériorité par rapport au traitement par anti-C5 sur les deux critères d'évaluation principaux, ainsi que sur plusieurs critères d'évaluation secondaires comprenant les transfusions évitées, les évolutions des taux d'hémoglobine depuis l'état initial, les scores FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) – fatigue, le nombre absolu de réticulocytes et le taux annualisé de crises hémolytiques (voir tableau 2).

L'effet du traitement par l'iptacopan sur l'hémoglobine a été observé dès le 7^{ème} jour et s'est maintenu pendant l'étude (voir figure 1).

Tableau 2 Résultats d'efficacité sur la période contrôlée randomisée de 24 semaines dans l'étude APPLY-PNH

Critères d'évaluation	Iptacopan (N = 62)	Anti-C5 (N = 35)	Différence (IC à 95%) Valeur de p
Critères d'évaluation principaux			
Nombre de patients avec une amélioration des taux d'hémoglobine (augmentation soutenue des taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dL depuis l'état initial ^a sans recours aux transfusions). Taux de réponse ^c (%)	51/60 ^b 82,3	0/35 ^b 2,0	80,2 (71,2 ; 87,6) <0,0001
Nombre de patients atteignant un taux d'hémoglobine ≥ 12 g/dL ^a maintenu sans recours aux transfusions Taux de réponse ^c (%)	42/60 ^b 68,8	0/35 ^b 1,8	67,0 (56,4 ; 76,9) <0,0001
Critères d'évaluation secondaires			
Nombre de patients évitant une transfusion ^{d,e} Taux de transfusions évitées ^c (%)	59/62 ^b 94,8	14/35 ^b 25,9	68,9 (51,4 ; 83,9) <0,0001
Évolution du taux d'hémoglobine depuis l'état initial (g/dL) (moyenne ajustée ^f)	3,60	-0,06	3,66 (3,20 ; 4,12) <0,0001
Évolution du score FACIT-Fatigue depuis l'état initial (moyenne ajustée ^g)	8,59	0,31	8,29 (5,28 ; 11,29) <0,0001
Survenue de crises hémolytiques ^{h,i} , % (n/N) Taux annualisé de crises hémolytiques	3,2 (2/62) 0,07	17,1 (6/35) 0,67	RR=0,10 (0,02 ; 0,61) 0,01
Évolution du nombre absolu de réticulocytes depuis l'état initial ($10^9/L$) (moyenne ajustée ^g)	-115,8	0,3	-116,2 (-132,0 ; -100,3) <0,0001
Ratio LDH par rapport à l'état initial (moyenne géométrique ajustée ^g)	0,96	0,98	Ratio=0,99 (0,89 ; 1,10) 0,84
MAVE ^h % (n/N) Taux annualisé de MAVE ^h	1,6 (1/62) 0,03	0 0	0,03 (-0,03 ; 0,10) 0,32
RR : rapport des taux ; LDH : lactate déshydrogénase ; MAVE : événements vasculaires indésirables majeurs ^{a,d,h} Évalué entre les jours 126 et 168 ^(a) , 14 et 168 ^(d) , 1 et 168 ^(h) ^b Basé sur les données observées parmi les patients évaluable. (Chez 2 patients pour lesquels les données du laboratoire central sur l'hémoglobine étaient partiellement manquantes entre les jours 126 et 168, la réponse hématologique n'a pas pu être établie sans équivoque. La réponse hématologique a été calculée à l'aide d'une imputation multiple. Ces patients n'ont pas arrêté le traitement.) ^c Le taux de réponse reflète la proportion estimée par le modèle. ^e La transfusion évitée est définie par l'absence de transfusion de concentré de globules rouges entre les jours 14 et 168 ou de réponse aux critères de transfusion entre les jours 14 et 168. ^{f,g} Moyenne ajustée évaluée entre les jours 126 et 168 ; les valeurs dans les 30 jours après la transfusion ont été exclues ^(f) / incluses ^(g) dans l'analyse. ⁱ La crise hémolytique est définie par l'atteinte de critères cliniques (soit une diminution du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dL depuis l'évaluation précédente ou dans les 15 jours, soit par des signes ou symptômes d'hémoglobinurie macroscopique, de crise douloureuse, de dysphagie ou tout autres signes ou symptômes cliniques significatifs liés à l'HPN) et de critères biologiques (LDH $>1,5$ x la LSN et augmenté par rapport aux 2 évaluations précédentes).			

Figure 1 Taux moyen d'hémoglobine* (g/dL) pendant la période de traitement randomisée de 24 semaines dans l'étude APPLY-PNH



*Remarque : la figure comprend toutes les données relatives à l'hémoglobine recueillies dans l'étude, y compris les valeurs obtenues dans les 30 jours suivant la transfusion de GR.

APPOINT-PNH : Etude chez des patients naïfs d'inhibiteur du complément

APPOINT-PNH était une étude mono-bras menée auprès de 40 patients adultes atteints d'HPN (taille de clone de globules rouges $\geq 10\%$) présentant un taux d'hémoglobine < 10 g/dL et un taux de LDH $> 1,5$ x la LSN, qui n'avaient pas été traités auparavant par un inhibiteur du complément. L'ensemble des 40 patients ont reçu 200 mg d'iptacopan par voie orale deux fois par jour pendant la période de traitement principale en ouvert de 24 semaines.

À l'état initial, les patients avaient un âge moyen (ET) de 42,1 (15,9) ans (intervalle 18-81) et 43% étaient de sexe féminin. La moyenne (ET) du taux d'hémoglobine était de 8,2 (1,1) g/dL. Soixante-dix pour cent des patients ont reçu au moins une transfusion dans les 6 mois précédant le traitement. Parmi eux, la moyenne (ET) du nombre de transfusions était de 3,1 (2,1). La moyenne (ET) du taux de LDH était de 1 698,8 (683,3) U/L, et la moyenne (ET) du nombre absolu de réticulocytes était de 154,3 (63,7) $10^9/L$. La moyenne (ET) de la taille totale du clone HPN sur les GR (Type II + III) était de 42,7% (21,2%). Aucun patient n'a interrompu son traitement pendant la période de traitement principale de l'étude.

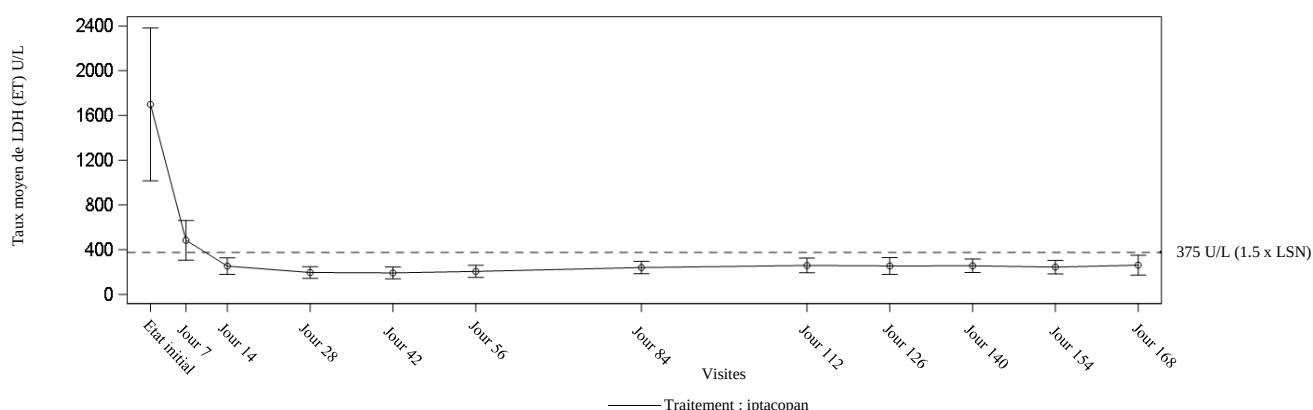
L'efficacité était basée sur le critère d'évaluation principal évaluant l'effet du traitement par l'iptacopan sur la proportion de patients atteignant une amélioration de l'hémoglobine (amélioration soutenue de ≥ 2 g/dL des taux d'hémoglobine par rapport à la valeur initiale, sans recours à une transfusion de globules rouges, après 24 semaines).

Voir le tableau 3 pour les résultats détaillés de l'efficacité et voir la figure 2 pour la variation moyenne du taux de LDH au cours de la période de traitement principale de 24 semaines.

Tableau 3 Résultats d'efficacité de la période de traitement principale de 24 semaines dans l'étude APPOINT-PNH

Critères d'évaluation	Iptacopan (N=40) IC à 95%
Critère d'évaluation principal	
Nombre de patients avec une amélioration des taux d'hémoglobine (augmentation soutenue des taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dL depuis l'état initial ^a sans recours aux transfusions). Taux de réponse ^c (%)	31/33 ^b 92,2 (82,5 ; 100,0) ^d
Critères d'évaluation secondaires	
Nombre de patients atteignant un taux d'hémoglobine ≥ 12 g/dL ^a maintenu sans recours aux transfusions Taux de réponse ^c (%)	19/33 ^b 62,8 (47,5 ; 77,5)
Nombre de patients évitant une transfusion ^{e,f} Taux de transfusion évitée ^c (%)	40/40 ^b 97,6 (92,5 ; 100,0)
Evolution du taux d'hémoglobine depuis l'état initial (g/dL) (moyenne ajustée ^g)	+4,3 (3,9 ; 4,7)
Survenue de crises hémolytiques ^{i,j} , % (n/N) Taux annualisé de crises hémolytiques	0/40 0,0 (0,0 ; 0,2)
Evolution du nombre absolu de réticulocytes depuis l'état initial ($10^9/L$) (Moyenne ajustée ^h)	-82,5 (-89,3 ; -75,6)
Evolution du pourcentage de LDH depuis l'état initial (Moyenne ajustée ^h)	-83,6 (-84,9 ; -82,1)
Pourcentage de patients présentant des MAVE ^j	0,0
^{a,e,j} Evalué entre les jours 126 et 168 ^(a) , 14 et 168 ^(e) , 1 et 168 ^(j) . ^b Basé sur les données observées parmi les patients évaluable. (Chez 7 patients pour lesquels les données du laboratoire central sur l'hémoglobine étaient partiellement manquantes entre les jours 126 et 168, la réponse hématologique n'a pas pu être établie sans équivoque. La réponse hématologique a été calculée à l'aide d'une imputation multiple. Ces patients n'ont pas arrêté le traitement.) ^c Le taux de réponse reflète la proportion estimée par le modèle. ^d Le seuil de démonstration du bénéfice était de 15%, représentant le taux de réponse attendu avec un traitement anti-C5. ^f La transfusion évitée est définie par l'absence de transfusion de culots de globules rouges entre les jours 14 et 168 ou de réponse aux critères de transfusion entre les jours 14 et 168. ^{g,h} Moyenne ajustée évaluée entre les jours 126 et 168, les valeurs dans les 30 jours après la transfusion ont été exclues ^(g) /incluses ^(h) dans l'analyse. ⁱ La crise hémolytique est définie par l'atteinte de critères cliniques (soit une diminution du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dL depuis l'évaluation précédente ou dans les 15 jours ; soit par des signes ou symptômes d'hémoglobinurie macroscopique, de crise douloureuse, de dysphagie ou tout autres signes ou symptômes cliniques significatifs liés à l'HPN) et de critères biologiques (LDH $> 1,5$ x la LSN et augmentation par rapport aux 2 évaluations précédentes).	

Figure 2 Taux moyen de LDH (U/L) pendant la période de traitement principale de 24 semaines dans l'étude APPOINT-PNH



Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec FABHALTA dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'HPN (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, l'iptacopan atteint des concentrations plasmatiques maximales en environ 2 heures après la dose. À la posologie recommandée de 200 mg deux fois par jour, l'état d'équilibre est atteint en 5 jours environ avec une accumulation mineure (1,4 fois). Chez les volontaires sains, la $C_{max,ss}$ à l'état d'équilibre (moyenne géométrique (%CV)) était de 4 020 ng/mL (23,8%) et l' $ASC_{1au,ss}$ était de 25 400 ng*h/mL (15,2%). La variabilité inter- et intra-sujet de la pharmacocinétique d'iptacopan est faible à modérée.

Les résultats issus d'une étude sur les effets de la nourriture avec un repas riche en calories et en graisses chez des volontaires sains ont indiqué que la C_{max} et l'aire sous la courbe (ASC) liées à l'iptacopan n'étaient pas affectée par la nourriture. Par conséquent, l'iptacopan peut être pris avec ou sans nourriture.

Distribution

L'iptacopan a présenté une liaison concentration-dépendante aux protéines plasmatiques due à la liaison au FB cible dans la circulation systémique. *In vitro*, l'iptacopan était lié aux protéines dans une proportion de 75 à 93% aux concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes. Après administration de 200 mg d'iptacopan deux fois par jour, la moyenne géométrique du volume apparent de distribution à l'état d'équilibre était d'environ 265 litres.

Biotransformation

Le métabolisme est une voie d'élimination prédominante pour l'iptacopan, avec environ 50% de la dose qui est métabolisée par les voies oxydatives. Le métabolisme de l'iptacopan comprend la N-désalkylation, la O-déséthylation, l'oxydation et la déshydrogénation, principalement dues au CYP2C8 avec une petite contribution du CYP2D6. La glucuronidation directe (par UGT1A1, UGT1A3 et UGT1A8) est une voie mineure. Dans le plasma, l'iptacopan était le principal composant, représentant 83% de l' $ASC_{0-48 h}$. Deux acyl glucuronides ont été les seuls métabolites détectés dans le plasma en petites quantités, représentant 8% et 5% de l' $ASC_{0-48 h}$. Les métabolites de l'iptacopan ne sont pas considérés comme pharmacologiquement actifs.

Élimination

Dans une étude chez des volontaires sains, après une dose orale unique de 100 mg de [^{14}C]-iptacopan, l'excrétion totale moyenne de la radioactivité (iptacopan et métabolites) a été de 71,5% dans les fèces et de 24,8% dans l'urine. Plus précisément, 17,9% de la dose a été excrétée sous forme d'iptacopan mère dans l'urine et 16,8% dans les fèces. La clairance orale apparente (CL/F) après l'administration de l'iptacopan 200 mg deux fois par jour à l'état d'équilibre est de 7 960 mL/min. La demi-vie ($t_{1/2}$) d'iptacopan à l'état d'équilibre est d'environ 25 heures après l'administration de 200 mg de l'iptacopan deux fois par jour.

Linéarité/non-linéarité

À des doses comprises entre 25 et 100 mg deux fois par jour, la pharmacocinétique de l'iptacopan était globalement inférieure à l'évolution proportionnelle de dose. Toutefois, les doses orales de 100 mg et 200 mg étaient approximativement proportionnelles à la dose. La non-linéarité a été principalement attribuée à la liaison saturable de l'iptacopan à son FB cible dans le plasma.

Interactions médicamenteuses

Une étude d'interaction ciblée dans laquelle l'iptacopan a été co-administré avec d'autres médicaments a été menée chez des volontaires sains et n'a démontré aucune interaction cliniquement pertinente.

L'iptacopan en tant que substrat

Inhibiteurs du CYP2C8

Lorsque l'iptacopan est co-administré avec le clopidogrel (un inhibiteur modéré du CYP2C8), la C_{max} et l'ASC de l'iptacopan ont respectivement augmenté de 5% et 36%.

Inhibiteurs de OATP1B1/OATP1B3

Lorsque l'iptacopan est co-administré avec la ciclosporine (un inhibiteur puissant de l'OATP 1B1/1B3 et un inhibiteur de la PgP et du BCRP), la C_{max} et l'ASC de l'iptacopan ont respectivement augmenté de 41% et 50%.

L'iptacopan en tant qu'inhibiteur

Substrat PgP

En présence de l'iptacopan, la C_{max} de la digoxine (un substrat de PgP) a augmenté de 8% tandis que son ASC était inchangée.

Substrats OATP

En présence de l'iptacopan, la C_{max} et l'ASC de la rosuvastatine (un substrat de l'OATP) sont restées inchangées.

Populations particulières

Une analyse pharmacocinétique (PK) de la population a été réalisée sur les données de 234 patients. L'âge (entre 18 et 84 ans), le poids corporel, le DFG_e, l'ethnicité et le sexe n'ont pas influencé de manière significative la PK de l'iptacopan. Les études incluant des sujets asiatiques ont montré que la PK de l'iptacopan était similaire à celle des sujets caucasiens (blancs).

Insuffisance rénale

L'effet de l'insuffisance rénale sur la clairance de l'iptacopan a été évalué à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population. Il n'y a pas eu de différences cliniquement pertinentes dans l'élimination de l'iptacopan entre les patients ayant une fonction rénale normale et les patients ayant une insuffisance rénale légère (DFG_e entre 60 et 90 mL/min) ou modérée (DFG_e entre 30 et 60 mL/min) et aucun ajustement de la dose n'est nécessaire (voir rubrique 4.2). Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou sous dialyse n'ont pas été étudiés.

Insuffisance hépatique

Sur la base d'une étude menée chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A, n=8), modérée (Child-Pugh B, n=8) ou sévère (Child-Pugh C, n=6), un effet négligeable sur l'exposition systémique totale à l'iptacopan a été observé en comparaison aux sujets ayant une fonction hépatique normale. La C_{max} non liée de l'iptacopan a augmenté respectivement de 1,4 ; 1,7 et 2,1 fois et l' ASC_{inf} non liée de l'iptacopan de 1,5 ; 1,6 et 3,7 fois respectivement chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme, sur la base d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de potentiel cancérogénèse et de toxicité sur la reproduction et le développement.

Toxicité sur la reproduction

Dans les études de fertilité animale par voie orale, l'iptacopan n'a pas eu d'impact sur la fertilité des rats mâles jusqu'à la dose la plus élevée testée (750 mg/kg/jour), ce qui correspond à 6 fois la DMRH sur la base de l'ASC. Des effets réversibles sur le système reproducteur mâle (dégénérescence tubulaire testiculaire et hypospermatogénèse) ont été observés dans des études de toxicité en administration répétée après administration par voie orale chez les rats et les chiens à des doses > 3 fois la DMRH sur la base de l'ASC, sans effets apparents sur le nombre, la morphologie ou la motilité des spermatozoïdes, ni sur la fertilité.

Dans l'étude sur la fertilité des femelles et le développement embryonnaire précoce chez les rats, les résultats liés à l'iptacopan se sont limités à une augmentation des pertes pré- et post-implantatoires et, par conséquent, à une diminution du nombre d'embryons vivants uniquement à la dose la plus élevée de 1 000 mg/kg/jour par voie orale, ce qui correspond à environ 5 fois la DMRH sur la base de l'ASC totale. La dose de 300 mg/kg/jour est la dose sans effet nocif observé (NOAEL), qui correspond à environ 2 fois la DMRH sur la base de l'ASC.

Des études animales sur la reproduction menées chez les rats et les lapins ont montré que l'administration orale de l'iptacopan pendant l'organogénèse jusqu'aux doses les plus élevées n'induisait pas de toxicité embryonnaire ou fœtale, qui correspondent à 5 fois (pour les rats) et 8 fois (pour les lapins) la DMRH de 200 mg deux fois par jour sur la base de l'ASC.

Dans l'étude sur le développement pré et postnatal chez les rats, l'iptacopan était administré par voie orale aux femelles pendant la gestation, la parturition et la lactation (du 6^{ème} jour de gestation au 21^{ème} jour de lactation). Il n'y a pas eu d'effets indésirables sur les femelles gravides ou leur progéniture jusqu'à la dose la plus élevée testée de 1 000 mg/kg/jour (estimée à 5 fois la DMRH sur la base de l'ASC).

Toxicité en administration répétée

Dans l'étude sur la toxicité chronique, à la dose la plus élevée (près de 20 fois la marge d'exposition clinique), un chien mâle a été sacrifié 103 jours après la fin de l'administration complète de l'iptacopan en raison d'une anémie sévère irréversible non régénérative associée à une fibrose de la moelle osseuse. Durant la phase de traitement, des signes hématologiques indiquant une inflammation et une dysérythropoïèse ont été observés. Aucun mécanisme n'a été identifié pour les résultats observés et un lien avec le traitement ne peut être exclu.

Mutagénicité et cancérogénicité

L'iptacopan ne s'est pas révélé génotoxique ou mutagène dans une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*.

Les études de cancérogénicité menées avec l'iptacopan chez les souris et les rats par administration par voie orale n'ont pas mis en évidence de potentiel cancérogène. Les doses les plus élevées d'iptacopan étudiées chez les souris (1 000 mg/kg/jour) et les rats (750 mg/kg/jour) étaient environ 4 et 12 fois supérieures à la DMRH sur la base de l'ASC, respectivement.

Phototoxicité

Les tests de phototoxicité *in vitro* et *in vivo* étaient équivoques. Dans l'étude *in vivo* de phototoxicité, avec l'iptacopan à des doses comprises entre 100 et 1 000 mg/kg (équivalent à 38 fois la C_{max} totale humaine à la DMRH), certaines souris ont montré un profil non dose-dépendant d'érythème minime transitoire, des croûtes, une sécheresse et une légère augmentation du poids moyen de l'oreille suite à l'irradiation.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Enveloppe de la gélule

Gélatine

Oxyde de fer rouge (E172)

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

Encre d'imprimerie

Oxyde de fer noir (E172)

Solution concentrée d'ammoniaque (E527)

Hydroxyde de potassium (E525)

Propylène glycol (E1520)

Gomme laque (E904)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

FABHALTA est fourni dans des plaquettes en PVC/PE/PVDC recouvertes d’un opercule en aluminium.

Boites contenant 28 ou 56 gélules.

Emballage multiple contenant 168 (3 boites de 56) gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d’élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1802/001-003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l’Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovénie

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Avant le lancement de FABHALTA dans chaque Etat-Membre, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) doit valider avec l'Autorité Nationale Compétente le contenu et le format du programme éducationnel, y compris les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect de ce programme.

Le programme éducationnel vise à mettre à disposition des professionnels de santé et des patients/aidants des matériels d'éducation sur les sujets de sécurité d'intérêt suivants :

- Infections causées par des bactéries encapsulées
- Hémolyse grave suite à l'arrêt de l'iptacopan

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que, dans chaque Etat-Membre où FABHALTA est commercialisé, tous les professionnels de santé et les patients/aidants amenés à prescrire ou utiliser FABHALTA ont accès à/ont reçu le matériel éducationnel suivant :

- Matériel éducationnel destiné au médecin
- Dossier d'information du patient

Le matériel éducationnel destiné au médecin :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- Le Guide destiné aux professionnels de santé

• **Le Guide destiné aux professionnels de santé doit contenir les messages clés suivants :**

- FABHALTA pourrait augmenter le risque d'infections graves dues à des bactéries encapsulées, notamment *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*.
- S'assurer que les patients soient vaccinés contre *N. meningitidis* et *S. pneumoniae* avant de débiter le traitement et/ou qu'ils reçoivent une antibioprophylaxie jusqu'à 2 semaines après la vaccination.
- Recommander la vaccination contre *H. influenzae* aux patients si les vaccins sont disponibles.
- S'assurer que FABHALTA n'est dispensé qu'après une confirmation écrite que le patient a reçu les vaccinations contre *N. meningitidis* et *S. pneumoniae*, conformément aux directives nationales en vigueur sur la vaccination et/ou que le patient reçoive un traitement antibiotique prophylactique.
- S'assurer que les prescripteurs et pharmaciens reçoivent des rappels annuels des renouvellements de vaccins obligatoires conformément aux directives nationales en vigueur sur la vaccination (notamment *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* et, si approprié, *H. influenzae*).
- Surveiller chez les patients les signes et symptômes de sepsis, méningite ou pneumonie tels que : fièvre seule ou accompagnée de tremblements ou de frissons, maux de tête et fièvre, fièvre et éruption cutanée, fièvre et douleur thoracique et toux, fièvre avec un essoufflements/une respiration rapide, fièvre avec une fréquence cardiaque élevée, maux de tête avec nausées ou vomissements, maux de tête avec une raideur au niveau de la nuque ou du dos, confusion, courbatures accompagnées de symptômes pseudo-grippaux, peau moite, yeux sensibles à la lumière. Si une infection bactérienne est suspectée, traiter immédiatement avec des antibiotiques.
- L'arrêt de FABHALTA pourrait augmenter le risque d'hémolyse grave, c'est pourquoi il est important de conseiller sur le respect du schéma posologique, tout comme de surveiller étroitement les signes d'hémolyse après l'arrêt du traitement. Si l'arrêt de FABHALTA est nécessaire, une alternative thérapeutique doit être envisagée. Si une hémolyse survient après l'arrêt de FABHALTA, la reprise du traitement par FABHALTA doit être envisagée. Les signes et symptômes possibles que vous devez surveiller sont : augmentation du taux de lactate deshydrogénase (LDH) ainsi qu'une diminution soudaine de l'hémoglobine ou de la taille du clone HPN, fatigue, hémoglobinurie, douleur abdominale, dyspnée, dysphagie, dysfonction érectile ou événements indésirables vasculaires majeurs, y compris thrombose.
- Détails sur l'étude PASS et comment inclure des patients, si applicable.

Le dossier d'information du patient :

- La notice du médicament
- Le guide destiné au patient/aidant
- La carte de sécurité patient

• **Le guide destiné au patient/aidant doit contenir les messages clés suivants :**

- Le traitement par FABHALTA pourrait augmenter le risque d'infections graves.
- Les médecins vous informeront des vaccinations obligatoires avant le traitement et/ou du besoin de recevoir un traitement antibiotique prophylactique.
- Les signes et symptômes d'une infection grave sont : fièvre seule ou accompagnée de tremblements ou de frissons, maux de tête et fièvre, fièvre et éruption cutanée, fièvre avec douleur thoracique et toux, fièvre avec un essoufflements/une respiration rapide, fièvre avec une fréquence cardiaque élevée, maux de tête avec nausées ou vomissements, maux de tête avec une raideur au niveau de la nuque ou du dos, confusion, courbatures accompagnées de symptômes pseudo-grippaux, peau moite, yeux sensibles à la lumière.
- Contactez votre médecin dans le cas où vous ressentez l'un des signes et symptômes ci-dessus et demander des soins médicaux immédiats dans le centre médical le plus proche.
- L'arrêt de FABHALTA pourrait augmenter le risque de destruction grave des globules rouges (hémolyse). Il est important que vous respectiez le schéma thérapeutique prévu. Les signes et symptômes possibles que vous devez surveiller sont : fatigue, sang dans les urines, douleurs abdominales, essoufflement, difficultés à avaler, troubles de l'érection ou événements indésirables vasculaires majeurs, y compris thrombose.
- Informez votre médecin avant d'arrêter FABHALTA.
- Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que possible, même si c'est peu de temps avant la dose suivante.
- Vous recevrez une carte de sécurité patient et aurez besoin de la garder avec vous et d'avertir tous les professionnels de santé que vous croiserez que vous êtes traité par FABHALTA.
- Si vous présentez un quelconque effet indésirable, y compris des infections ou une hémolyse grave, il est important de le signaler immédiatement.
- Vous serez informé des modalités d'inclusion dans l'étude PASS.

• **Carte de sécurité patient :**

- Déclaration que le patient reçoit FABHALTA
- Signes et symptômes d'une infection grave causée par bactéries encapsulées et avertissement sur la nécessité de traiter immédiatement par un traitement par antibiotiques si une infection bactérienne est suspectée.
- Coordonnées pour qu'un professionnel de santé puisse recevoir plus d'informations.

• **Système d'accès contrôlé :**

- Le titulaire de l'AMM devra s'assurer que, dans chaque état membre où FABHALTA est commercialisé, un système visant à contrôler l'accès au-delà des mesures habituelles de réduction du risque est en place. Avant la dispensation du produit, la condition suivante devra être remplie :
- Soumission d'une confirmation écrite de la vaccination du patient contre les infections à *N. meningitidis* et *S. pneumoniae* et/ou de l'administration d'un traitement antibiotique prophylactique, conformément aux directives nationales sur la vaccination.

- **Rappel annuel du renouvellement obligatoire des vaccins :**
 - Le titulaire de l'AMM devra envoyer aux prescripteurs ou pharmaciens prescrivants/dispensant FABHALTA un rappel annuel afin que le prescripteur/pharmacien vérifie si un renouvellement des vaccins (vaccin de rappel) contre les infections à *N. meningitidis* et *S. pneumoniae* est nécessaire pour leurs patients traités par FABHALTA, conformément aux directives nationales sur la vaccination.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

FABHALTA 200 mg gélules
iptacopan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient du chlorhydrate d'iptacopan monohydraté équivalent à 200 mg d'iptacopan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule

28 gélules

56 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1802/001	28 gélules
EU/1/24/1802/002	56 gélules

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

FABHALTA 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOITE INTERMEDIAIRE D'UN EMBALLAGE CONTENANT 28 GELULES****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

FABHALTA 200 mg gélules
iptacopan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient du chlorhydrate d'iptacopan monohydraté équivalent à 200 mg d'iptacopan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule

14 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1802/001 28 gélules

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

FABHALTA 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D
--

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR DE L'EMBALLAGE MULTIPLE (AVEC LA BLUE BOX)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

FABHALTA 200 mg gélules
iptacopan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient du chlorhydrate d'iptacopan monohydraté équivalent à 200 mg d'iptacopan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule

Emballage multiple : 168 (3 x 56) gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1802/003 168 (3 x 56) gélules

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

FABHALTA 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D
--

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE INTERMEDIAIRE DE L'EMBALLAGE MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

FABHALTA 200 mg gélules
iptacopan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient du chlorhydrate d'iptacopan monohydraté équivalent à 200 mg d'iptacopan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule

56 gélules
Composant d'un emballage multiple : ne peut pas être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1802/003 168 (3 x 56) gélules

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

FABHALTA 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

FABHALTA 200 mg gélules
iptacopan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

B. NOTICE

Notice : Information du patient

FABHALTA 200 mg gélules iptacopan

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que FABHALTA et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre FABHALTA
3. Comment prendre FABHALTA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver FABHALTA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que FABHALTA et dans quels cas est-il utilisé

FABHALTA contient la substance active iptacopan, qui appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs du complément.

FABHALTA est utilisé seul chez l'adulte pour traiter l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), une maladie dans laquelle le système immunitaire (système de défense naturel de l'organisme) attaque et endommage les globules rouges. FABHALTA est utilisé chez les adultes qui ont une anémie (taux faibles de globules rouges) dû à une destruction de leurs globules rouges.

La substance active de FABHALTA, l'iptacopan, cible une protéine appelée facteur B, qui est impliquée dans une partie du système immunitaire de l'organisme appelée « système du complément ». Chez les patients atteints d'HPN, le système du complément est hyperactif, provoquant la destruction et la dégradation des globules rouges, ce qui peut entraîner une anémie, de la fatigue, des difficultés à exécuter des activités, des douleurs, des maux de ventre (abdomen), des urines foncées, un essoufflement, des difficultés à avaler, une impuissance et la formation de caillots sanguins. En se fixant et en bloquant la protéine du facteur B, l'iptacopan peut empêcher le système du complément d'attaquer les globules rouges. Ce médicament s'est avéré capable d'augmenter le nombre de globules rouges et peut ainsi améliorer les symptômes de l'anémie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre FABHALTA

Ne prenez jamais FABHALTA

- si vous êtes allergique à l'iptacopan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous n'avez pas été vacciné contre *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*, sauf si votre médecin décide qu'un traitement urgent par FABHALTA est nécessaire.
- si vous avez une infection causée par un type de bactérie appelée bactérie encapsulée, y compris *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ou *Haemophilus influenzae* de type B, avant de commencer le traitement par FABHALTA.

Avertissements et précautions

Infection grave causée par des bactéries encapsulées

FABHALTA peut augmenter votre risque d'infection causée par des bactéries encapsulées, notamment *Neisseria meningitidis* (bactérie causant une méningite à méningocoque, incluant une infection grave des membranes du cerveau et du sang) et *Streptococcus pneumoniae* (bactérie causant une infection à pneumocoque, incluant une infection des poumons, des oreilles et du sang).

Adressez-vous à votre médecin avant de commencer FABHALTA pour vous assurer d'être vacciné contre *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*. Vous pouvez également être vacciné contre *Haemophilus influenzae* de type B si le vaccin est disponible dans votre pays. Même si vous avez déjà reçu ces vaccins dans le passé, il se peut que vous ayez besoin d'être vacciné à nouveau avant de commencer le traitement par FABHALTA.

Ces vaccins doivent être administrés au moins 2 semaines avant le début du traitement par FABHALTA. Si cela n'est pas possible, vous serez vacciné dès que possible après le début du traitement par FABHALTA et votre médecin vous prescrira des antibiotiques à utiliser jusqu'à 2 semaines après la vaccination afin de réduire le risque d'infection.

Vous devez savoir que la vaccination réduit le risque d'infections graves, mais qu'elle ne peut pas prévenir toutes les infections graves. Vous devez être surveillé de près par votre médecin pour détecter tout symptôme d'infection.

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants d'infection grave pendant le traitement par FABHALTA :

- fièvre avec ou sans frissons ou grelottements
- maux de tête et fièvre
- fièvre et éruption cutanée
- fièvre avec douleur thoracique et toux
- fièvre avec essoufflement/respiration rapide
- fièvre avec rythme cardiaque élevé
- maux de tête accompagnés de sensation de malaise (nausées) ou de vomissements
- maux de tête avec raideur de la nuque ou du dos
- confusion
- courbatures avec symptômes grippaux
- peau moite
- yeux sensibles à la lumière

Enfants et adolescents

Ne pas administrer FABHALTA à des enfants ou des adolescents de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible sur la sécurité et l'efficacité de FABHALTA dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et FABHALTA

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance. En particulier :

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez certains médicaments car ils peuvent empêcher FABHALTA d'agir correctement :

- certains médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes – tels que la rifampicine

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez l'un des médicaments suivants, car FABHALTA peut empêcher ces médicaments d'agir correctement :

- certains médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie – comme la carbamazépine
- certains médicaments utilisés pour prévenir le rejet d'organe après une transplantation d'organe – comme la ciclosporine, le sirolimus, le tacrolimus
- certains médicaments utilisés pour traiter les migraines – comme l'ergotamine
- certains médicaments utilisés pour traiter la douleur chronique – comme le fentanyl
- certains médicaments utilisés pour contrôler les mouvements ou les sons involontaires – comme le pimozide
- certains médicaments utilisés pour traiter un rythme cardiaque anormal – comme la quinidine
- certains médicaments utilisés pour traiter le diabète de type 2 – comme le répaglinide
- certains médicaments utilisés pour traiter l'hépatite C – comme le dasabuvir
- certains médicaments utilisés pour traiter le cancer – comme le paclitaxel

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Vous devez également informer votre médecin si vous tombez enceinte pendant le traitement par FABHALTA. Votre médecin discutera avec vous des risques potentiels de prendre FABHALTA pendant la grossesse ou l'allaitement.

Votre médecin décidera si vous devez prendre FABHALTA pendant que vous êtes enceinte seulement après une évaluation attentive des risques et des bénéfices.

On ne sait pas si l'iptacopan, substance active de FABHALTA, passe dans le lait maternel et peut affecter le nouveau-né/nourrisson allaité.

Votre médecin décidera si vous devez arrêter l'allaitement ou arrêter le traitement par FABHALTA, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour votre bébé et du bénéfice du traitement pour vous-même.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

3. Comment prendre FABHALTA

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Ne dépassez pas la dose prescrite.

La dose recommandée est de 200 mg (une gélule) à prendre par la bouche deux fois par jour (une fois le matin et une fois le soir). Avalez la gélule de FABHALTA avec un verre d'eau.

Prendre FABHALTA à la même heure chaque jour vous aidera à vous souvenir de l'heure à laquelle vous devez prendre votre médicament.

Il est important que vous preniez FABHALTA en suivant les instructions de votre médecin pour réduire le risque de destruction des globules rouges dû à l'HPN.

FABHALTA avec des aliments

FABHALTA peut être pris avec ou sans nourriture.

FABHALTA en relais d'autres médicaments contre l'HPN

Si vous passez d'un autre médicament qui traite l'HPN, demandez à votre médecin quand débiter la prise de FABHALTA.

Pendant combien de temps devez-vous prendre FABHALTA

L'HPN est une maladie dont on est atteint toute sa vie et vous devrez probablement prendre FABHALTA pendant longtemps. Votre médecin surveillera régulièrement votre état de santé pour vérifier que le traitement a l'effet escompté.

Si vous avez des questions sur la durée de votre traitement par FABHALTA, parlez-en à votre médecin.

Si vous avez pris plus de FABHALTA que vous n'auriez dû

Si vous avez pris accidentellement trop de gélules ou si quelqu'un d'autre a pris accidentellement votre médicament, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Si vous oubliez de prendre FABHALTA

Si vous oubliez une dose ou plusieurs doses, prenez une dose de FABHALTA dès que vous vous en rendez compte (même si c'est peu de temps avant la dose suivante prévue), puis prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Si vous manquez plusieurs doses d'affilée, contactez votre médecin qui pourra décider de vous surveiller pour détecter tout signe de destruction des globules rouges (voir rubrique « Si vous arrêtez de prendre FABHALTA » ci-dessous).

Si vous arrêtez de prendre FABHALTA

L'arrêt de votre traitement par FABHALTA peut aggraver votre état de santé. N'arrêtez pas de prendre FABHALTA sans en parler d'abord à votre médecin.

Si votre médecin décide d'arrêter votre traitement avec ce médicament, vous serez surveillé étroitement pendant au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement pour détecter tout signe de dégradation des globules rouges. Votre médecin peut prescrire un autre médicament contre l'HPN ou redémarrer votre traitement par FABHALTA.

Les symptômes ou les problèmes qui peuvent survenir en raison de la dégradation des globules rouges incluent :

- faibles taux d'hémoglobine dans le sang, comme le montrent les examens sanguins
- fatigue
- présence de sang dans les urines
- maux de ventre (abdomen)
- essoufflement
- difficultés à avaler
- troubles de l'érection (impuissance)
- caillots sanguins (thrombose)

Si vous ressentez l'un de ces symptômes après l'arrêt du traitement, contactez votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

L'effet indésirable grave le plus fréquemment signalé est l'infection des voies urinaires.

Si vous présentez l'un des symptômes d'infection grave énumérés à la rubrique « Infection grave causée par des bactéries encapsulées » dans la rubrique 2 de cette notice, vous devez immédiatement avvertir votre médecin.

Autres effets indésirables

Très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10)

- infections du nez et de la gorge (infection des voies respiratoires supérieures)
- maux de tête
- diarrhée

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- toux persistante ou irritation des voies respiratoires (bronchite)
- faibles taux de plaquettes (qui aident à la formation de caillots) dans le sang (thrombopénie), ce qui peut vous provoquer des saignements ou des ecchymoses plus facilement
- sensations vertigineuses
- maux de ventre (abdomen)
- sensation de malaise (nausées)
- douleur articulaire (arthralgie)

Peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- infection pulmonaire, pouvant entraîner une douleur thoracique, de la toux et de la fièvre
- éruption cutanée qui démange (urticaire)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver FABHALTA

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient FABHALTA

- La substance active est iptacopan
- Les autres composants sont :
 - Enveloppe de la gélule : gélatine, oxyde de fer rouge (E172), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172)
 - Encre d'imprimerie : oxyde de fer noir (E172), solution d'ammoniaque concentrée (E527), hydroxyde de potassium (E525), propylène glycol (E1520), gomme laque (E904)

Comment se présente FABHALTA et contenu de l'emballage extérieur

Gélules opaques, jaune pâle, portant l'inscription « LNP200 » sur le corps et « NVR » sur la tête, contenant une poudre blanche ou presque blanche à rose violacé pâle. La taille de la gélule est approximativement de 21 à 22 mm.

FABHALTA est fourni dans des plaquettes en PVC/PE/PVDC recouvertes d'un opercule en aluminium.

FABHALTA est disponible en

- boîte contenant 28 ou 56 gélules et en
- emballage multiple comprenant 3 boîtes, contenant chacune 56 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovénie

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.