

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

FABHALTA 200 mg kovat kapselit

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi kapseli sisältää iptakopaanihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 200 mg iptakopaania (iptacopan).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Kova kapseli (kapseli)

Koon 0 vaaleankeltainen, läpinäkymätön kova kapseli (21,2–22,2 mm), jonka runko-osassa on merkintä ”LNP200” ja kansiosassa merkintä ”NVR” ja jonka sisällä on jauhetta, jonka väri vaihtelee valkoisesta tai melkein valkoisesta vaaleaan vaaleanpunaviolettiin.

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

FABHALTA on tarkoitettu monoterapiahoidoksi kohtauksittaista yöllistä hemoglobiuriaa (PNH) sairastaville aikuispotilaille, joilla on hemolyyttinen anemia (ks. kohta 5.1).

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### Annostus

Suosittelun annos on 200 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa.

Terveystieteiden ammattilaisten on korostettava PNH:ta sairastaville potilaille annostusaikataulun noudattamisen tärkeyttä hemolyytiriskin minimoimiseksi (ks. kohta 4.4).

Jos annos tai annoksia on jäänyt ottamatta, potilaita on neuvottava ottamaan yksi annos mahdollisimman pian (vaikka seuraavaan aikataulun mukaiseen annokseen olisi lyhyt aika) ja noudattamaan sen jälkeen tavanomaista annostusaikataulua. Jos useita peräkkäisiä annoksia on jäänyt ottamatta, potilasta on seurattava mahdollisten hemolyyysin merkkien ja oireiden havaitsemiseksi.

PNH on sairaus, joka edellyttää pitkäaikaista hoitoa. Tämän lääkevalmisteen käytön lopettamista ei suositella, ellei se ole kliinisesti tarpeen (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joiden hoidoksi vaihdetaan iptakopaani C5-estäjän (ekulitsumabi, ravulitsumabi) tai muun PNH:n hoidon tilalle

Mahdollisen hemolyysiriskin pienentäminen hoidon äkillisen lopettamisen yhteydessä:

- Ekulitsumabihoidosta vaihtaville potilaille iptakopaani on aloitettava viimeistään viikon kuluttua viimeisen ekulitsumabiannoksen jälkeen.
- Ravulitsumabista vaihtaville potilaille iptakopaani on aloitettava viimeistään 6 viikon kuluttua viimeisen ravulitsumabiannoksen jälkeen.

Ekulitsumabia ja ravulitsumabia lukuun ottamatta vaihtoa muista komplementin estäjistä ei ole tutkittu.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa 65 vuotta täyttäneille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä (arvioitu glomerulussuodosnopeus [GFRe] 60 – < 90 ml/min) tai keskivaikea (GFRe 30 – < 60 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Tällä hetkellä tietoja ei ole saatavilla potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai jotka ovat dialyysihoidossa, joten annossuosituksia ei voida antaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Iptakopaanin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C). Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla maksan vajaatoiminta on lievä (Child–Pugh-luokka A) tai keskivaikea (Child–Pugh-luokka B) (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

FABHALTA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Tämä lääkevalmiste voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 5.2).

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaalla ei ole voimassa olevia *Neisseria meningitidis*- ja *Streptococcus pneumoniae* -rokotuksia, paitsi, jos hoidon viivästyminen aiheuttama riski arvioidaan suuremmaksi kuin näiden kapselillisten bakteerien aiheuttamien infektioiden kehittymisen riski (ks. kohta 4.4).
- Potilaalla on kapselillisen bakteerin, kuten *Neisseria meningitidis*-, *Streptococcus pneumoniae*- tai tyypin B *Haemophilus influenzae* -bakteerin aiheuttama infektio, kun hoito on tarkoitus aloittaa.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kapselillisten bakteerien aiheuttamat vakavat infektiot

Komplementin estäjien, kuten iptakopaanin, käyttö voi altistaa henkilön kapselillisten bakteerien aiheuttamille vakaville, henkeä uhkaaville tai kuolemaan johtaville infektioiden. Infektoriskin pienentämiseksi kaikki potilaat on rokotettava kapselillisiä bakteereja, kuten *Neisseria meningitidis*- ja *Streptococcus pneumoniae* -bakteereja, vastaan. Myös tyypin B *Haemophilus influenzae* -rokotusta suositellaan, jos rokote on saatavilla. Terveystieteiden ammattilaisten on tutustuttava paikallisiin rokotussuosituksiin.

Rokotukset on annettava vähintään kaksi viikkoa ennen ensimmäistä iptakopaaniannosta. Jos hoito täytyy aloittaa ennen rokotusta, potilas on rokotettava mahdollisimman pian ja hänelle on annettava profylaktista mikrobilääkehoitoa, kunnes rokotuksesta on kulunut kaksi viikkoa.

Tarvittaessa potilaat voidaan rokottaa uudelleen paikallisten rokotussuositusten mukaisesti.

Rokotus pienentää vakavan infektion riskiä, mutta ei poista sitä kokonaan. Vakava infektiio voi edetä nopeasti henkeä uhkaavaksi tai kuolemaan johtavaksi, ellei sitä tunnisteta ja hoideta varhaisessa vaiheessa. Potilaille on kerrottava vakavien infektioiden varhaisista merkeistä ja oireista, ja heitä on seurattava niiden varalta. Infektiota epäiltäessä potilaan tila on arvioitava ja hoito aloitettava välittömästi. Iptakopaaniin käyttöä vakavan infektion hoidon aikana voidaan harkita riskien ja hyötyjen arvioinnin perusteella (ks. kohta 4.8).

### PNH:n laboratorioseuranta

Iptakopaanihoitoa saavia PNH-potilaita on seurattava säännöllisesti hemolyysin merkkien ja oireiden varalta, mukaan lukien mittaamalla laktaasidehydrogenaasiarvo (LDH).

### PNH:n oireiden seuranta hoidon lopetuksen jälkeen

Jos hoito on lopetettava, potilasta on seurattava hemolyysin oireiden ja löydösten varalta vähintään kaksi viikkoa viimeisen annoksen jälkeen. Näitä oireita ja löydöksiä ovat esimerkiksi LDH-arvon suureneminen samanaikaisesti äkillisen hemoglobiiniarvon pienenemisen tai PNH-kloonin koon pienenemisen kanssa, uupumus, hemoglobiuria, vatsakipu, hengenahdistus, nielemisvaikeus, erektiohäiriö ja merkittävät vaskulaariset haittatapahtumat, kuten laskimo- tai valtimotromboosi. Jos hoito on lopetettava, on harkittava toista hoitovaihtoehtoa.

Jos iptakopaaniin käytön lopettamisen jälkeen ilmenee hemolyysiä, hoidon aloittamista uudelleen on harkittava.

### Samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

Iptakopaaniin käyttöä samanaikaisesti voimakkaiden CYP2C8:n, UGT1A1:n, Pgp:n, BCRP:n ja OATP1B1/3:n indusorien kanssa ei ole kliinisesti tutkittu, joten samanaikaista käyttöä ei suositella iptakopaaniin tehon mahdollisen heikentymisen takia (ks. Kohta 4.5). Jos vaihtoehtoista lääkevalmistetta ei pystytä valitsemaan, potilasta on seurattava mahdollisten hemolyysin merkkien ja oireiden havaitsemiseksi.

### Koulutusmateriaali

Jokaisen lääkärin, joka aikoo määrätä FABHALTA-valmistetta, on varmistettava, että hän on saanut lääkäreille tarkoitetun koulutusmateriaalin ja tutustunut siihen. Lääkärin on selitettävä potilaalle FABHALTA-hoitoon liittyvät hyödyt ja riskit ja keskusteltava niistä potilaan kanssa, sekä annettava potilaalle potilaan tietopaketti. Potilasta on neuvottava hakeutumaan välittömästi hoitoon, jos hän havaitsee vakavan infektion merkkejä tai oireita tai hoidon lopettamisen jälkeen ilmaantuvia merkkejä tai oireita vakavasta hemolyysistä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset iptakopaaniin

#### *Voimakkaat CYP2C8:n, UGT1A1:n, Pgp:n, BCRP:n ja OATP1B1/3:n indusorit*

Iptakopaaniin käyttöä samanaikaisesti voimakkaiden CYP2C8:n, UGT1A1:n, Pgp:n, BCRP:n ja OATP1B1/3:n indusorien, kuten rifampisiinin kanssa ei ole kliinisesti tutkittu, mutta niiden samanaikaista käyttöä iptakopaaniin kanssa ei suositella, koska iptakopaaniin teho saattaa heikentyä (ks. Kohta 4.4).

## Iptakopaanin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

### CYP3A4:n substraatit

*In vitro* -tietojen perusteella iptakopaanilla on CYP3A4-entsyymiä indusoiva vaikutus, ja se saattaa pienentää altistusta sensitiivisille CYP3A4:n substraateille. Iptakopaanin ja sensitiivisten CYP3A4:n substraattien samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu kliinisesti. Varovaisuutta on noudatettava, jos on tarpeen käyttää iptakopaania samanaikaisesti sensitiivisten CYP3A4:n substraattien kanssa, erityisesti jos kyse on lääkeaineista, joiden terapeuttinen leveys on pieni (esim. karbamatsepiini, siklosporiini, ergotamiini, fentanyl, pimotsidi, kinidiini, sirolimuusi, takrolimuusi).

### CYP2C8:n substraatit

*In vitro* -tietojen perusteella iptakopaanilla on aikariippuvainen CYP2C8-entsyymiä estävä vaikutus, ja se saattaa suurentaa altistusta sensitiivisille CYP2C8:n substraateille, kuten repaglinidille, dasabuviirille tai paklitakselille. Iptakopaanin ja sensitiivisten CYP2C8:n substraattien samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu kliinisesti. Varovaisuutta on noudatettava, jos on tarpeen käyttää iptakopaania samanaikaisesti sensitiivisten CYP2C8:n substraattien kanssa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Iptakopaanin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria eikä epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia 2–8-kertaisilla altistuksilla verrattuna ihmisen suurimpiin suositusannoksiin (MRHD) (ks. kohta 5.3).

PNH:hon liittyy raskauden aikana äitiin kohdistuvia haitallisia vaikutuksia, kuten vaikeutuvia sytopenioita, tromboottisia tapahtumia, infektoita, verenvuotoja, keskenmenoja ja lisääntynyttä äitikuolleisuutta, sekä sikiöön kohdistuvia haitallisia vaikutuksia, kuten sikiökuolemia ja ennenaikaisia synnytyksiä.

Iptakopaanin käyttöä raskaana olevilla tai raskautta suunnittelevilla naisilla voidaan tarvittaessa harkita vain huolellisen riskien ja hyötyjen arvioinnin perusteella.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö iptakopaani ihmisillä äidinmaitoon. Iptakopaanin vaikutuksia imetettävään vauvaan tai maidoneritykseen ei tunneta.

Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö FABHALTA-hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

Iptakopaanin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Saatavilla olevat ei-kliiniset tiedot eivät viittaa siihen, että iptakopaanihoidolla olisi vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

FABHALTA-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat ylähengitystieinfektio (18,9 %), päänsärky (18,3 %) ja ripuli (11,0 %). Yleisimmin ilmoitettu vakava haittavaikutus oli virtsatieinfektio (1,2 %).

### Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 esitetään haittavaikutukset, joita havaittiin kliinisissä tutkimuksissa, joissa iptakopaania annettiin PNH:ta sairastaville potilaille. Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1 Haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmäluokka Haittavaikutus</b>	<b>Yleisyysluokka</b>
<b>Infektiot</b>	
Ylähengitystieinfektio <sup>1</sup>	Hyvin yleinen
Virtsatieinfektio <sup>2</sup>	Yleinen
Bronkiitti <sup>3</sup>	Yleinen
Keuhkokuume, bakteeriperäinen	Melko harvinainen
<b>Veri ja imukudos</b>	
Trombosyttimäärän pieneneminen	Yleinen
<b>Hermosto</b>	
Päänsärky <sup>4</sup>	Hyvin yleinen
Huimaus	Yleinen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Ripuli	Hyvin yleinen
Vatsakipu <sup>5</sup>	Yleinen
Pahoinvointi	Yleinen
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Nokkosihottuma	Melko harvinainen
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Nivelkipu	Yleinen
<sup>1</sup> Ylähengitystieinfektio sisältää seuraavat haittavaikutustermit: influenssa, nasofaryngiitti, faryngiitti, riniitti, sinusiitti ja ylähengitystieinfektio. <sup>2</sup> Virtsatieinfektio sisältää seuraavat haittavaikutustermit: virtsatieinfektio ja <i>Escherichia coli</i> -bakteerin aiheuttama kystiitti. <sup>3</sup> Bronkiitti sisältää seuraavat haittavaikutustermit: bronkiitti, hemofilusbronkiitti ja bakteeribronkiitti. <sup>4</sup> Päänsärky sisältää seuraavat haittavaikutustermit: päänsärky ja epämukava tunne päässä. <sup>5</sup> Vatsakipu sisältää seuraavat haittavaikutustermit: vatsakipu, ylävatsakipu, vatsan arkuus ja epämukava tunne vatsassa.	

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### Trombosyttimäärän pieneneminen

Trombosyttimäärän pienenemistä ilmoitettiin 12 PNH-potilaalla 164:stä (7 %). Näistä potilaista viidellä haittatapahtuma oli vaikeusasteeltaan lievä, viidellä keskivaikea ja kahdella vaikea. Potilailla, joilla haittatapahtuma oli vaikea, oli samanaikaisesti trombosyttivasta-aineita tai idiopaattinen luuytimen aplasia ja edeltävästi trombosytopenia. Haittatapahtumat ilmaantuivat iptakopaanihoidon kahden ensimmäisen kuukauden aikana seitsemällä ja pitemmän altistuksen jälkeen (111–951 vuorokautta) viidellä potilaalla 12:sta. Cut-off-ajankohtana seitsemän (58 %) potilaista oli toipunut tai haittatapahtumat olivat lievittymässä, ja iptakopaanihoitoa jatkettiin koko ajan kaikilla potilailla.

### Infektiot

PNH:ta koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa yhdellä PNH-potilaalla 164:stä (0,6 %) ilmoitettiin vakava bakteerikeuhkokuume iptakopaanihoidon aikana; potilas oli saanut *Neisseria meningitidis*-, *Streptococcus pneumoniae*- ja tyypin B *Haemophilus influenzae* -rokotteet ja parani antibioottihoidolla samalla, kun iptakopaanihoitoa jatkettiin.

### Veren kolesteroliarvon ja verenpaineen suureneminen

PNH:ta koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa iptakopaania 200 mg kahdesti vuorokaudessa saaneilla potilailla kokonaiskolesteroliarvon ja LDL-kolesteroliarvon keskimääräinen suureneminen lähtötilanteeseen verrattuna oli 0,7 mmol/l kuukauden 6 kohdalla. Keskiarvot pysyivät normaaleilla viitealueilla. Verenpainearvoissa havaittiin suurenemista, erityisesti diastolisessa verenpaineessa (suurenemisen keskiarvo 4,7 mmHg kuukauden 6 kohdalla). Diastolisen verenpaineen keskiarvo ei ylittänyt arvoa 80 mmHg. PNH-potilaiden kokonaiskolesteroliarvojen, LDL-kolesteroliarvojen ja diastolisten verenpainearvojen suureneminen korreloi hemoglobiiniarvon suurenemisen kanssa (anemian parantuessa) (ks. kohta 5.1).

### Sydämen sykkeen hidastuminen

Potilailla, jotka saivat kliinisissä PNH-tutkimuksissa iptakopaania 200 mg kahdesti vuorokaudessa, havaittiin kuukauden 6 kohdalla sydämenlyöntien hidastuminen keskimäärin noin 5 lyönnillä minuutissa (keskiarvo 68 lyöntiä minuutissa).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Kliinisissä tutkimuksissa muutamat potilaat ottivat iptakopaania enintään annoksena 800 mg vuorokaudessa, ja tämä annos oli hyvin siedetty. Terveillä vapaaehtoisilla suurin annos oli 1 200 mg kerta-annoksena, ja tämä annos oli hyvin siedetty.

Yliannostusta epäiltäessä on aloitettava yleiset tukitoimet ja oireenmukainen hoito.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, komplementin estäjät, ATC-koodi: L04AJ08

#### Vaikutusmekanismi

Iptakopaani on proksimaalisen komplementin estäjä, jonka kohde on tekijä B (FB) ja joka estää selektiivisesti vaihtoehtoista reaktioreittiä. Komplementtikaskadin vaihtoehtoisen reitin tekijä B:n inhibitio estää C3-konvertaasin aktivaation ja sitä seuraavan C5-konvertaasin muodostumisen ja rajoittaa siten sekä C3-välitteistä ekstravaskulaarista hemolyysiä (EVH) että terminaalisen komplementin välittämää intravaskulaarista hemolyysiä (IVH).

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Komplementin vaihtoehtoisen reitin inhibitio alkoi, kun terveille vapaaehtoisille annettusta yksittäisestä iptakopaaniannoksesta oli kulunut  $\leq 2$  tuntia. Määritys tehtiin mittaamalla Bb-taso (tekijä B:n b-fragmentti) ja plasman C5b9-pitoisuus *ex vivo* vaihtoehtoisen reitin testillä.

Iptakopaanin vaikutuksen todettiin olevan samankaltainen sekä PNH-potilailla, jotka olivat aiemmin altistuneet C5-estäjille, että PNH-potilailla, joita ei ollut aiemmin hoidettu.

PNH-potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa lääkettä, iptakopaani annoksella 200 mg kahdesti vuorokaudessa pienensi LDH-pitoisuutta yli 60 % lähtötilanteeseen verrattuna 12 viikon kuluttua, ja vaikutus säilyi tutkimuksen loppuun asti.

#### Sydämen elektrofysiologia

Kliinisessä QTc-tutkimuksessa terveille vapaaehtoisille annettiin yksittäinen, hoitoannosta suurempi annos iptakopaania. Annokset olivat enintään 1 200 mg (mikä on enemmän kuin nelinkertainen altistus verrattuna annokseen 200 mg kahdesti vuorokaudessa), eikä niillä havaittu vaikutusta sydämen repolarisaatioon tai QT-aikaan.



## Kliininen teho ja turvallisuus

Iptakopaanin tehoa ja turvallisuutta aikuisilla PNH-potilailla arvioitiin kahdessa avoimessa, 24 viikkoa kestäneessä vaiheen III monikeskustutkimuksessa: vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa (APPLY-PNH) ja yksiryhmäisessä tutkimuksessa (APPOINT-PNH).

### APPLY-PNH: PNH-potilaat, jotka olivat aiemmin saaneet C5-estäjää

APPLY-PNH-tutkimukseen otettiin aikuisia PNH-potilaita (punasolukloonin koko  $\geq 10$  %), joilla oli residuaalianemia (hemoglobiini  $< 10$  g/dl) säännöllisestä, vähintään kuusi kuukautta ennen satunnaistamista kestäneestä C5-estäjähoidosta (ekulitsumabi tai ravulitsumabi) huolimatta.

Potilaat (N = 97) satunnaistettiin suhteessa 8:5 joko saamaan iptakopaania annoksella 200 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta (N = 62) tai jatkamaan C5-estäjähoitoa (ekulitsumabi N = 23; tai ravulitsumabi N = 12) 24 viikkoa kestäneen satunnaistetun kontrolloidun vaiheen ajan.

Satunnaistaminen stratifioitiin kuuden edeltäneen kuukauden C5-estäjähoidon ja punasolusiirtojen perusteella.

Potilaiden demografiset tiedot ja sairauden piirteet lähtötilanteessa olivat kummassakin hoitoryhmässä pääosin samankaltaiset. Lähtötilanteessa potilaiden iän keskiarvo (keskihajonta) oli iptakopaaniryhmässä 51,7 (16,9) vuotta (vaihteluväli 22-84) ja C5-estäjäryhmässä 49,8 (16,7) vuotta (vaihteluväli 20-82), ja 69 % potilaista oli naisia molemmissa ryhmissä. Hemoglobiinin keskiarvo (keskihajonta) oli iptakopaaniryhmässä 8,9 (0,7) g/dl ja C5-estäjäryhmässä 8,9 (0,9) g/dl. Satunnaistamista edeltäneiden 6 kuukauden aikana 57 % potilaista sai vähintään yhden punasolusiirron iptakopaaniryhmässä ja 60 % C5-estäjäryhmässä punasolusiirtojen lukumäärän keskiarvon (keskihajonta) ollessa 3,1 (2,6) iptakopaaniryhmässä ja 4,0 (4,3) C5-estäjäryhmässä. LDH-arvon keskiarvo (keskihajonta) oli 269,1 (70,1) U/l iptakopaaniryhmässä ja 272,7 (84,8) U/l C5-estäjäryhmässä. Absoluuttisen retikulosyyttimäärän keskiarvo (keskihajonta) oli 193,2 (83,6)  $10^9/l$  iptakopaaniryhmässä ja 190,6 (80,9)  $10^9/l$  C5-estäjäryhmässä. PNH punasolukloonin koon keskiarvo (keskihajonta) yhteensä (tyypit II + III) oli iptakopaaniryhmässä 64,6 % (27,5 %) ja 57,4 % (29,7 %) C5-estäjäryhmässä.

Satunnaistetun kontrolloidun vaiheen aikana yksi iptakopaaniryhmän potilas keskeytti hoidon raskauden takia; C5-estäjäryhmässä kukaan ei keskeyttänyt hoitoa.

Iptakopaanin paremmuus C5-estäjähoitoon verrattuna hematologisen vasteen saavuttamisessa 24 viikkoa kestäneessä hoidossa ilman punasolusiirtoja osoitettiin kahden ensisijaisen päätetapahtuman perusteella: 1) potilaiden osuus, joilla hemoglobiiniarvo suureni pitkäkestoisesti  $\geq 2$  g/dl lähtötilanteeseen verrattuna (hemoglobiiniarvon paraneminen) ja/tai 2) potilaiden osuus, joilla hemoglobiiniarvo pysyi pitkäkestoisesti tasolla  $\geq 12$  g/dl.

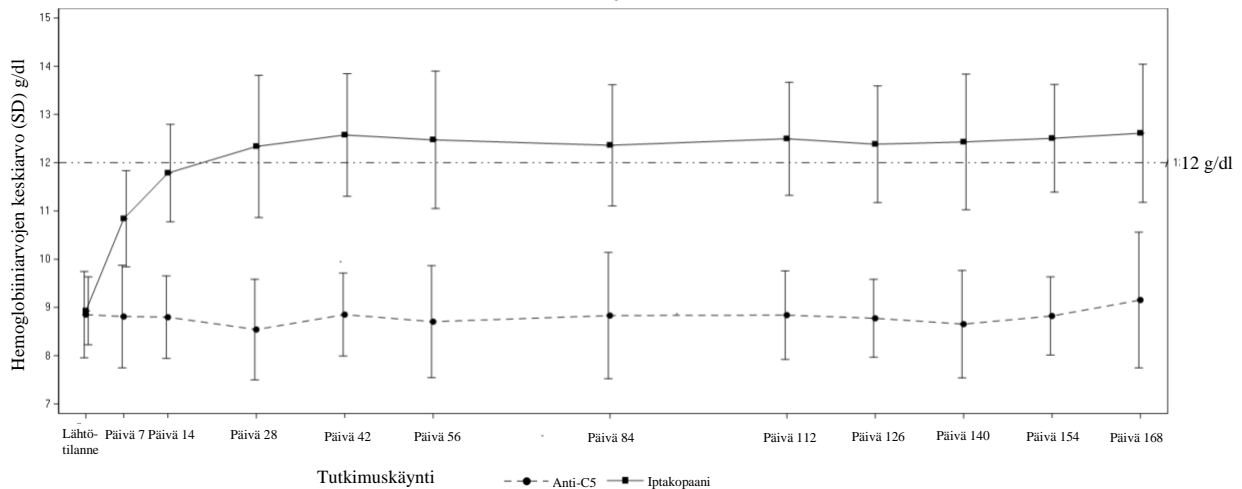
Iptakopaani osoittautui paremmaksi kuin C5-estäjähoito kahden ensisijaisen päätetapahtuman ja useiden toissijaisten päätetapahtumien osalta. Näitä toissijaisia päätetapahtumia olivat punasolusiirtojen väheneminen, hemoglobiiniarvon muutos lähtötilanteeseen verrattuna, uupumuksen arvioinnin FACIT-pisteet (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy), absoluuttiset retikulosyyttimäärät (ARC) sekä kliinisesti todettujen hemolyytitapausten vuotuinen määrä (ks. taulukko 2).

Iptakopaanihoidon vaikutus hemoglobiiniarvoihin oli havaittavissa jo päivänä 7, ja se säilyi tutkimuksen aikana (ks. kuva 1).

**Taulukko 2 Tehotulokset 24 viikkoa kestäneellä satunnaistetulla hoitajaksolla APPLY-PNH-tutkimuksessa**

<b>Päätetapahtumat</b>	<b>Iptakopaani (N = 62)</b>	<b>C5-estäjä (N = 35)</b>	<b>Ero (95 %:n lv) p-arvo</b>
<b>Ensisijaiset päätetapahtumat</b>			
Niiden potilaiden lukumäärä, joiden hemoglobiiniarvo parani (pitkäkestoinen hemoglobiiniarvon suureneminen $\geq 2$ g/dl lähtötilanteeseen verrattuna <sup>a</sup> ilman punasolusiiirtoja) Vasteisuus <sup>c</sup> (%)	51/60 <sup>b</sup>  82,3	0/35 <sup>b</sup>  2,0	80,2 (71,2, 87,6) < 0,0001
Niiden potilaiden lukumäärä, jotka saavuttivat pitkäkestoisesti hemoglobiiniarvon $\geq 12$ g/dl ilman punasolusiiirtoja Vasteisuus <sup>c</sup> (%)	42/60 <sup>b</sup>  68,8	0/35 <sup>b</sup>  1,8	67,0 (56,4, 76,9) < 0,0001
<b>Toissijaiset päätetapahtumat</b>			
Niiden potilaiden lukumäärä, jotka eivät tarvitseet punasolusiiirtoja <sup>d,e</sup> Vasteisuus <sup>c</sup> (%)	59/62 <sup>b</sup>  94,8	14/35 <sup>b</sup>  25,9	68,9 (51,4, 83,9) < 0,0001
Hemoglobiiniarvon muutos lähtötilanteeseen verrattuna (g/dl) (korjattu keskiarvo <sup>f</sup> )	3,60	-0,06	3,66 (3,20, 4,12) < 0,0001
Muutos FACIT-uupumusasteissa lähtötilanteeseen verrattuna (korjattu keskiarvo <sup>g</sup> )	8,59	0,31	8,29 (5,28, 11,29) < 0,0001
Kliinisesti todettu hemolyysi <sup>h,i</sup> , % (n/N) Kliinisesti todettujen hemolyysitapausten vuotuinen määrä	3,2 (2/62) 0,07	17,1 (6/35) 0,67	RR = 0,10 (0,02, 0,61) 0,01
Absoluuttisen retikulosyyttimäärän muutos lähtötilanteeseen verrattuna ( $10^9/l$ ) (korjattu keskiarvo <sup>g</sup> )	-115,8	0,3	-116,2 (-132,0, -100,3) < 0,0001
LDH-suhde lähtötasoon (korjattu geometrinen keskiarvo <sup>g</sup> )	0,96	0,98	Suhde = 0,99 (0,89, 1,10) 0,84
Merkittävät vaskulaariset haittatapahtumat <sup>h</sup> , % (n/N) Merkittävien vaskulaaristen haittatapahtumien vuotuinen määrä <sup>h</sup>	1,6 (1/62) 0,03	0  0	0,03 (-0,03, 0,10) 0,32
RR: ilmaantuvuustiheyksien suhde (rate ratio); LDH: laktaattidehydrogenaasi <sup>a,d,h</sup> Arvioitu välillä: päivät 126 ja 168 <sup>(a)</sup> , päivät 14 ja 168 <sup>(d)</sup> , päivät 1 ja 168 <sup>(h)</sup> . <sup>b</sup> Perustuu arvioitavissa olevien potilaiden havainnointitietoihin. (Kahdella potilaalla, joilta osin puuttui keskeisiä hemoglobiinitietoja päivien 126 ja 168 väliltä, hematologista vastetta ei voitu todeta yksiselitteisesti. Hematologinen vaste saatiin käyttämällä vasteettomuusimputointia. Näiden potilaiden hoitoa ei kuitenkaan lopetettu.) <sup>c</sup> Vasteisuus kuvastaa mallista arvioitua osuutta. <sup>e</sup> Punasolusiiirtotarpeen puuttumisen määritelmä: potilas ei ole saanut punasolusiiirtoja tai täyttänyt punasolusiiirron kriteerejä päivien 14 ja 168 välillä. <sup>f,g</sup> Korjattu keskiarvo arvioitu päivien 126 ja 168 välillä, 30 päivän kuluessa punasolusiiirrosta saadut arvot on poistettu <sup>(f)</sup> /sisällytetty <sup>(g)</sup> analyysissa. <sup>i</sup> Kliinisesti todetun hemolyysin määritelmä: kliinisten kriteerien täytyminen (hemoglobiiniarvon pieneneminen $\geq 2$ g/dl verrattuna edelliseen määrittämiseen tai 15 vuorokauden aikana tai merkittävän hemoglobiiniarvon aleneminen tai löydökset, kipukriisi, nielemisvaikeus tai jokin muu merkittävä PNH:hon liittyvä kliininen oire tai löydös) ja laboratorioskriteerien täytyminen (LDH $> 1,5 \times$ ULN ja suurempi kuin kaksi viimeisintä mitattua arvoa).			

**Kuva 1 Hemoglobiiniarvojen keskiarvo\* (g/dl) 24 viikkoa kestäneen satunnaistetun hoitojakson aikana APPLY-PNH-tutkimuksessa**



\*Huom. Kuvassa esitetään kaikki tutkimuksessa kerätyt tiedot hemoglobiiniarvoista, mukaan lukien arvot, jotka on mitattu 30 vuorokauden sisällä punasolusiirroista.

***APPOINT-PNH: potilaat, joita ei ollut aiemmin hoidettu komplementin estäjillä***

APPOINT-PNH oli yksiryhmäinen tutkimus, johon otettiin 40 aikuista PNH-potilasta (punasolukloonin koko  $\geq 10\%$ ), joiden hemoglobiiniarvo oli  $< 10$  g/dl ja LDH-arvo  $> 1,5 \times$  ULN ja joita ei ollut aiemmin hoidettu komplementin estäjillä. Kaikki 40 potilasta saivat iptakopaania annoksella 200 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta 24 viikkoa kestäneen avoimen varsinaisen hoitovaiheen aikana.

Lähtötilanteessa potilaiden iän keskiarvo (keskihajonta) oli 42,1 (15,9) vuotta (vaihteluväli 18-81) ja 43 % oli naisia. Hemoglobiinin keskiarvo (keskihajonta) oli 8,2 (1,1) g/dl. Potilaista 70 % oli saanut vähintään yhden punasolusiirron hoitoa edeltävien 6 kuukauden aikana punasolusiirtojen lukumäärän keskiarvon (keskihajonta) ollessa 3,1 (2,1). LDH-arvon keskiarvo (keskihajonta) oli 1 698,8 (683,3) U/l ja absoluuttisen retikulosyyttimäärän keskiarvo (keskihajonta) oli 154,3 (63,7)  $10^9/l$ . PNH punasolukloonin koon keskiarvo (keskihajonta) yhteensä (tyypit II + III) oli 42,7 % (21,2 %). Yksikään potilas ei keskeyttänyt hoitoa tutkimuksen varsinaisessa hoitovaiheessa.

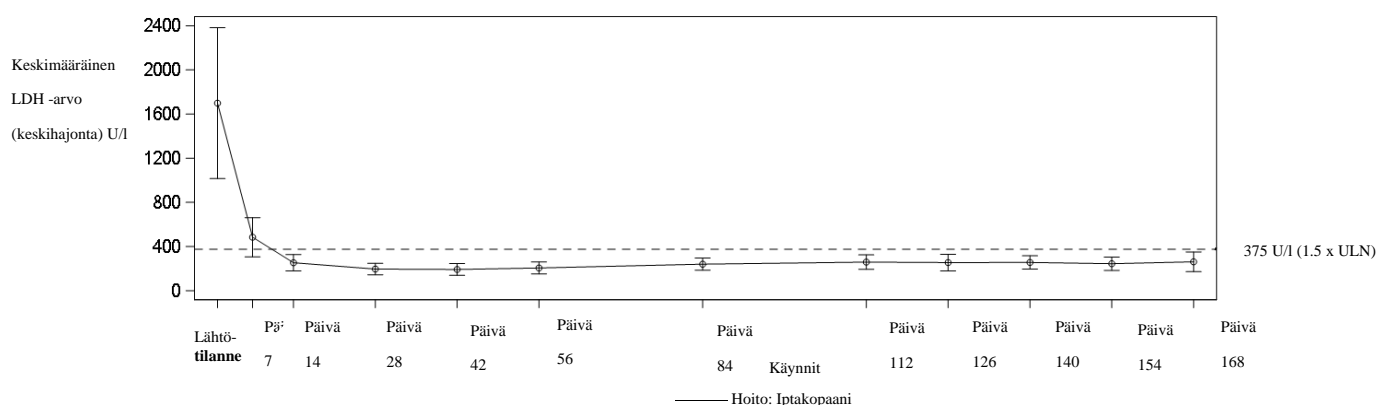
Iptakopaanihoidon tehon arviointi perustui seuraavaan ensisijaiseen päätetapahtumaan: niiden potilaiden osuus, joiden hemoglobiiniarvo parani (hemoglobiiniarvo suureni pitkäkestoisesti  $\geq 2$  g/dl lähtötilanteeseen verrattuna ilman punasolusiirtoja viikon 24 kohdalla).

Taulukossa 3 esitetään tarkat tehotiedot ja Kuvassa 2 LDH-arvojen keskiarvon muutos 24 viikkoa kestäneen varsinaisen hoitovaiheen aikana.

**Taulukko 3 Tehotulokset 24 viikkoa kestäneen varsinaisen hoitovaiheen aikana APPOINT-PNH-tutkimuksessa**

<b>Päätetapahtumat</b>	<b>Iptakopaani (N = 40) 95 %:n lv</b>
<b>Ensisijainen päätetapahtuma</b>	
Niiden potilaiden lukumäärä, joiden hemoglobiiniarvo parani (pitkäkestoinen hemoglobiiniarvon suureneminen $\geq 2$ g/dl lähtötilanteeseen verrattuna <sup>a</sup> ilman punasolusiiirtoja) Vasteosuus <sup>c</sup> (%)	31/33 <sup>b</sup>  92,2 (82,5; 100,0) <sup>d</sup>
<b>Toissijaiset päätetapahtumat</b>	
Niiden potilaiden lukumäärä, jotka saavuttivat pitkäkestoisesti hemoglobiiniarvon $\geq 12$ g/dl <sup>a</sup> ilman punasolusiiirtoja Vasteosuus <sup>c</sup> (%)	19/33 <sup>b</sup>  62,8 (47,5, 77,5)
Niiden potilaiden lukumäärä, jotka eivät tarvitse punasolusiiirtoja <sup>e,f</sup> Vasteosuus <sup>c</sup> (%)	40/40 <sup>b</sup>  97,6 (92,5, 100,0)
Hemoglobiiniarvon muutos lähtötilanteeseen verrattuna (g/dl) (korjattu keskiarvo <sup>g</sup> )	+4,3 (3,9, 4,7)
Kliinisesti todettu hemolyysi <sup>i,j</sup> , % (n/N) Kliinisesti todettujen hemolyysitapausten vuotuinen määrä	0/40 0,0 (0,0, 0,2)
Absoluuttisen retikulosyyttimäärän muutos lähtötilanteeseen verrattuna ( $10^9/l$ ) (korjattu keskiarvo <sup>h</sup> )	-82,5 (-89,3, -75,6)
LDH-arvon prosentuaalinen muutos lähtötilanteeseen verrattuna (korjattu keskiarvo <sup>h</sup> )	-83,6 (-84,9, -82,1)
Niiden potilaiden osuus, joilla oli merkittäviä vaskulaarisia haittatapahtumia <sup>j</sup> , %	0,0
<p><sup>a,e,j</sup> Arvioitu välillä: päivät 126 ja 168<sup>(a)</sup>, päivät 14 ja 168<sup>(e)</sup>, päivät 1 ja 168<sup>(j)</sup>.</p> <p><sup>b</sup> Perustuu arvioitavissa olevien potilaiden havainnointitietoihin. (Seitsemällä potilaalla, joilta osin puuttui keskeisiä hemoglobiinitietoja päivien 126 ja 168 väliltä, hematologista vastetta ei voitu todeta yksiselitteisesti. Hematologinen vaste saatiin käyttämällä vasteettomuusimputointia. Näiden potilaiden hoitoa ei kuitenkaan lopetettu.)</p> <p><sup>c</sup> Vasteosuus kuvastaa mallista arvioitua osuutta.</p> <p><sup>d</sup> Hyödyn osoittamisen kynnyksarvo oli 15 %, joka olisi ollut oletettu taso C5-vasta-ainehoidossa.</p> <p><sup>f</sup> Punasolusiiirtotarpeen puuttumisen määritelmä: potilas ei ole saanut punasolusiiirtoja tai täyttänyt punasolusiiirron kriteerejä päivien 14 ja 168 välillä.</p> <p><sup>g,h</sup> Korjattu keskiarvo arvioitu päivien 126 ja 168 välillä, 30 päivän kuluessa punasolusiiirrosta saadut arvot on poistettu<sup>(g)</sup>/sisällytetty<sup>(h)</sup> analyysissa.</p> <p><sup>i</sup> Kliinisesti todetun hemolyysin määritelmä: kliinisten kriteerien täytyminen (hemoglobiiniarvon pieneneminen <math>\geq 2</math> g/dl verrattuna edelliseen määrittelyyn tai 15 vuorokauden aikana tai merkittävän hemoglobiininurian oireet tai löydökset, kipukriisi, nielemisvaikeus tai jokin muu merkittävä PNH:hon liittyvä kliininen oire tai löydös) ja laboratorioskriteerien täytyminen (LDH <math>&gt; 1,5</math> x ULN ja suurempi kuin kaksi viimeisintä mitattua arvoa).</p>	

**Kuva 2 LDH-arvojen keskiarvo (U/l) 24 viikkoa kestäneen varsinaisen hoitjakson aikana APPOINT-PNH-tutkimuksessa**



### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset FABHALTA-valmisteen käytöstä PNH:n hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Peroraalisen annostelun jälkeen iptakopaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua. Suositellulla annostuksella 200 mg kahdesti vuorokaudessa vakaa tila saavutetaan noin 5 vrk:n kuluessa vähäisellä (1,4-kertaisella) akkumulaatiolla. Terveillä vapaaehtoisilla vakaan tilan  $C_{max,ss}$  (geometrinen keskiarvo [%CV]) oli 4 020 ng/ml (23,8 %) ja  $AUC_{tau,ss}$  25 400 ng\*hr/ml (15,2 %). Iptakopaanin farmakokinetiikan yksilöiden välinen ja yksilökohtainen vaihtelu on vähäistä tai kohtalaista.

Terveillä vapaaehtoisilla toteutetun, ruoan vaikutusta runsasrasvaisella ja runsaskalorisella aterialla selvittäneen tutkimuksen tulosten perusteella ruoka ei näyttänyt vaikuttavan iptakopaanin  $C_{max}$ - ja  $AUC$ -arvoihin (pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala). Näin ollen iptakopaani voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

### Jakautuminen

Iptakopaanilla havaittiin pitoisuudesta riippuvainen sitoutuminen plasman proteiiniin, joka johtuu sen sitoutumisesta kohteeseensa, tekijä B:hen, systeemisessä verenkierrössä. Iptakopaani oli *in vitro* 75–93-prosenttisesti sitoutunut proteiiniin olennaisissa kliinisissä plasmapitoisuuksissa. Kun iptakopaania annettiin 200 mg kahdesti vuorokaudessa, sen näennäinen vakaan tilan jakautumistilavuus (geometrinen keskiarvo) oli noin 265 litraa.

### Biotransformaatio

Iptakopaanin pääasiallinen eliminaatioreitti on metaboloituminen ja noin 50 % annoksesta metaboloituu oksidatiivisia reittejä. Iptakopaanin metaboliareaktioita ovat N-dealkylaatio, O-de-etylaatio, oksidaatio ja dehydrogenaatio, pääasiallisesti CYP2C8-entsyymien ja vähäisessä määrin myös CYP2D6-entsyymien vaikutuksesta. Vähäisempi metaboliareitti on suora glukuronidaatio (UGT1A1-, UGT1A3- ja UGT1A8-entsyymien vaikutuksesta). Plasmassa iptakopaani oli pääasiallinen komponentti, jota vastasi 83 %:a  $AUC_{0-48 h}$ -arvosta. Ainoat plasmassa havaitut metaboliitit olivat kaksi asyylglukuronidia, joita esiintyi vähäisesti vastaten 8 %:a ja 5 %:a  $AUC_{0-48 h}$ -arvosta. Iptakopaanin metaboliitteja ei pidetä farmakologisesti aktiivisina.

## Eliminaatio

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa yhden peroraalisen 100 mg:n [<sup>14</sup>C]-leimatun iptakopaaniannoksen radioaktiivisuuden kokonaiserytyksestä (iptakopaani ja metaboliitit) keskimäärin 71,5 % tapahtui ulosteeseen ja 24,8 % virtsaan. Annoksesta 17,9 % erittyi muuttumattomana iptakopaanina virtsaan ja 16,8 % ulosteeseen. Annostuksella 200 mg kahdesti vuorokaudessa iptakopaanin vakaan tilan näennäispuhdistuma (CL/F) on 7 960 ml/min. Iptakopaanin vakaan tilan puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) on noin 25 tuntia annostuksella 200 mg kahdesti vuorokaudessa.

## Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kun iptakopaania annosteltiin 25–100 mg kahdesti vuorokaudessa, iptakopaaniannosten jälkeisten farmakokineettisten arvojen todettiin kaikkiaan poikkeavan toisistaan vähemmän kuin annosriippuvaisessa suhteessa. Suun kautta otettujen 100 mg:n ja 200 mg:n annosten osalta arvot olivat kuitenkin suunnilleen annosriippuvaisia. Ei-lineaarisuuden pääteltiin johtuvan pääasiassa iptakopaanin saturoivasta sitoutumisesta tekijä B:hen plasmassa.

## Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa iptakopaania annettiin samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa, ei ilmennyt kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

### *Iptakopaani substraattina*

#### *CYP2C8:n estäjät*

Kun iptakopaania annetaan samanaikaisesti klopidogreelin (keskivahva CYP2C8:n estäjä) kanssa, iptakopaanin  $C_{max}$ -arvo suureni 5 % ja AUC-arvo 36 %.

#### *OATP1B1:n/OATP1B3:n estäjät*

Kun iptakopaania annettiin samanaikaisesti siklosporiinin (vahva OATP1B1:n/1B3:n estäjä sekä PgP:n ja BCRP:n estäjä) kanssa, iptakopaanin  $C_{max}$ -arvo suureni 41 % ja AUC-arvo 50 %.

### *Iptakopaani estäjänä*

#### *PgP:n substraatit*

Iptakopaanin läsnä ollessa digoksiinin (PgP:n substraatti)  $C_{max}$ -arvo suureni 8 %, kun taas sen AUC-arvo ei muuttunut.

#### *OATP:n substraatit*

Iptakopaanin läsnä ollessa rosuvastatiinin (OATP:n substraatti)  $C_{max}$ - ja AUC-arvot pysyivät muuttumattomina.

## Erityisryhmät

Populaatiofarmakokinetiikan analyysi tehtiin 234 potilaan tiedoista. Ikä (18–84 vuotta), paino, eGFR, etninen tausta ja sukupuoli eivät vaikuttaneet merkittävästi iptakopaanin farmakokinetiikkaan. Aasialaisia tutkittavia sisältäneet tutkimukset osoittivat, että iptakopaanin farmakokinetiikka oli heillä samanlainen kuin valkoihoisilla tutkittavilla.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta iptakopaanin puhdistumaan arvioitiin populaatiofarmakokinetiikan analyysillä. Iptakopaanin puhdistumassa ei ollut kliinisesti merkittävää eroa henkilöillä, joiden munuaisten toiminta on normaali tai joilla on lievä (eGFR 60–90 ml/min) tai keskivaikea (eGFR 30–60 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, eikä annosta tarvitse muuttaa näille potilaille (ks. kohta 4.2). Potilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai jotka ovat dialyysihoidossa, ei ole tutkittu.

### Maksan vajaatoiminta

Tutkimuksessa lievä (Child–Pugh-luokka A, n = 8), keskivaikea (Child–Pugh-luokka B, n = 8) tai vaikea (Child–Pugh-luokka C, n = 6) maksan vajaatoiminta vaikutti hyvin vähäisesti iptakopaanin systeemiseen kokonaisaltistukseen verrattuna normaaliin maksan toimintaan. Sitoutumattoman iptakopaanin  $C_{\max}$ -arvo suureni 1,4-kertaiseksi lievää, 1,7-kertaiseksi keskivaikeaa ja 2,1-kertaiseksi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla, ja sitoutumattoman iptakopaanin  $AUC_{\text{inf}}$ -arvo suureni 1,5-kertaiseksi lievää, 1,6-kertaiseksi keskivaikeaa ja 3,7-kertaiseksi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.2).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

#### Lisääntymistoksisuus

Peroraalista annostelua koskeneessa eläimillä tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa iptakopaani ei vaikuttanut urosrottien hedelmällisyyteen suurimmallakaan testatulla annoksella (750 mg/kg/vrk), joka vastasi AUC-arvon perusteella kuusinkertaisesti ihmisille suositeltua enimmäisannosta. Toistuvaisannoksen toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa havaittiin korjaantuvia vaikutuksia urosten lisääntymiselimiin (sientiehyiden degeneraatio ja hypospermatogeneesi), kun rotille ja koirille annettiin suun kautta annoksia, jotka vastasivat AUC-arvon perusteella yli kolminkertaisesti ihmisille suositeltua enimmäisannosta. Näkyvää vaikutusta siittiöiden määrään, morfologiaan tai liikkuvuuteen tai eläinten hedelmällisyyteen ei havaittu.

Rotilla tehdyssä, naaraiden hedelmällisyyttä ja varhaista alkionkehitystä selvittäneessä tutkimuksessa iptakopaaniin liittyvät löydökset rajoittuivat ennen kiinnittymistä ja sen jälkeen tapahtuneiden alkionmenetysten lisääntymiseen, jonka seurauksena elävien alkioiden määrä pieneni. Tämä todettiin vain suurimmalla peroraalisella annoksella, joka oli 1 000 mg/kg/vrk ja vastaa kokonais-AUC-arvon perusteella noin viisinkertaisesti ihmisille suositeltua enimmäisannosta. Haitaton vaikutustaso (NOAEL) on 300 mg/kg/vrk, joka vastaa AUC-arvon perusteella noin kaksinkertaisesti ihmisille suositeltua enimmäisannosta.

Eläinten lisääntymistutkimuksissa rotilla ja kaniineilla todettiin, että organogeenin aikana peroraalisesti annosteltu iptakopaani ei aiheuttanut haitallista alkio- tai sikiötoksisuutta suurimmillakaan annoksilla, jotka vastasivat AUC-arvon perusteella viisinkertaisesti (rotilla) ja kahdeksankertaisesti (kaniineilla) ihmisille suositeltua enimmäisannosta (MRHD) 200 mg kahdesti vuorokaudessa.

Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa, jossa iptakopaania annettiin naaraille suun kautta tiineyden, synnytyksen ja laktaation aikana (tiineyspäivästä 6 laktaatiopäivään 21), ei ilmennyt haitallisia vaikutuksia tiineisiin emoihin tai jälkeläisiin suurimmallakaan testatulla annoksella 1 000 mg/kg/vrk (AUC:n perusteella arviolta viisinkertainen MRHD-annos).

#### Toistuvaisannosten toksisuus

Kroonista toksisuutta koskevassa tutkimuksessa yksi uroskoira, jolle annettiin suurinta annosta (marginaali kliiniseen altistukseen nähden lähes 20-kertainen), jouduttiin lopettamaan 103 päivän kuluttua iptakopaanin annon päättymisestä korjautumattoman, ei-regeneratiivisen, vaikean anemian vuoksi, johon liittyi luuytimen fibroosi. Hoitovaiheen aikana havaittiin hematologisia löydöksiä, jotka viittasivat tulehdukseen ja dyserytropoieesiin. Mitään mekanismeja havaituille löydöksille ei ole tunnistettu, eikä yhteyttä hoitoon voida sulkea pois.

## Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Iptakopaani ei ollut genotoksinen eikä mutageeninen *in vitro*- ja *in vivo* -määrittelyissä.

Iptakopaanin karsinogeenisuututkimuksissa hiirillä ja rotilla peroraalisella annostelulla ei havaittu karsinogeenista potentiaalia. Suurimmat tutkitut iptakopaaniannokset olivat AUC-arvon perusteella hiirillä (1 000 mg/kg/vrk) noin nelinkertaiset ja rotilla (750 mg/kg/vrk) noin 12-kertaiset suurimpaan ihmisille suositeltuun annokseen verrattuna.

## Valotoksisuus

*In vitro*- ja *in vivo* -valotoksisuustestit olivat moniselitteisiä. *In vivo*-valotoksisuustutkimuksessa iptakopaanin annoksilla 100-1 000 mg/kg (vastaa 38-kertaisesti ihmisen  $C_{max}$ -arvoa suurimmalla suositellulla annoksella) osalla hiiristä havaittiin annosvasteesta riippumatonta vähäistä ohimenevää punoitusta, rupeutumista ja kuivuutta sekä säteilytyksen jälkeistä vähäistä keskimääräisen korvien painon suurenemista.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin kuori

Liivate

Punainen rautaoksidi (E172)

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

#### Painomuste

Musta rautaoksidi (E172)

Ammoniakkiliuos, väkevä (E527)

Kaliumhydroksidi (E525)

Propyleeniglykoli (E1520)

Sellakka (E904)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.



## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

FABHALTA toimitetaan PVC/PE/PVDC-läpipainopakkauksissa, joissa on alumiinista valmistettu taustakalvo.

Pakkaus sisältää 28 tai 56 kovaa kapselia.

Monipakkaus sisältää 168 kovaa kapselia (3 pakkausta, joissa kussakin 56 kovaa kapselia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/24/1802/001-003

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova Ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenia

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Saksa

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

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkausselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen FABHALTA-valmisteen lanseerausta kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mm. viestintämediasta, jakelumodaliteeteista ja mahdollisista muista ohjelmaan liittyvistä seikoista.

Koulutusohjelman tarkoituksena on tarjota terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille tai heistä huolehtiville henkilöille tietoa seuraavista turvallisuutta koskevista aihealueista:

- kapselillisten bakteerien aiheuttamat infektiot
- iptakopaanihoidon lopettamisen jälkeinen vakava hemolyysi.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa FABHALTA on markkinoilla, kaikkien oletettavasti FABHALTA-valmistetta määräävien terveydenhuollon ammattilaisten ja kaikkien FABHALTA-valmistetta käyttävien potilaiden tai heitä hoitavien henkilöiden saatavilla on / heille toimitetaan seuraavanlainen koulutusmateriaali:

- lääkärin koulutusmateriaali
- potilaan tietopaketti.

### Lääkärin koulutusmateriaali:

- valmisteyhteenveto
- opas terveydenhuollon ammattilaisille.
  
- **Terveydenhuollon ammattilaisille suunnatussa oppaassa on oltava seuraavat keskeiset tiedot:**
  - FABHALTA voi suurentaa kapselillisten bakteerien, kuten *Neisseria meningitidis*-, *Streptococcus pneumoniae*- ja *Haemophilus influenzae* -bakteerien aiheuttamien vakavien infektioiden riskiä.
  - Ennen hoidon aloitusta on varmistettava, että potilas on saanut *N. meningitidis*- ja *S. pneumoniae* -rokotteet ja/tai että hän saa profylaktista antibioottihoitoa, kunnes rokotuksesta on kulunut kaksi viikkoa.
  - *H. influenzae* -rokotusta suositellaan, jos se on saatavilla.
  - FABHALTA-valmistetta saa antaa potilaalle vasta, kun on saatu kirjallinen varmistus siitä, että hän on saanut *N. meningitidis*- ja *S. pneumoniae* -rokotteet kansallisten rokotusohjeiden mukaisesti, ja/tai hän saa profylaktista antibioottihoitoa.
  - On varmistettava, että lääkärit ja apteekkihenkilökunta saavat vuosittain muistutuksen pakollisista uusintarokotuksista voimassa olevien kansallisten rokotusohjeiden mukaisesti (mukaan lukien *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* ja *H. influenzae*, jos se on saatavilla).
  - Potilaita on seurattava sepsiksen, meningiitin ja keuhkokuumeen oireiden ja löydösten varalta. Näitä ovat kuume, johon voi liittyä vilunväristyksiä, päänsärky ja kuume, kuume ja ihottuma, kuume, johon liittyy rintakipu ja yskä, kuume, johon liittyy hengenahdistus / hengityksen nopeutuminen, kuume, johon liittyy nopea sydämensyke, päänsärky ja pahoinvointi tai oksentelu, päänsärky ja niskajäykkyys tai selkäjäykkyys, sekavuus, särky ja flunssankaltaiset oireet, nihkeä iho, silmien valonarkuus. Bakteeri-infektiota epäiltäessä potilaan on saatava antibioottihoito välittömästi.
  - FABHALTA-hoidon lopettaminen voi suurentaa vakavan hemolyysin riskiä, minkä vuoksi potilaille on korostettava annosteluajataulun noudattamisen tärkeyttä, ja potilaita on seurattava huolellisesti hemolyysin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi hoidon lopettamisen jälkeen. Jos FABHALTA-hoidon lopettaminen on välttämätöntä, potilaalle on harkittava toista hoitovaihtoehtoa. Jos potilaalle kehittyy hemolyysi FABHALTA-hoidon lopettamisen jälkeen, FABHALTA-hoidon aloittamista uudelleen on harkittava. Mahdollisia oireita ja löydöksiä, joiden ilmaantumisesta on tarkkailtava, ovat laktaattidehydrogenaasiarvon (LDH) suurentuminen samalla, kun hemoglobiiniarvo tai PNH-kloonin koko pienenee, uupumus, hemoglobinuria, vatsakipu, hengenahdistus, nielemisvaikeus, erektiohäiriö tai merkittävä vaskulaarinen häirtäapahtuma, mukaan lukien tromboosi.
  - Tietoa myyntiluvan myöntämisen jälkeisestä turvallisuustutkimuksesta ja potilaiden ilmoittamisesta siihen (tarvittaessa).

**Potilaan tietopaketti:**

- pakkausseloste
  - opas potilaalle tai häntä hoitavalle henkilölle
  - potilaan turvakortti.
- **Potilaalle tai häntä hoitavalle henkilölle suunnatussa oppaassa on oltava seuraavat keskeiset tiedot:**
    - FABHALTA-hoito voi suurentaa vakavien infektioiden riskiä.
    - Lääkäri kertoo, mitä rokotuksia tarvitaan ennen hoidon aloitusta, sekä tarvitaanko ennaltaehkäisevää antibioottihoitoa.
    - Vakavan infektion oireita ja löydöksiä ovat kuume, johon voi liittyä vilunväristyksiä, päänsärky ja kuume, kuume ja ihottuma, kuume, johon liittyy rintakipu ja yskä, kuume, johon liittyy hengenahdistus / hengityksen nopeutuminen, kuume, johon liittyy nopea sydämensyke, päänsärky ja pahoinvointi tai oksentelu, päänsärky ja niskajäykkyys tai selkäjäykkyys, sekavuus, särky ja flunssankaltaiset oireet, nihkeä iho, silmien valonarkuus.
    - Jos havaitaan mitään edellä luetelluista oireista ja löydöksistä, on otettava yhteyttä hoitavaan lääkäriin ja hakeuduttava välittömästi hoitoon lähimmälle lääkäriasemalle.
    - FABHALTA-hoidon lopettaminen voi suurentaa vakavan punasolujen hajoamisen (hemolyysi) riskiä. Hoitoaikataulun noudattaminen on tärkeää. Mahdollisia oireita ja löydöksiä, joiden ilmaantumisesta on tarkkailtava, ovat uupumus, veri virtsassa, vatsakipu, hengenahdistus, nielemisvaikeus, erektiohäiriöt ja merkittävät verisuonistoon kohdistuvat haittavaikutukset, mukaan lukien verisuonitukos.
    - Kerro lääkäriillesi ennen kuin lopetat FABHALTA-hoidon.
    - Jos unohdat ottaa annoksen, ota se mahdollisimman pian, vaikka seuraavaan annokseen olisi vain vähän aikaa.
    - Saat itsellesi turvakortin, joka on pidettävä aina mukana. Kerro aina sinua hoitavalle terveydenhuollon ammattilaiselle, että saat FABHALTA-hoitoa.
    - Jos huomaat haittavaikutuksia, mukaan lukien infektiot ja vakava hemolyysi, niistä on tärkeää ilmoittaa välittömästi.
    - Sinulle kerrotaan mahdollisuudesta osallistua lääkevalmisteen myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen turvallisuustutkimukseen.
  - **Potilaan turvakortti:**
    - Ilmoitus siitä, että potilas käyttää FABHALTA-valmistetta.
    - Kapselillisten bakteerien aiheuttamien vakavien infektioiden oireet ja löydökset ja kehoitus hakeutua välittömästi antibioottihoitoon, jos epäillään bakteeri-infektiota.
    - Yhteystiedot lisätietoja varten terveydenhuollon ammattilaisille.
  - **Kontrolloidun jakelun järjestelmä:**
    - Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa FABHALTA on markkinoilla, on käytössä järjestelmä, jolla hallitaan lääkkeen jakelua tavanomaisia riskienhallintamenetelmiä laajemmilla keinoilla. Seuraavan vaatimuksen on täyttyttävä, ennen kuin valmistetta annetaan potilaalle:
    - Toimitettava kirjallinen vahvistus siitä, että potilas on saanut rokotteet *N. meningitidis*- ja *S. pneumoniae* -infektioita vastaan ja/tai tosite määrätystä profylaktisesta antibiootista kansallisten ohjeiden mukaan.
  - **Vuosittainen muistutus pakollisista uusintarokotuksista:**
    - Myyntiluvan haltijan on lähetettävä FABHALTA-valmistetta määrääville lääkäreille tai valmistetta toimittavalle apteekkihenkilökunnalle vuosittainen muistutus, jotta lääkäri/apteekkihenkilökunta tarkistaa, tarvitseeko FABHALTA-hoitoa saava potilas uusintarokotuksen (tehosterokote) *N. meningitidis*- ja *S. pneumoniae* -infektioita vastaan voimassa olevien kansallisten rokotusohjeiden mukaisesti.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

FABHALTA 200 mg kovat kapselit  
iptakopaani

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää iptakopaanihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 200 mg  
iptakopaania.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kova kapseli

28 kapselia

56 kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/24/1802/001	28 kovaa kapselia
EU/1/24/1802/002	56 kovaa kapselia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

FABHALTA 200 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**VÄLIPAKKAUS, JOKA SISÄLTÄÄ 28 KOVAA KAPSELIA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

FABHALTA 200 mg kovat kapselit  
iptakopaani

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää iptakopaanihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 200 mg  
iptakopaania.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kova kapseli

14 kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/24/1802/001      28 kovaa kapselia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

FABHALTA 200 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (JOSSA BLUE BOX -MERKINNÄT)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

FABHALTA 200 mg kovat kapselit  
iptakopaani

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää iptakopaanihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 200 mg  
iptakopaania.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kova kapseli

Monipakkaus: 168 (3 x 56) kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

FABHALTA 200 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**MONIPAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUS (EI BLUE BOX -MERKINTÖJÄ)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

FABHALTA 200 mg kovat kapselit  
iptakopaani

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää iptakopaanihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 200 mg  
iptakopaania.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kova kapseli

56 kapselia  
Kuuluu monipakkaukseen. Ei myytäväksi erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

FABHALTA 200 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**



**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

FABHALTA 200 mg kapselit  
iptacopan

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Ma  
Ti  
Ke  
To  
Pe  
La  
Su

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **FABHALTA 200 mg kovat kapselit** iptakopaani (iptacopan)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä FABHALTA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat FABHALTA-valmistetta
3. Miten FABHALTA-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. FABHALTA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä FABHALTA on ja mihin sitä käytetään**

FABHALTA-valmisteen vaikuttava aine on iptakopaani, joka kuuluu komplementin estäjiksi kutsuttuun lääkeyhmään.

FABHALTA-valmistetta käytetään ainoana hoitona aikuisille, jotka sairastavat kohtausittaista yöllistä hemoglobinuriaa (PNH). PNH on sairaus, jossa immuunijärjestelmä eli elimistön luontainen puolustusjärjestelmä hyökkää punasolujen kimppuun vaurioittaen niitä. FABHALTA-valmistetta käytetään aikuispotilaille, joilla on punasolujen hajoamisesta johtuva anemia (punasolujen vähyys).

FABHALTA-valmisteen vaikuttava aine, iptakopaani, kohdistuu tekijä B -nimiseen proteiiniin, joka on osa elimistön immuunijärjestelmän ns. komplementtijärjestelmää. PNH:ta sairastavien potilaiden komplementtijärjestelmä toimii liian aktiivisesti, mistä aiheutuu punasolujen vaurioitumista ja hajoamista. Tämä voi aiheuttaa anemiasa, väsymystä, normaalien toimintojen vaikeutumista, kipua, vatsakipua, tummavirtsaisuutta, hengenahdistusta, nielemisvaikeuksia, impotenssia ja veritulppia. Iptakopaani estää tekijä B:n toimintaa ja voi näin estää komplementtijärjestelmää hyökkäämästä punasoluja vastaan. Tämän lääkkeen on osoitettu suurentavan punasolujen määrää, ja siten se voi lievittää anemian oireita.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat FABHALTA-valmistetta

### Älä käytä FABHALTA-valmistetta

- jos olet allerginen iptakopaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos et ole saanut *Neisseria meningitidis*- ja *Streptococcus pneumoniae* -rokotuksia, ellei lääkäri päättä, että kiireellinen FABHALTA-hoito on välttämätöntä.
- jos sinulla on kapselillisen bakteerin (eräs bakteerityyppi), kuten *Neisseria meningitidis*-, *Streptococcus pneumoniae*- tai tyypin B *Haemophilus influenzae* -bakteerin aiheuttama infektio ennen FABHALTA-hoidon aloitusta.

### Varoitukset ja varotoimet

#### Kapselillisten bakteerien aiheuttamat vakavat infektiot

FABHALTA voi suurentaa kapselillisten bakteerien aiheuttamien infektioiden riskiä, kuten *Neisseria meningitidis* -bakteerin (aiheuttaa meningokokkitauteja, mukaan lukien vakavaa aivokalvotulehdusta ja verenmyrkytyksiä) ja *Streptococcus pneumoniae* -bakteerin (aiheuttaa pneumokokkitauteja, kuten keuhko- ja korvatulehduksia ja verenmyrkytyksiä) aiheuttamien infektioiden riskiä.

Keskustele lääkärin kanssa ennen FABHALTA-hoidon aloitusta ja varmista, että saat *Neisseria meningitidis* ja *Streptococcus pneumoniae* -rokotukset. Voit saada rokotuksen myös tyypin B *Haemophilus influenzae* -bakteeria vastaan, jos rokote on saatavilla asuinmaassasi. Vaikka olisit saanut nämä rokotukset aiemmin, saatat silti tarvita uusintarokotukset ennen FABHALTA-hoidon aloitusta.

Nämä rokotteet on annettava vähintään kaksi viikkoa ennen FABHALTA-hoidon aloitusta. Jos tämä ei ole mahdollista, saat rokotukset mahdollisimman pian FABHALTA-hoidon aloituksen jälkeen, ja lääkäri määrää sinulle infektoriskin pienentämiseksi antibioottihoidon, joka jatkuu siihen asti, että rokotusten saamisesta on kulunut kaksi viikkoa.

On tärkeää muistaa, että vaikka rokotus pienentää vakavien infektioiden riskiä, se ei välttämättä estä kaikkia vakavia infektoita. Lääkärin on seurattava vointiasi huolellisesti infektion oireiden havaitsemiseksi.

Kerro lääkärille heti, jos havaitset mitään seuraavista vakavan infektion oireista FABHALTA-hoidon aikana:

- kuume, johon voi liittyä vilunväristyksiä
- päänsärky ja kuume
- kuume ja ihottuma
- kuume, johon liittyy rintakipu ja yskä
- kuume, johon liittyy hengenahdistus / hengityksen nopeutuminen
- kuume, johon liittyy nopea sydämensyke
- päänsärky ja pahoinvointi tai oksentelu
- päänsärky ja niskajäykkyys tai selkäjäykkyys
- sekavuus
- särky ja flunssankaltaiset oireet
- nihkeä iho
- silmien valonarkuus.

### Lapset ja nuoret

FABHALTA-valmistetta ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille. FABHALTA-valmisteen turvallisuudesta ja tehosta tässä ikäryhmässä ei ole olemassa tietoa.

## **Muut lääkevalmisteet ja FABHALTA**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, mukaan lukien lääkkeitä, joita saa ilman reseptiä. Erityisesti:

Kerro lääkärille, jos käytät tiettyjä lääkkeitä, koska ne voivat estää FABHALTA-valmistetta toimimasta kunnolla:

- tietyt lääkkeet, joita käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon – esimerkiksi rifampisiini

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä, koska FABHALTA voi estää niitä toimimasta kunnolla:

- tietyt lääkkeet, joita käytetään epilepsian hoitoon – esimerkiksi karbamatsepiini
- tietyt lääkkeet, joita käytetään hylkimisreaktion estämiseen elinsiirron jälkeen – esimerkiksi siklosporiini, sirolimuusi, takrolimuusi
- tietyt lääkkeet, joita käytetään migreenin hoitoon – esimerkiksi ergotamiini
- tietyt lääkkeet, joita käytetään kroonisen kivun hoitoon – esimerkiksi fentanyl
- tietyt lääkkeet, joita käytetään tahattomien liikkeiden ja äännähdysten hallintaan – esimerkiksi pimotsidi
- tietyt lääkkeet, joita käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon – esimerkiksi kinidiini
- tietyt lääkkeet, joita käytetään tyypin 2 diabeteksen hoitoon – esimerkiksi repaglinidi
- tietyt lääkkeet, joita käytetään hepatiitti C -infektion hoitoon – esimerkiksi dasabuviiri
- tietyt lääkkeet, joita käytetään syövän hoitoon – esimerkiksi paklitakseli

## **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Kerro lääkärille myös, jos tulet raskaaksi FABHALTA-hoidon aikana. Lääkäri keskustelee kanssasi mahdollisista riskeistä, jotka liittyvät FABHALTA-valmisteen käyttöön raskauden tai imetyksen aikana.

Lääkäri päättää FABHALTA-valmisteen käytöstä raskauden aikana huolellisen riski-hyötyarvioinnin perusteella.

Ei tiedetä, erittyykö FABHALTA-valmisteen vaikuttava aine iptakopaani ihmisillä äidinmaitoon ja vaikuttaako se imetettävään vauvaan.

Lääkäri päättää, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö FABHALTA-hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt sinulle.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tällä lääkevalmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### **3. Miten FABHALTA-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Älä ota suurempaa annosta kuin lääkäri on määrännyt.

Suositteltu annos on 200 mg (yksi kapseli) suun kautta kahdesti vuorokaudessa, kerran aamulla ja kerran illalla. Niele FABHALTA-kapselit vesilasillisen kanssa.

Kun otat FABHALTA-valmisteen joka päivä samaan aikaan, muistat lääkkeenoton paremmin.

On tärkeää, että otat FABHALTA-valmistetta lääkärin ohjeen mukaan, jotta PNH:n aiheuttaman punasolujen hajoamisen riskiä voidaan pienentää.

### **FABHALTA ruuan kanssa**

FABHALTA voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

### **Vaihtaminen muista PNH-lääkkeistä FABHALTA-valmisteseen**

Jos vaihdat jostain muusta PNH-lääkkeestä FABHALTA-valmisteseen, kysy lääkäriltä, milloin sinun on alettava ottaa FABHALTA-valmistetta.

### **Kuinka kauan FABHALTA-valmistetta käytetään**

PNH on elinikäinen sairaus, ja sinun on luultavasti käytettävä FABHALTA-valmistetta pitkän aikaa. Lääkäri seuraa vointiasi säännöllisesti varmistaakseen, että hoito vaikuttaa toivotulla tavalla.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on kysyttävää FABHALTA-hoidon kestosta.

### **Jos otat enemmän FABHALTA-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos olet vahingossa ottanut liian monta kapselia tai jos joku toinen henkilö on vahingossa ottanut lääkkettäsi, ota yhteys lääkäriin välittömästi.

### **Jos unohdat ottaa FABHALTA-valmistetta**

Jos unohdat yhden tai useampia annoksia, ota yksi FABHALTA-annos mahdollisimman pian (vaikka seuraavaan annokseen olisi vain vähän aikaa), ja ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Jos unohdat ottaa useamman kuin yhden peräkkäisen annoksen, ota yhteys lääkäriin. Lääkäri voi päättää seurata vointiasi, jotta mahdolliset merkit punasolujen hajoamisesta voidaan huomata (ks. seuraava kohta ”Jos lopetat FABHALTA-valmisteen oton”).

### **Jos lopetat FABHALTA-valmisteen oton**

FABHALTA-hoidon lopettaminen voi huonontaa vointiasi. Älä lopeta FABHALTA-valmisteen ottamista keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Jos lääkäri päättää lopettaa hoitosi tällä lääkevalmisteella, sinua seurataan huolellisesti vähintään kahden viikon ajan hoidon lopettamisen jälkeen, jotta voidaan huomata mahdolliset merkit punasolujen hajoamisesta. Lääkäri voi määrätä sinulle toista PNH-lääkettä tai aloittaa FABHALTA-hoitosi uudelleen.

Veren punasolujen hajoamisesta seuraavia oireita ja ongelmia voivat olla

- veren matala hemoglobiiniarvo (todetaan verikokeella)
- väsymys
- verivirtsaisuus
- vatsakipu
- hengenahdistus
- nielemisvaikeudet
- erektiohäiriöt (impotenssi)
- veritulpat (verisuonten tukkeutuminen).

Jos havaitset minkään näistä oireista hoidon lopettamisen jälkeen, ota yhteys lääkäriisi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

##### **Vakavat haittavaikutukset**

Yleisimmin ilmoitettu vakava haittavaikutus on virtsatieinfektio.

Jos havaitset mitään tämän pakkausselosteen kohdan 2 kappaleessa ”Kapselillisten bakteerien aiheuttamat vakavat infektiot” luetelluista vakavien infektioiden oireista, kerro asiasta lääkärille välittömästi.

##### **Muut haittavaikutukset**

**Hyvin yleiset** (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- nenä-nielutulehdukset (ylähengitystieinfektio)
- päänsärky
- ripuli.

**Yleiset** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- pitkäkestoinen yskä tai hengitystieärsytys (keuhkoputkitulehdus)
- verihiutaleiden vähyys (trombosytopenia), joka voi altistaa verenvuodoille tai mustelmanmuodostukselle (verihiutaleet osallistuvat veren hyytymiseen)
- huimaus
- vatsakipu
- pahoinvointi
- nivelkipu.

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- keuhkoinfektio, johon voi liittyä rintakipua, yskää ja kuumetta
- kutiseva ihottuma (nokkosihottuma).

##### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

#### **5. FABHALTA-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä FABHALTA sisältää

- Vaikuttava aine on iptakopaani.
- Muut aineet ovat:
  - Kapselin kuori: liivate, punainen rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172).
  - Painomuste: musta rautaoksidi (E172), ammoniakkiliuos, väkevä (E527), kaliumhydroksidi (E525), propyleeniglykoli (E1520), sellakka (E904).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Vaaleankeltainen, läpinäkymätön kova kapseli, jonka runko-osassa on merkintä ”LNP200” ja kansiosassa merkintä ”NVR” ja jonka sisällä on jauhetta, jonka väri vaihtelee valkoisesta tai melkein valkoisesta vaaleaan vaaleanpunaviolettiin. Kapselin koko on noin 21–22 mm.

FABHALTA toimitetaan PVC/PE/PVDC-läpipainopakkausissa, joissa on alumiinista valmistettu taustakalvo.

FABHALTA on saatavana

- pakkausissa, joissa on 28 tai 56 kovaa kapselia
- monipakkausissa, joissa on 3 kotelo, joista jokaisessa on 56 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova Ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenia

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Saksa

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



Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**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.  
Puh. +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf.: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Puh. +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Puh. +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Puh. +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  
Puh. +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Puh. +39 02 96 54 1

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Puh. +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.  
Puh. +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Puh. +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Puh. +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Puh. +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Puh. +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Puh. +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Puh. +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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics

Puh. +371 67 887 070

**Sverige**

Novartis Sverige AB

Puh. +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited

Puh. +44 1276 698370

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>