

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

FABHALTA 200 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 200 mg iptakopana u obliku iptakopanklorid hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula)

Blijedo žuta neprozirna tvrda kapsula veličine 0 (21,2 do 22,2 mm) s oznakom „LNP200“ na tijelu i „NVR“ na kapici, koja sadrži bijeli ili gotovo bijeli do blijedo ljubičasto-ružičasti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek FABHALTA je indiciran kao monoterapija za liječenje paroksizmalne noćne hemoglobinurije (PNH) u odraslih bolesnika koji imaju hemolitičku anemiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 200 mg dvaput na dan peroralno.

Zdravstveni radnici trebaju savjetovati bolesnike s PNH-om o važnosti pridržavanja rasporeda doziranja radi minimiziranja rizika od hemolize (vidjeti dio 4.4).

Ako propusti jednu ili više doza, bolesnika je potrebno uputiti da čim prije uzme jednu dozu (čak i ako je to neposredno prije sljedeće doze prema rasporedu) i da zatim nastavi s redovnim rasporedom doziranja. Bolesnike s nekoliko uzastopno propuštenih doza treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma hemolize.

PNH je bolest koja zahtijeva kronično liječenje. Prestanak uzimanja ovog lijeka preporučuje se samo ako je to klinički indicirano (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici koji prelaze s anti-C5 (ekulizumab, ravulizumab) ili drugih terapija za PNH na iptakopan

Da bi se smanjio potencijalni rizik od hemolize uslijed naglog prekida liječenja:

- za bolesnike koji prelaze s ekulizumaba, primjenu iptakopana treba započeti najkasnije 1 tjedan nakon posljednje doze ekulizumaba
- za bolesnike koji prelaze s ravulizumaba, primjenu iptakopana treba započeti najkasnije 6 tjedana nakon posljednje doze ravulizumaba.

Prelazak s drugih inhibitora komplementa osim ekulizumaba i ravulizumaba nije ispitivan.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od 65 i više godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] između 60 i < 90 ml/min) ili umjerenim (eGFR između 30 i < 60 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega. Trenutno nema dostupnih podataka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili onih koji su na dijalizi pa se ne mogu dati nikakve preporuke o doziranju (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Primjena iptakopana se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C). Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost iptakopana u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Ovaj lijek se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici koji trenutno nisu cijepljeni protiv bakterija *Neisseria meningitidis* i *Streptococcus pneumoniae*, osim ako je rizik odgađanja liječenja veći od rizika za razvoj infekcije uzrokovane tim inkapsuliranim bakterijama (vidjeti dio 4.4).
- Bolesnici s neizlječenom infekcijom uzrokovanom inkapsuliranim bakterijama, uključujući *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ili *Haemophilus influenzae* tip b, na početku liječenja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ozbiljne infekcije uzrokovane inkapsuliranim bakterijama

Primjena inhibitora komplementa, kao što je iptakopan, može pojedince predisponirati za ozbiljne, po život opasne ili smrtonosne infekcije uzrokovane inkapsuliranim bakterijama. Radi smanjenja rizika od infekcije, svi bolesnici moraju biti cijepljeni protiv inkapsuliranih bakterija, uključujući *Neisseria meningitidis* i *Streptococcus pneumoniae*. Preporučuje se cijepiti bolesnike protiv bakterije *Haemophilus influenzae* tip b ako je cjepivo dostupno. Zdravstveni radnici trebaju provjeriti preporuke u lokalnim smjernicama za cijepljenje.

Cjepiva se trebaju primijeniti najmanje 2 tjedna prije primjene prve doze iptakopana. Ako se liječenje mora započeti prije cijepjenja, bolesnike je potrebno cijepiti što je prije moguće i dati im antibakterijsku profilaksu do 2 tjedna nakon primjene cjepiva.

Ako je potrebno, bolesnici se mogu ponovo cijepiti u skladu s preporukama lokalnih smjernica za cijepljenje.

Cijepljenje smanjuje rizik od ozbiljne infekcije, ali ga ne otklanja. Ozbiljna infekcija može brzo postati opasna po život ili imati smrtni ishod ako se rano ne prepozna i liječi. Bolesnike je potrebno obavijestiti o ranim znakovima i simptomima ozbiljne infekcije i pratiti ih radi njihova uočavanja. Ako se posumnja na infekciju, bolesnike je potrebno odmah pregledati i liječiti. Primjena iptakopana tijekom liječenja ozbiljne infekcije može se razmotriti nakon procjene koristi i rizika (vidjeti dio 4.8).

Laboratorijsko praćenje PNH-a

Bolesnike s PNH-om koji uzimaju iptakopan potrebno je redovito pratiti radi otkrivanja znakova i simptoma hemolize, uključujući mjerenje razina laktat dehidrogenaze (LDH).

Praćenje manifestacija PNH-a nakon prestanka liječenja

Ako se mora trajno obustaviti liječenje, bolesnike je potrebno pomno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma hemolize tijekom najmanje 2 tjedna nakon posljednje doze. Ti znakovi i simptomi uključuju, između ostalih, povišene razine LDH-a uz naglo smanjenje hemoglobina ili broja PNH klonalnih stanica, umor, hemoglobinuriju, bol u abdomenu, dispneju, disfagiju, erektilnu disfunkciju ili velike štetne krvožilne događaje (engl. *major adverse vascular events*, MAVE) uključujući vensku ili arterijsku trombozu. Ako je nužan prestanak liječenja, potrebno je razmotriti neku drugu terapiju.

U slučaju pojave hemolize nakon prestanka uzimanja iptakopana, potrebno je razmotriti ponovno uvođenje lijeka.

Istodobna primjena s drugim lijekovima

Istodobna primjena iptakopana s jakim induktorima CYP2C8, UGT1A1, P-gp-a, BCRP-a i OATP1B1/3 nije klinički ispitivana; stoga se istodobna primjena ne preporučuje zbog potencijalne smanjene djelotvornosti iptakopana (vidjeti dio 4.5). Ako se ne može utvrditi zamjensko liječenje za istodobno primijenjeni lijek, bolesnike je potrebno pratiti zbog potencijalnih znakova i simptoma hemolize.

Edukacijski materijali

Svi liječnici koji namjeravaju propisivati lijek FABHALTA, moraju dobiti edukacijski materijal za liječnike i biti upoznati s njegovim sadržajem. Liječnici moraju objasniti bolesnicima koristi i rizike terapije lijekom FABHALTA i razgovarati s njima o tome te im dati informacijski paket za bolesnika. Bolesnika je potrebno uputiti da odmah potraži hitnu medicinsku pomoć ako primijeti bilo koji znak ili simptom ozbiljne infekcije ili ozbiljne hemolize nakon prestanka uzimanja lijeka.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Utjecaj drugih lijekova na iptakopan

Jaki induktori CYP2C8, UGT1A1, P-gp-a, BCRP-a i OATP1B1/3

Iako istodobna primjena iptakopana s jakim induktorima CYP2C8, UGT1A1, P-gp-a, BCRP-a i OATP1B1/3, kao što je rifampicin, nije klinički ispitivana, istodobna primjena s iptakopanom se ne preporučuje zbog potencijalne smanjene djelotvornosti iptakopana (vidjeti dio 4.4).

Utjecaj iptakopana na druge lijekove

Supstrati CYP3A4

In vitro podaci su pokazali da iptakopan ima potencijal za indukciju CYP3A4 i može smanjiti izloženost osjetljivih supstrata CYP3A4. Istodobna primjena iptakopana i osjetljivih supstrata CYP3A4 nije klinički ispitivana. Potreban je oprez ako je potrebna istodobna primjena iptakopana s osjetljivim supstratima CYP3A4, osobito s onima s uskim terapijskim indeksom (npr. karbamazepin, ciklosporin, ergotamin, fentanil, pimizid, kinidin, sirolimus, takrolimus).

Supstrati CYP2C8

In vitro podaci su pokazali da iptakopan ima potencijal za vremenski ovisnu inhibiciju CYP2C8 i može povećati izloženost osjetljivih supstrata CYP2C8 kao što su repaglinid, dasabuvir ili paklitaksel. Istodobna primjena iptakopana i osjetljivih supstrata CYP2C8 nije klinički ispitivana. Potreban je oprez ako je potrebna istodobna primjena iptakopana s osjetljivim supstratima CYP2C8.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni iptakopana u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju kod izloženosti između 2 i 8 puta većoj od izloženosti u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD) (vidjeti dio 5.3).

PNH u trudnoći je povezan sa štetnim ishodima za majku, uključujući pogoršanje citopenija, trombotske događaje, infekcije, krvarenje, spontane pobačaje i povećanu smrtnost majki, kao i sa štetnim ishodima za plod, uključujući fetalnu smrt i prijevremeni porod.

Primjena iptakopana u trudnica ili žena koje planiraju zatrudnjeti može se razmotriti samo nakon pažljive ocjene rizika i koristi, ako je potrebno.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se iptakopan u majčino mlijeko. Nema podataka o učincima iptakopana na dojeno novorođenče/dojenče ili na proizvodnju mlijeka.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom FABHALTA uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učinku iptakopana na plodnost u ljudi. Dostupni neklinički podaci ne ukazuju na učinak liječenja iptakopanom na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

FABHALTA ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su infekcija gornjih dišnih puteva (18,9 %), glavobolja (18,3 %) i proljev (11,0 %). Najčešće prijavljena ozbiljna nuspojava bila je infekcija mokraćnog sustava (1,2 %).

Tablični popis nuspojava

U tablici 1 prikazane su nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima s iptakopanom u bolesnika s PNH-om. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, na temelju sljedeće konvencije: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) ili vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1 Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava Nuspojava	Kategorija učestalosti
Infekcije i infestacije	
Infekcija gornjih dišnih puteva ¹	Vrlo često
Infekcija mokraćnog sustava ²	Često
Bronhitis ³	Često
Bakterijska pneumonija	Manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Smanjen broj trombocita	Često
Poremećaji živčanog sustava	
Glavobolja ⁴	Vrlo često
Omaglica	Često
Poremećaji probavnog sustava	
Proljev	Vrlo često
Bol u abdomenu ⁵	Često
Mučnina	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Urtikarija	Manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Artralgijska	Često
¹ Infekcija gornjih dišnih puteva uključuje preporučene pojmove: influenza, nazofaringitis, faringitis, rinitis, sinusitis i infekcija gornjih dišnih puteva. ² Infekcija mokraćnog sustava uključuje preporučene pojmove: infekcija mokraćnog sustava i cistitis uzrokovan bakterijom <i>Escherichia coli</i> . ³ Bronhitis uključuje preporučene pojmove: bronhitis, bronhitis uzrokovan bakterijom <i>Haemophilus influenzae</i> i bakterijski bronhitis. ⁴ Glavobolja uključuje preporučene pojmove: glavobolja i nelagoda u glavi. ⁵ Bol u abdomenu uključuje preporučene pojmove: bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, osjetljivost abdomena i nelagoda u abdomenu.	

Opis odabranih nuspojava

Smanjen broj trombocita

Događaji smanjenja broja trombocita zabilježeni su u 12/164 (7 %) bolesnika s PNH-om. Petero od njih imalo je blage događaje, 5 bolesnika imalo je umjerene, a 2 su imala teške događaje. Bolesnici s teškim događajima imali su istodobno antitrombocitna protutijela ili idiopatsku aplaziju koštane srži s postojećom trombocitopenijom. Događaji su počeli unutar prva 2 mjeseca liječenja iptakopanom u 7/12 bolesnika te nakon dulje izloženosti (111 do 951 dana) u 5/12 bolesnika. Na datum prestanka prikupljanja podataka, 7 (58 %) bolesnika se oporavilo ili su se događaji povlačili, a liječenje iptakopanom nastavilo se do kraja za sve bolesnike.

Infekcije

U kliničkim ispitivanjima PNH-a, 1/164 (0,6 %) bolesnik s PNH-om prijavio je ozbiljnu bakterijsku pneumoniju za vrijeme primanja terapije iptakopanom; bolesnik je bio cijepljen protiv bakterija *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* tip b te se oporavio nakon liječenja antibioticima nastavljajući liječenje iptakopanom.

Povišenja kolesterola u krvi i krvnog tlaka

U bolesnika liječenih iptakopanom u dozi od 200 mg dvaput na dan u kliničkim ispitivanjima PNH-a, srednja vrijednost povećanja ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola od početne vrijednosti opaženih nakon 6 mjeseci bila je oko 0,7 mmol/l. Srednje vrijednosti tih parametara ostale su unutar normalnih raspona. Opažena su povišenja krvnog tlaka, osobito dijastoličkog krvnog tlaka (DKT) (srednja vrijednost povišenja bila je 4,7 mmHg nakon 6 mjeseci). Srednja vrijednost DKT-a nije premašivala 80 mmHg. Povišenja ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i DKT-a bila su u korelaciji s povišenjima hemoglobina (poboljšanjem anemije) u bolesnika s PNH-om (vidjeti dio 5.1).

Smanjena srčana frekvencija

U bolesnika liječenih iptakopanom u dozi od 200 mg dvaput na dan u kliničkim ispitivanjima PNH-a, srednja vrijednost smanjenja srčane frekvencije od približno 5 otkucaja u minuti opažena je u 6. mjesecu (srednja vrijednost od 68 otkucaja u minuti).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja nekoliko bolesnika je uzimalo do 800 mg iptakopana na dan i dobro to podnosilo. U zdravih dobrovoljaca najviša doza bila je 1200 mg primijenjena kao jednokratna doza i dobro se podnosila.

U slučaju sumnje na predoziranje potrebno je uvesti opće potporne mjere i simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, inhibitori komplementa, ATK oznaka: L04AJ08

Mehanizam djelovanja

Iptakopan je inhibitor početnog dijela kaskade komplementa, koji je usmjeren na faktor B (FB) kako bi selektivno inhibirao alternativni put aktivacije komplementa. Inhibicijom faktora B u alternativnom putu kaskade komplementa sprječava aktivaciju C3 konvertaze i naknadno stvaranje C5 konvertaze, čime kontrolira i ekstravaskularnu hemolizu posredovanu komponentom C3 komplementa i intravaskularnu hemolizu posredovanu terminalnim komponentama komplementa.

Farmakodinamički učinci

Inhibicija alternativnog puta aktivacije komplementa, mjerena primjenom *ex vivo* testa alternativnog puta, razinama Bb (fragmenta b faktora B) i razinama C5b-9 (kompleksa terminalnih komponenti komplementa) u plazmi, nastupila je ≤ 2 sata nakon primjene jednokratne doze iptakopana u zdravih dobrovoljaca.

Usporediv učinak iptakopana bio je opažen u bolesnika s PNH-om koji su prethodno bili izloženi anti-C5 lijekovima i u prethodno neliječenih bolesnika.

U prethodno neliječenih bolesnika s PNH-om, iptakopan uzet u dozi od 200 mg dvaput na dan smanjio je LDH za > 60 % u usporedbi s početnom vrijednošću nakon 12 tjedana, a učinak se održao do kraja ispitivanja.

Elektrofiziologija srca

U kliničkom ispitivanju QTc intervala u zdravih dobrovoljaca, jednokratne supratherapijske doze iptakopana do 1200 mg (kod kojih je izloženost iptakopanu bila 4 puta veća od izloženosti pri dozi od 200 mg dvaput na dan) nisu pokazale nikakav učinak na repolarizaciju srca ili QT interval.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost primjene iptakopana u odraslih bolesnika s PNH-om ocijenjene su u dva multicentrična, otvorena, 24-tjedna ispitivanja faze III: u ispitivanju kontroliranom aktivnim komparatorom (APPLY-PNH) i u ispitivanju s jednom skupinom (APPOINT-PNH).

APPLY-PNH: ispitivanje u bolesnika s PNH-om koji su prethodno primali anti-C5 terapiju

U ispitivanje APPLY-PNH uključeni su odrasli bolesnici s PNH-om (broj eritrocitnih klonalnih stanica [engl. *red blood cells clone*, RBC clone] $\geq 10\%$) i rezidualnom anemijom (razina hemoglobina < 10 g/dl) usprkos prethodnom liječenju stabilnim režimom anti-C5 terapije (ekulizumab ili ravulizumab) tijekom najmanje 6 mjeseci prije randomizacije.

Bolesnici (N = 97) su bili randomizirani u omjeru 8 : 5 kako bi primali iptakopan 200 mg peoralno dvaput na dan (N = 62) ili nastavili anti-C5 terapiju (ekulizumab N = 23; ili ravulizumab N = 12) tijekom cijelog trajanja 24-tjednog randomiziranog kontroliranog razdoblja (engl. *randomised controlled period*, RCP). Randomizacija je bila stratificirana na temelju prethodne anti-C5 terapije i prethodnih transfuzija unutar zadnjih 6 mjeseci.

Demografske karakteristike i početne karakteristike bolesti bile su općenito dobro uravnotežene između liječenih skupina. Srednja vrijednost (standardna devijacija [SD]) dobi na početku ispitivanja bila je 51,7 (16,9) godina (raspon 22 – 84 godine) i 49,8 (16,7) godina (raspon 20 – 82 godine) u skupini liječenoj iptakopanom odnosno skupini na anti-C5 terapiji, a u obje skupine 69 % bolesnika bile su žene. Srednja vrijednost (SD) razine hemoglobina bila je 8,9 (0,7) g/dl i 8,9 (0,9) g/dl u skupini liječenoj iptakopanom odnosno skupini na anti-C5 terapiji. Pedeset sedam posto (skupina liječena iptakopanom) i 60 % (skupina na anti-C5 terapiji) bolesnika primilo je najmanje jednu transfuziju tijekom 6 mjeseci prije randomizacije. U tih bolesnika srednja vrijednost (SD) broja transfuzija bila je 3,1 (2,6) u skupini liječenoj iptakopanom i 4,0 (4,3) u skupini na anti-C5 terapiji. Srednja vrijednost (SD) razine LDH-a bila je 269,1 (70,1) U/l u skupini liječenoj iptakopanom i 272,7 (84,8) U/l u skupini na anti-C5 terapiji. Srednja vrijednost (SD) apsolutnog broja retikulocita (ABR) bila je 193,2 (83,6) $\times 10^9/l$ u skupini liječenoj iptakopanom i 190,6 (80,9) $\times 10^9/l$ u skupini na anti-C5 terapiji. Srednja vrijednost (SD) ukupnog broja PNH eritrocitnih klonalnih stanica (tip II + III) bila je 64,6 % (27,5 %) u skupini liječenoj iptakopanom i 57,4 % (29,7 %) u skupini na anti-C5 terapiji.

Tijekom RCP-a, 1 bolesnica u skupini liječenoj iptakopanom je prekinula liječenje zbog trudnoće; nijedan bolesnik u skupini na anti-C5 terapiji nije prekinuo liječenje.

Djelotvornost se temeljila na dvije mjere primarnog ishoda da bi se dokazala superiornost iptakopana u odnosu na anti-C5 terapiju u postizanju hematološkog odgovora nakon 24 tjedna liječenja, bez potrebe za primjenom transfuzije, procjenjivanjem udjela bolesnika koji pokazuju: 1) održano povećanje razine hemoglobina za ≥ 2 g/dl u odnosu na početnu vrijednost (poboljšanje hemoglobina) i/ili 2) održane razine hemoglobina ≥ 12 g/dl.

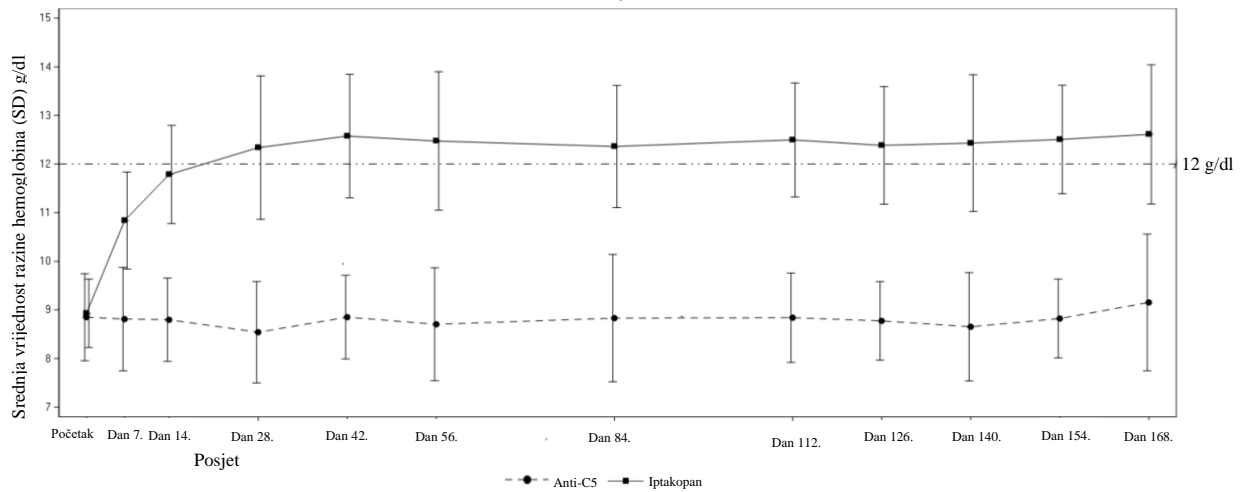
Iptakopan je pokazao superiornost u odnosu na anti-C5 terapiju za dvije mjere primarnog ishoda, kao i za nekoliko mjera sekundarnog ishoda uključujući izbjegavanje transfuzije, promjenu razine hemoglobina u odnosu na početnu vrijednost, promjenu rezultata na ljestvici FACIT-umor (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) u odnosu na početni rezultat, promjenu apsolutnog broja retikulocita u odnosu na početnu vrijednost i anualiziranu stopu kliničke probojne hemolize (vidjeti tablicu 2).

Učinak liječenja iptakopanom na hemoglobin bio je opažen već od 7. dana i održao se tijekom ispitivanja (vidjeti sliku 1).

Tablica 2 Rezultati djelotvornosti za 24-tjedno randomizirano razdoblje liječenja u ispitivanju APPLY-PNH

Mjere ishoda	Iptakopan (N = 62)	Anti-C5 (N = 35)	Razlika (95 % CI) p-vrijednost
Mjere primarnog ishoda			
Broj bolesnika koji su postigli poboljšanje hemoglobina (održano povećanje razine hemoglobina za ≥ 2 g/dl u odnosu na početnu vrijednost ^a u odsutnosti transfuzija) Stopa odgovora ^c (%)	51/60 ^b 82,3	0/35 ^b 2,0	80,2 (71,2; 87,6) < 0,0001
Broj bolesnika koji su postigli održanu razinu hemoglobina ≥ 12 g/dl ^a u odsutnosti transfuzija Stopa odgovora ^c (%)	42/60 ^b 68,8	0/35 ^b 1,8	67,0 (56,4; 76,9) < 0,0001
Mjere sekundarnog ishoda			
Broj bolesnika koji su izbjegli transfuziju ^{d,e} Stopa izbjegavanja transfuzije ^c (%)	59/62 ^b 94,8	14/35 ^b 25,9	68,9 (51,4; 83,9) < 0,0001
Promjena razine hemoglobina od početne vrijednosti (g/dl) (prilagođena srednja vrijednost ^f)	3,60	-0,06	3,66 (3,20; 4,12) < 0,0001
Promjena rezultata na ljestvici FACIT-Umor u odnosu na početni (prilagođena srednja vrijednost ^g)	8,59	0,31	8,29 (5,28; 11,29) < 0,0001
Klinička probojna hemoliza ^{h,i} , % (n/N) Anualizirana stopa kliničke probojne hemolize	3,2 (2/62) 0,07	17,1 (6/35) 0,67	RR = 0,10 (0,02; 0,61) 0,01
Promjena apsolutnog broja retikulocita u odnosu na početnu vrijednost ($10^9/l$) (prilagođena srednja vrijednost ^g)	-115,8	0,3	- 116,2 (-132,0; -100,3) < 0,0001
Omjer LDH u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena geometrijska srednja vrijednost ^g)	0,96	0,98	Omjer = 0,99 (0,89; 1,10) 0,84
MAVE ^h % (n/N) Anualizirana stopa MAVE-a ^h	1,6 (1/62) 0,03	0 0	0,03 (-0,03; 0,10) 0,32
RR: (engl. <i>rate ratio</i>) omjer stopa; LDH: laktat dehidrogenaza; MAVE: veliki štetni krvožilni događaj a,d,h Procijenjeno između 126. i 168. dana ^(a) , 14. i 168. dana ^(d) , 1. i 168. dana ^(h) .			
b Na temelju opaženih podataka među ocjenjivim bolesnicima. (U 2 bolesnika s djelomično nedostajućim središnjim podacima o hemoglobinu između 126. i 168. dana, hematološki odgovor nije se mogao nedvosmisleno utvrditi. Hematološki odgovor izveden je primjenom metode višestruke imputacije. Ti bolesnici nisu prekinuli liječenje.)			
c Stopa odgovora odražava procijenjeni udio prema modelu.			
e Izbjegavanje transfuzije definirano je kao odsutnost primjene transfuzija koncentrata eritrocita između 14. i 168. dana ili ispunjavanje kriterija za transfuziju između 14. i 168. dana.			
f,g Prilagođena srednja vrijednost procijenjena između 126. i 168. dana, vrijednosti unutar 30 dana nakon infuzije bile su isključene ^(f) iz analize /uključene ^(g) u analizu.			
i Klinička probojna hemoliza definirana je kao ispunjavanje kliničkih kriterija (ili smanjenje razine hemoglobina za ≥ 2 g/dl u usporedbi sa zadnjom pretragom ili unutar 15 dana, ili znakovi ili simptomi makroskopski vidljive hemoglobinurije, bolne krize, disfagija ili bilo koji drugi značajni klinički znakovi i simptomi povezani s PNH-om) i laboratorijski kriteriji (LDH > 1,5 x GGN (gornja granica normale) i povećan u usporedbi sa zadnje 2 pretrage).			

Slika 1 Srednja vrijednost razine hemoglobina* (g/dl) tijekom 24-tjednog randomiziranog razdoblja liječenja u ispitivanju APPLY-PNH



*Napomena: Slika uključuje sve podatke o hemoglobinu prikupljene u ispitivanju, uključujući vrijednosti unutar 30 dana nakon transfuzije eritrocita.

APPOINT-PNH: ispitivanje u bolesnika koji prethodno nisu primali inhibitor komplementa

APPOINT-PNH bilo je ispitivanje s jednom skupinom provedeno u 40 odraslih bolesnika s PNH-om (broj eritrocitnih klonalnih stanica $\geq 10\%$) koji su imali razinu hemoglobina < 10 g/dl i LDH $> 1,5 \times$ GGN te prethodno nisu bili liječeni inhibitorom komplementa. Svih 40 bolesnika primalo je iptakopan 200 mg dvaput na dan peroralno tijekom 24-tjednog razdoblja otvorenog osnovnog liječenja.

Srednja vrijednost (SD) dobi bolesnika na početku ispitivanja bila je 42,1 (15,9) godinu (raspon 18 – 81 godinu), a 43 % su bile žene. Srednja vrijednost (SD) razine hemoglobina bila je 8,2 (1,1) g/dl. Sedamdeset posto bolesnika primilo je najmanje jednu transfuziju tijekom 6 mjeseci prije liječenja. U tih bolesnika srednja vrijednost (SD) broja transfuzija bila je 3,1 (2,1). Srednja vrijednost (SD) razine LDH-a bila je 1698,8 (683,3) U/l, a srednja vrijednost (SD) apsolutnog broja retikulocita bila je $154,3 (63,7) \times 10^9/l$. Srednja vrijednost (SD) ukupnog broja PNH eritrocitnih klonalnih stanica (tip II + III) bila je 42,7 % (21,2 %). Nijedan bolesnik nije prekinuo razdoblje osnovnog liječenja u ispitivanju.

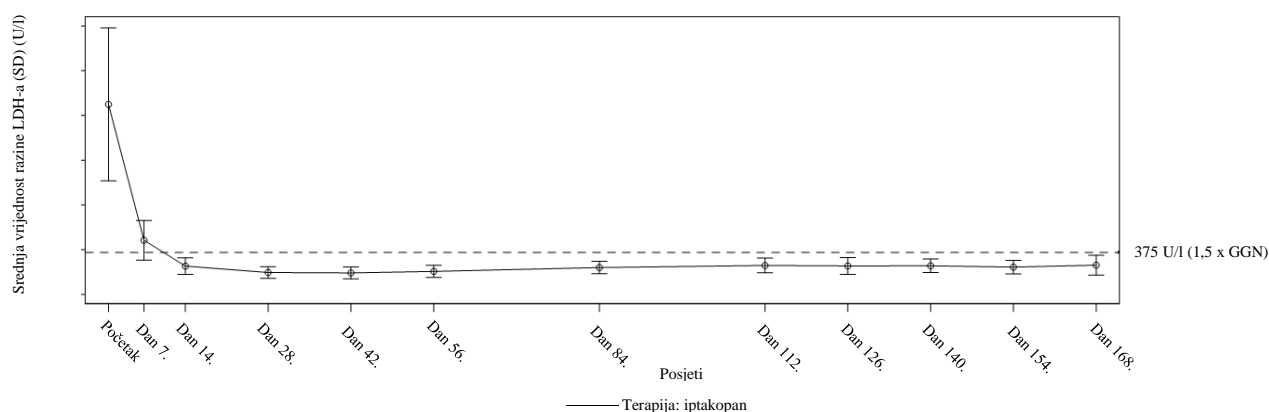
Djelotvornost se temeljila na mjeri primarnog ishoda kojom se procjenjivao učinak liječenja iptakopanom na udio bolesnika koji su postigli poboljšanje hemoglobina (održano povećanje razine hemoglobina za ≥ 2 g/dl u odnosu na početnu vrijednost, bez potrebe za primjenom transfuzije eritrocita, nakon 24 tjedna).

Vidjeti tablicu 3 za detaljne rezultate djelotvornosti i sliku 2 za srednju vrijednost promjene razine LDH-a tijekom 24-tjednog razdoblja osnovnog liječenja.

Tablica 3 Rezultati djelotvornosti za 24-tjedno razdoblje osnovnog liječenja u ispitivanju APPOINT-PNH

Mjere ishoda	Iptakopan (N = 40) 95 % CI
Mjera primarnog ishoda	
Broj bolesnika koji su postigli poboljšanje hemoglobina (održano povećanje razine hemoglobina za ≥ 2 g/dl u odnosu na početnu vrijednost ^a u odsutnosti transfuzija) Stopa odgovora ^c (%)	31/33 ^b 92,2 (82,5; 100,0) ^d
Mjere sekundarnog ishoda	
Broj bolesnika koji su postigli održanu razinu hemoglobina ≥ 12 g/dl ^a u odsutnosti transfuzija Stopa odgovora ^c (%)	19/33 ^b 62,8 (47,5; 77,5)
Broj bolesnika koji su izbjegli transfuziju ^{e,f} Stopa izbjegavanja transfuzije ^c (%)	40/40 ^b 97,6 (92,5; 100,0)
Promjena razine hemoglobina u odnosu na početnu vrijednost (g/dl) (prilagođena srednja vrijednost ^g)	+4,3 (3,9; 4,7)
Klinička probojna hemoliza ^{i,j} , % (n/N) Anualizirana stopa kliničke probojne hemolize	0/40 0,0 (0,0; 0,2)
Promjena apsolutnog broja retikulocita u odnosu na početnu vrijednost ($10^9/l$) (prilagođena srednja vrijednost ^h)	-82,5 (-89,3; -75,6)
Postotna promjena razine LDH-a u odnosu na početnu vrijednost (prilagođena srednja vrijednost ^h)	-83,6 (-84,9; -82,1)
Postotak bolesnika s MAVE ^j	0,0
<p>^{a,e,j} Procijenjeno između 126. i 168. dana^(a), 14. i 168. dana^(e), 1. i 168. dana^(h).</p> <p>^b Na temelju opaženih podataka među ocjenjivim bolesnicima. (U 7 bolesnika s djelomično nedostajućim središnjim podacima o hemoglobinu između 126. i 168. dana, hematološki odgovor nije se mogao nedvosmisleno utvrditi. Hematološki odgovor izveden je primjenom metode višestruke imputacije. Ti bolesnici nisu prekinuli liječenje.)</p> <p>^c Stopa odgovora odražava model procijenjenog udjela.</p> <p>^d Prag za dokazivanje koristi bio je 15 %, što predstavlja stopu koja bi se očekivala na anti-C5 terapiji.</p> <p>^f Izbjegavanje transfuzije definirano je kao odsutnost primjene transfuzija koncentrata eritrocita između 14. i 168. dana ili ispunjavanje kriterija za transfuziju između 14. i 168. dana</p> <p>^{g,h} Prilagođena srednja vrijednost procijenjena između 126. i 168. dana, vrijednosti unutar 30 dana nakon infuzije bile su isključene^(g) iz analize/uključene^(h) u analizu.</p> <p>ⁱ Klinička probojna hemoliza definirana je kao ispunjavanje kliničkih kriterija (ili smanjenje razine hemoglobina za ≥ 2 g/dl u usporedbi sa zadnjom pretragom ili unutar 15 dana, ili znakovi ili simptomi makroskopski vidljive hemoglobinurije, bolne krize, disfagija ili bilo koji drugi značajni klinički znakovi i simptomi povezani s PNH-om) i laboratorijski kriteriji (LDH $> 1,5$ x GGN i povećan u usporedbi sa zadnje 2 pretrage).</p>	

Slika 2 Srednja vrijednost razine LDH-a (U/l) tijekom 24-tjednog razdoblja osnovnog liječenja u ispitivanju APPOINT-PNH



Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka FABHALTA u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju PNH-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, iptakopan je dosegao vršne koncentracije u plazmi približno 2 sata nakon primjene doze. Pri preporučenom režimu doziranja od 200 mg dvaput na dan, stanje dinamičke ravnoteže postignuto je za približno 5 dana uz manje nakupljanje (od 1,4 puta). U zdravih dobrovoljaca, koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže $C_{max,ss}$ (geometrijska sredina (% CV)) je iznosila 4020 ng/ml (23,8 %), a $AUC_{tau,ss}$ je iznosila 25 400 ng*h/ml (15,2 %). Interindividualna i intraindividualna varijabilnost u farmakokinetici iptakopana niska je do umjerena.

Rezultati iz ispitivanja utjecaja hrane s visokokaloričnim obrokom s visokim udjelom masti u zdravih dobrovoljaca ukazali su na to da hrana ne utječe na C_{max} i površinu ispod krivulje (AUC) iptakopana. Stoga se iptakopan može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Iptakopan je pokazao o koncentraciji ovisno vezanje za proteine plazme uslijed vezanja za ciljani faktor B u sistemskoj cirkulaciji. Iptakopan je *in vitro* bio 75 do 93 % vezan za proteine pri klinički značajnim koncentracijama u plazmi. Nakon primjene iptakopana 200 mg dvaput na dan, geometrijska sredina prividnog volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je oko 265 litara.

Biotransformacija

Metabolizam je glavni put eliminacije iptakopana, pri čemu se oko 50 % doze metabolizira oksidativnim putevima. Metabolizam iptakopana uključuje N-dealkilaciju, O-deetilaciju, oksidaciju i dehidrogenaciju, koje uglavnom pokreće CYP2C8 uz mali doprinos CYP2D6. Izravna glukuronidacija (putem UGT1A1, UGT1A3 i UGT1A8) manje je važan put. U plazmi je iptakopan bio glavna komponenta i činio 83 % $AUC_{0-48 h}$. Dva acil glukuronida bila su jedini metaboliti otkriveni u plazmi i bili su manje važni, čineći 8 % odnosno 5 % $AUC_{0-48 h}$. Metaboliti iptakopana ne smatraju se farmakološki aktivnima.

Eliminacija

U ispitivanju provedenom u zdravih dobrovoljaca, nakon jednokratne peroralne doze [¹⁴C]-iptakopana od 100 mg, srednja vrijednost ukupnog izlučivanja radioaktivnosti (iptakopana i metabolita) iznosila je 71,5 % u fecesu i 24,8 % u urinu. Konkretno, 17,9 % doze izlučeno je kao nepromijenjeni iptakopan u urinu i 16,8 % u fecesu. Pravidni klirens (CL/F) nakon primjene iptakopana u dozi od 200 mg dvaput na dan u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 7960 ml/min. Poluvijek ($t_{1/2}$) iptakopana u stanju dinamičke ravnoteže iznosi oko 25 sati nakon primjene iptakopana u dozi od 200 mg dvaput na dan.

Linearnost/nelinearnost

Pri dozama između 25 mg i 100 mg dvaput na dan, farmakokinetika iptakopana bila je općenito manje nego proporcionalna dozi. Međutim, peroralne doze od 100 mg i 200 mg bile su približno proporcionalne dozi. Nelinearnost se prvenstveno pripisivala vezanju iptakopana do zasićenja za njegov ciljani protein faktor B u plazmi.

Interakcije s lijekovima

Posebno ispitivanje interakcija u kojem se iptakopan primjenjivao istodobno s drugim lijekovima provedeno je u zdravih dobrovoljaca i nije pokazalo nikakve klinički značajne interakcije.

Iptakopan kao supstrat

Inhibitori CYP2C8

Kada se iptakopan primjenjivao istodobno s klopidogrelom (umjerenim inhibitorom CYP2C8), C_{max} iptakopana povećao se za 5 %, a površina ispod krivulje (AUC) za 36 %.

Inhibitori OATP1B1/OATP1B3

Kada se iptakopan primjenjivao istodobno s ciklosporinom (snažnim inhibitorom OATP 1B1/1B3 i inhibitorom P-gp-a i BCRP-a), C_{max} iptakopana povećao se za 41 %, a AUC za 50 %.

Iptakopan kao inhibitor

Supstrati P-gp-a

U prisutnosti iptakopana, C_{max} digoksina (supstrata P-gp-a) povećao se za 8 %, dok je njegov AUC ostao nepromijenjen.

Supstrati OATP

U prisutnosti iptakopana, C_{max} i AUC rosuvastatina (supstrata OATP) ostali su nepromijenjeni.

Posebne populacije

Analiza populacijske farmakokinetike provedena je na podacima dobivenima od 234 bolesnika. Dob (18 do 84 godine), tjelesna težina, eGFR, rasa i spol nisu značajno utjecali na farmakokinetiku iptakopana. Ispitivanja koja su uključivala ispitanike azijskog podrijetla pokazala su da je farmakokinetika iptakopana bila slična farmakokinetici u ispitanika bijele rase.

Oštećenje funkcije bubrega

Utjecaj oštećenja funkcije bubrega na klirens iptakopana procjenjivao se s pomoću analize populacijske farmakokinetike. Nije bilo klinički značajnih razlika u klirensu iptakopana između bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom i bolesnika s blagim (eGFR između 60 i 90 ml/min) ili umjerenim (eGFR između 30 i 60 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega te nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2). Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili na dijalizi nisu bili ispitivani.

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju ispitivanja u ispitanika s blagim (Child-Pugh stadij A, n = 8), umjerenim (Child-Pugh stadij B, n = 8) ili teškim (Child-Pugh stadij C, n = 6) oštećenjem funkcije jetre, opažen je zanemariv utjecaj na ukupnu sistemska izloženost iptakopana u usporedbi s ispitanicima s normalnom jetrenom funkcijom. C_{max} nevezanog iptakopana povećao se 1,4, 1,7 i 2,1 puta, a AUC_{inf} nevezanog iptakopana povećao se 1,5, 1,6 i 3,7 puta u ispitanika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima plodnosti životinja uz peroralne doze, iptakopan nije utjecao na plodnost mužjaka štakora do najviše ispitivane doze (750 mg/kg/dan), koja je 6 puta veća od maksimalne preporučene doze za ljude (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD) na temelju izloženosti lijeku (AUC). Opaženi su reverzibilni učinci na reproduktivni sustav mužjaka (tubularna degeneracija testisa i hipospermatogeneza) u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza nakon peroralne primjene u štakora i pasa pri dozama koje su bile > 3 puta veće od MRHD-a na temelju AUC-a, bez vidljivog utjecaja na broj, morfologiju ili motilitet spermija ili na plodnost.

U ispitivanju plodnosti ženki i ranog embrionalnog razvoja provedenom u štakora, nalazi povezani s iptakopanom bili su ograničeni na povećane gubitke ploda prije i nakon implantacije i posljedično smanjeni broj živih embrija samo uz najvišu dozu od 1000 mg/kg/dan peroralno, koja je ~5 puta veća od MRHD-a na temelju ukupnog AUC-a. Doza od 300 mg/kg/dan je doza bez opaženog štetnog učinka (engl. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) koja je ~2 puta veća od MRHD-a na temelju AUC-a.

Ispitivanja reprodukcije u životinja na štakorima i kunićima pokazala su da peroralna primjena iptakopana tijekom organogeneze nije inducirala embriotoksičnost ili fetalnu toksičnost do primjene najviših doza, koje su 5 puta (za štakore) i 8 puta (za kuniće) veće od MRHD-a od 200 mg dvaput na dan na temelju AUC-a.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora, uz iptakopan peroralno primijenjen ženkama tijekom gestacije, okota i laktacije (od 6. dana gestacije do 21. dana laktacije), nije bilo štetnih učinaka na gravidne ženke ili mladunčad do najviše ispitivane doze od 1000 mg/kg/dan (za koju se procjenjuje da je 5 puta veća od MRHD-a na temelju AUC-a).

Toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanju kronične toksičnosti, jedan mužjak psa pri najvišoj dozi (s granicom izloženosti koja iznosi skoro 20 puta vrijednosti izloženosti u ljudi pri primjeni kliničke doze) eutanaziran je 103 dana nakon završetka primjene iptakopana zbog ireverzibilne neregnerativne teške anemije povezane s fibrozom koštane srži. Tijekom faze liječenja uočeni su hematološki nalazi koji su upućivali na upalu i diseritropoezu. Nije utvrđen mehanizam za opažene nalaze i ne može se isključiti povezanost s liječenjem.

Mutagenost i kancerogenost

Iptakopan nije bio genotoksičan ili mutagen u bateriji *in vitro* i *in vivo* testova.

U ispitivanjima kancerogenosti provedenim uz iptakopan peroralno primijenjen u miševa i štakora nije utvrđen nikakav kancerogeni potencijal. Najviše ispitivane doze iptakopana u miševa (1000 mg/kg/dan) i štakora (750 mg/kg/dan) bile su otprilike 4 puta odnosno 12 puta veće od MRHD-a na temelju AUC-a.

Fototoksičnost

In vitro i *in vivo* ispitivanja fototoksičnosti bila su nepouzdana. U *in vivo* ispitivanju fototoksičnosti s iptakopanom pri dozama između 100 i 1000 mg/kg (koje su 38 puta veće od ukupnog C_{max} u ljudi pri MRHD), neki miševi su neovisno o dozi pokazali prolazni minimalni eritem, kraste i suhoću te blago povećanje prosječne težine uha nakon zračenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Ovojnica kapsule

želatina

željezov oksid, crveni (E172)

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, žuti (E172)

Tinta za označavanje

željezov oksid, crni (E172)

amonijak, koncentrirana otopina (E527)

kalijev hidroksid (E525)

propilenglikol (E1520)

šelak (E904)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

FABHALTA se isporučuje u PVC/PE/PVDC blisterima s pokrovom od aluminijske folije.

Pakiranja sadrže 28 ili 56 tvrdih kapsula.

Višestruka pakiranja sadrže 168 (3 pakiranja od 56) tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1802/001-003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjenje u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja lijeka FABHALTA u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora s nadležnim nacionalnim tijelom usuglasiti sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući medije priopćavanja, plan distribucije i sve druge aspekte programa.

Edukacijski program ima za cilj pružiti zdravstvenim radnicima i bolesnicima/njegovateljima edukacijske informacije o sljedećim sigurnosnim pitanjima od interesa:

- infekcije uzrokovane inkapsuliranim bakterijama
- ozbiljna hemoliza nakon prestanka uzimanja iptakopana

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj je lijek FABHALTA stavljen na tržište, svi zdravstveni radnici koji namjeravaju propisivati lijek i bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će primjenjivati lijek FABHALTA imaju pristup / dobiti sljedeći edukacijski paket:

- edukacijski materijal za liječnika
- informacijski paket za bolesnika

Edukacijski materijal za liječnika:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za zdravstvene radnike

- **Vodič za zdravstvene radnike mora sadržavati sljedeće ključne poruke:**
 - FABHALTA može povećati rizik od ozbiljnih infekcija inkapsuliranim bakterijama, uključujući *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*.
 - Potrebno je osigurati da su bolesnici cijepljeni protiv bakterija *N. meningitidis* i *S. pneumoniae* prije početka liječenja i/ili da primaju antibiotsku profilaksu do 2 tjedna nakon cijepljenja.
 - Bolesnicima treba preporučiti da se cijepi protiv bakterije *H. influenzae* ako je cjepivo dostupno.
 - Potrebno je osigurati da se FABHALTA izdaje samo nakon pisane potvrde da je bolesnik primio cjepivo protiv bakterija *N. meningitidis* i *S. pneumoniae*, u skladu s važećim nacionalnim smjernicama za cijepljenje i/ili da prima profilaktički antibiotik.
 - Potrebno je osigurati da liječnici koji propisuju lijek ili ljekarnici koji ga izdaju svake godine dobivaju podsjetnike o obveznim docjepljivanjima u skladu s važećim nacionalnim smjernicama za cijepljenje (uključujući protiv *N. meningitidis*, *S. Pneumoniae* i, ako je primjereno, *H. influenzae*).
 - Bolesnike je potrebno pratiti zbog mogućih znakova i simptoma sepse, meningitisa ili pneumonije, kao što su: vrućica s ili bez drhtavice ili zimice, glavobolja i vrućica, vrućica i osip, vrućica uz bol u prsnom košu i kašalj, vrućica uz nedostatak zraka / ubrzano disanje, vrućica uz povećanu srčanu frekvenciju, glavobolja uz mučninu ili povraćanje, glavobolja uz ukočeni vrat ili ukočena leđa, konfuzija, bolovi u tijelu uz simptome nalik gripi, ljepljiva, znojna koža, oči osjetljive na svjetlost. Ako postoji sumnja na bakterijsku infekciju, potrebno ju je odmah liječiti antibioticima.
 - Prestanak uzimanja lijeka FABHALTA može povećati rizik od ozbiljne hemolize, stoga je važno savjetovati bolesnike o pridržavanju rasporeda doziranja, kao i pomno pratiti moguće znakove hemolize nakon prestanka liječenja. Ako je nužno prekinuti uzimanje lijeka FABHALTA, potrebno je razmotriti neku drugu terapiju. U slučaju pojave hemolize nakon prestanka uzimanja lijeka FABHALTA, potrebno je razmotriti ponovno uvođenje lijeka FABHALTA. Mogući znakovi i simptomi na koje morate paziti su: povišene razine laktat dehidrogenaze (LDH) uz naglo smanjenje hemoglobina ili broja PNH klonalnih stanica, umor, hemoglobinurija, bol u abdomenu, dispneja, disfagija, erektilna disfunkcija ili veliki štetni krvožilni događaji uključujući trombozu.
 - Pojednostiti o ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (engl. *post-authorisation safety study*, PASS) i kako uključiti bolesnike, ako je primjenjivo.

Informacijski paket za bolesnika:

- Uputa o lijeku
- Vodič za bolesnike/njegovatelje
- Kartica sa sigurnosnim podacima za bolesnika

- **Vodič za bolesnike/njegovatelje mora sadržavati sljedeće ključne poruke:**
 - Liječenje lijekom FABHALTA može povećati rizik od ozbiljnih infekcija.
 - Liječnici će Vas obavijestiti o cijepljenjima koja su potrebna prije liječenja i/ili o potrebi za primanjem antibiotske profilakse.
 - Znakovi i simptomi ozbiljne infekcije su: vrućica s ili bez drhtavice ili zimice, glavobolja i vrućica, vrućica i osip, vrućica uz bol u prsnom košu i kašalj, vrućica uz nedostatak zraka / ubrzano disanje, vrućica uz ubrzani puls, glavobolja uz mučninu ili povraćanje, glavobolja uz ukočeni vrat ili ukočena leđa, smetenost, bolovi u tijelu uz simptome nalik gripi, ljepljiva, znojna koža, oči osjetljive na svjetlost.
 - Obratite se svom liječniku ako primijetite bilo koji od navedenih znakova i simptoma i odmah zatražite liječničku pomoć u najbližoj zdravstvenoj ustanovi.
 - Prestanak uzimanja lijeka FABHALTA može povećati rizik od ozbiljne razgradnje crvenih krvnih stanica (hemolize). Važno je da se pridržavate planiranog režima liječenja. Mogući znakovi i simptomi na koje morate paziti su: umor, krv u mokraći, bol u trbuhu, nedostatak zraka, poteškoće s gutanjem, erektilna disfunkcija ili veliki štetni krvožilni događaji uključujući trombozu.
 - Obavijestite svog liječnika prije nego što prestanete uzimati lijek FABHALTA.
 - Ako propustite dozu, uzmite je čim možete, čak i ako je to blizu vremena za sljedeću dozu.
 - Dobit ćete karticu sa sigurnosnim podacima za bolesnika i trebat ćete je nositi sa sobom i obavijestiti sve zdravstvene radnike koji Vas liječe da se liječite lijekom FABHALTA.
 - Ako imate bilo kakve nuspojave, uključujući infekcije ili ozbiljnu hemolizu, važno je da ih odmah prijavite.
 - Bit ćete obaviješteni o pojedinostima za uključivanje u ispitivanje PASS.

- **Kartica sa sigurnosnim podacima za bolesnika:**
 - Navod da bolesnik uzima lijek FABHALTA.
 - Znakovi i simptomi ozbiljne infekcije uzrokovane inkapsuliranim bakterijama i upozorenje o traženju hitnog liječenja antibioticima u slučaju sumnje na bakterijsku infekciju.
 - Podaci kome se zdravstveni radnik može obratiti za dodatne informacije.

- **Sustav za kontrolirani pristup:**
 - Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj je lijek FABHALTA stavljen na tržište, postoji sustav usmjeren na kontrolu pristupa povrh razine rutinskih mjera minimizacije rizika. Potrebno je ispuniti sljedeći uvjet prije izdavanja lijeka:
 - Podnošenje pisane potvrde o cijepljenju bolesnika protiv infekcija bakterijama *N. meningitidis* i *S. pneumoniae* i/ili o primitku profilaktičkog antibiotika sukladno nacionalnim smjernicama.

- **Godišnji podsjetnik o obveznom docjepljivanju:**
 - Nositelj odobrenja dužan je liječnicima ili ljekarnicima koji propisuju/izdaju lijek FABHALTA slati godišnji podsjetnik kako bi liječnik koji propisuje lijek / ljekarnik provjerio je li potrebno docjepljivanje (booster cijepljenje) protiv infekcija bakterijama *N. Meningitidis* i *S. pneumoniae* za njihove bolesnike na terapiji lijekom FABHALTA, u skladu s važećim nacionalnim smjernicama za cijepljenje.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

FABHALTA 200 mg tvrde kapsule
iptakopan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 200 mg iptakopana u obliku iptakopanklorid hidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

28 kapsula
56 kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1802/001	28 tvrdih kapsula
EU/1/24/1802/002	56 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

FABHALTA 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA PAKIRANJA KOJE SADRŽI 28 TVRDIH KAPSULA

1. NAZIV LIJEKA

FABHALTA 200 mg tvrde kapsule
iptakopan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 200 mg iptakopana u obliku iptakopanklorid hidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

14 kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1802/001 28 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

FABHALTA 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

FABHALTA 200 mg tvrde kapsule
iptakopan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 200 mg iptakopana u obliku iptakopanklorid hidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

Višestruko pakiranje: 168 (3 x 56) kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

FABHALTA 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

FABHALTA 200 mg tvrde kapsule
iptakopan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 200 mg iptakopana u obliku iptakopanklorid hidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

56 kapsula
Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

FABHALTA 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

FABHALTA 200 mg kapsule
iptakopan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

FABHALTA 200 mg tvrde kapsule iptakopan

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je FABHALTA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek FABHALTA
3. Kako uzimati lijek FABHALTA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek FABHALTA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je FABHALTA i za što se koristi

FABHALTA sadrži djelatnu tvar iptakopan, koja pripada skupini lijekova koji se nazivaju inhibitori komplementa.

FABHALTA se koristi samostalno za liječenje odraslih bolesnika s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom (PNH), bolesti u kojoj imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) napada i uništava crvene krvne stanice. FABHALTA se koristi u odraslih koji imaju anemiju (smanjenu razinu crvenih krvnih stanica) uslijed raspadanja njihovih crvenih krvnih stanica.

Djelatna tvar u lijeku FABHALTA, iptakopan, je usmjerena na protein koji se naziva faktor B, koji je dio obrambenog sustava tijela pod nazivom „sustav komplementa“. U bolesnika s PNH-om sustav komplementa je prekomjerno aktivan, uzrokujući uništavanje i razgradnju crvenih krvnih stanica, što može dovesti do anemije, umora, poteškoća u funkcioniranju, boli, boli u trbuhu (abdomenu), tamne mokraće, nedostatka zraka, otežanog gutanja, impotencije i krvnih ugrušaka. Vežanjem za protein faktor B i blokiranjem tog proteina, iptakopan sprječava sustav komplementa da napada crvene krvne stanice. Pokazalo se da ovaj lijek povećava broj crvenih krvnih stanica čime može ublažiti simptome anemije.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek FABHALTA

Nemojte uzimati lijek FABHALTA

- ako ste alergični na iptakopan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako niste cijepljeni protiv bakterija *Neisseria meningitidis* i *Streptococcus pneumoniae*, osim ako liječnik ne odluči da je potrebno hitno liječenje lijekom FABHALTA
- ako imate infekciju uzrokovanu takozvanim inkapsuliranim bakterijama (vrsta bakterija), uključujući bakterije *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ili *Haemophilus influenzae* tip b, prije početka liječenja lijekom FABHALTA

Upozorenja i mjere opreza

Ozbiljna infekcija uzrokovana inkapsuliranim bakterijama

FABHALTA može povećati rizik od infekcije uzrokovane inkapsuliranim bakterijama, uključujući bakteriju *Neisseria meningitidis* (bakterija koja uzrokuje meningokoknu bolest, uključujući ozbiljnu infekciju moždane ovojnice i krvi) i bakteriju *Streptococcus pneumoniae* (bakterija koja uzrokuje pneumokoknu bolest, uključujući infekciju pluća, uha i krvi).

Obratite se svom liječniku prije nego što počnete uzimati lijek FABHALTA kako biste bili sigurni da ste se cijepili protiv bakterija *Neisseria meningitidis* i *Streptococcus pneumoniae*. Možete primiti i cjepivo protiv *Haemophilus influenzae* tipa b ako je dostupno u Vašoj zemlji. Čak i ako ste primili ta cjepiva u prošlosti, svejedno ćete se možda morati ponovno cijepiti prije nego što počnete uzimati lijek FABHALTA.

Ta bi se cijepjenja trebala obaviti najmanje 2 tjedna prije početka liječenja lijekom FABHALTA. Ako to nije moguće, cijepit ćete se čim prije nakon što počnete uzimati lijek FABHALTA, a liječnik će Vam radi smanjenja rizika od infekcije propisati antibiotike koje ćete uzimati do 2 tjedna nakon cijepjenja.

Trebate znati da cijepjenje smanjuje rizik od ozbiljnih infekcija, ali neće nužno spriječiti sve ozbiljne infekcije. Liječnik Vas treba pomno pratiti kako bi uočio moguće simptome infekcije.

Odmah se obratite liječniku ako Vam se pojavi bilo koji od sljedećih simptoma ozbiljne infekcije tijekom liječenja lijekom FABHALTA:

- vrućica s ili bez drhtavice ili zimice
- glavobolja i vrućica
- vrućica i osip
- vrućica uz bol u prsnoj koži i kašalj
- vrućica uz nedostatak zraka / ubrzano disanje
- vrućica uz ubrzani puls
- glavobolja uz mučninu ili povraćanje
- glavobolja uz ukočeni vrat ili ukočena leđa
- smetenost
- bolovi u tijelu uz simptome nalik gripi
- ljepljiva, znojna koža
- oči osjetljive na svjetlost

Djeca i adolescenti

Nemojte davati lijek FABHALTA djeci ili adolescentima mlađima od 18 godina. Nema dostupnih podataka o sigurnosti i učinkovitosti lijeka FABHALTA u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i FABHALTA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koje ste nabavili bez recepta. Osobito:

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako koristite određene lijekove jer mogu spriječiti pravilno djelovanje lijeka FABHALTA:

- određene lijekove koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija – kao što je rifampicin

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako koristite neke od sljedećih lijekova jer lijek FABHALTA može spriječiti pravilno djelovanje ovih lijekova:

- određene lijekove koji se koriste za liječenje epilepsije – kao što je karbamazepin
- određene lijekove koji se koriste za sprječavanje odbacivanja organa nakon transplantacije organa – kao što su ciklosporin, sirolimus, takrolimus
- određene lijekove koji se koriste za liječenje migrene – kao što je ergotamin
- određene lijekove koji se koriste za liječenje kronične boli – kao što je fentanil
- određene lijekove koji se koriste za kontrolu nevoljnih pokreta ili zvukova – kao što je pimozid
- određene lijekove koji se koriste za liječenje poremećenog srčanog ritma – kao što je kvinidin
- određene lijekove koji se koriste za liječenje dijabetesa tip 2 – kao što je repaglinid
- određene lijekove koji se koriste za liječenje infekcije uzrokovane virusom hepatitisa C – kao što je dasabuvir
- određene lijekove koji se koriste za liječenje raka – kao što je paklitaksel

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Trebate se obratiti svom liječniku i ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom FABHALTA. Liječnik će razgovarati s Vama o mogućim rizicima uzimanja lijeka FABHALTA tijekom trudnoće ili dojenja.

Liječnik će odlučiti trebate li uzimati lijek FABHALTA dok ste trudni tek nakon pažljive procjene omjera rizika i koristi.

Nije poznato prelazi li iptakopan, djelatna tvar u lijeku FABHALTA, u majčino mlijeko i može li utjecati na dojeno novorođenče/dojenče.

Liječnik će odlučiti hoćete li prestati s dojenjem ili prestati s liječenjem lijekom FABHALTA, uzimajući u obzir korist dojenja za Vaše dijete i korist liječenja za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

3. Kako uzimati lijek FABHALTA

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Nemojte prekoračiti propisanu dozu.

Preporučena doza je 200 mg (jedna kapsula) koja se uzima kroz usta dvaput na dan (jedanput ujutro i jedanput navečer). Progutajte FABHALTA kapsulu s čašom vode.

Uzimanje lijeka FABHALTA u isto vrijeme svakoga dana pomoći će Vam da zapamtite kada trebate uzeti lijek.

Važno je da uzimate lijek FABHALTA prema liječnikovim uputama kako bi se smanjio rizik od razgradnje crvenih krvnih stanica zbog PNH-a.

FABHALTA s hranom

FABHALTA se može uzimati s hranom ili bez nje.

Prelazak s drugih lijekova za liječenje PNH-a na lijek FABHALTA

Ako prelazite s bilo kojeg drugog lijeka za liječenje PNH-a, pitajte svog liječnika kada trebate početi uzimati lijek FABHALTA.

Koliko dugo se uzima FABHALTA

PNH je cjeloživotno stanje i očekuje se da ćete dugo trebati uzimati lijek FABHALTA. Liječnik će Vam redovito pratiti stanje kako bi provjerio ima li liječenje željeni učinak.

Ako imate pitanja o tome koliko ćete dugo trebati uzimati lijek FABHALTA, obratite se svom liječniku.

Ako uzmete više lijeka FABHALTA nego što ste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše kapsula ili ako netko drugi slučajno uzme Vaš lijek, odmah se obratite liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti lijek FABHALTA

Ako propustite jednu ili više doza, uzmite jednu dozu lijeka FABHALTA čim se sjetite (čak i ako je to neposredno prije sljedeće doze po rasporedu), a zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Ako propustite uzeti nekoliko doza zaredom, obratite se svom liječniku koji će možda odlučiti pratiti Vas zbog znakova razgradnje crvenih krvnih stanica (pogledajte ispod dio „Ako prestanete uzimati lijek FABHALTA”).

Ako prestanete uzimati lijek FABHALTA

Prestankom uzimanja lijeka FABHALTA moglo bi Vam se pogoršati stanje. Nemojte prestati uzimati lijek FABHALTA ako niste prije razgovarali o tome sa svojim liječnikom.

Ako liječnik odluči prekinuti Vaše liječenje ovim lijekom, bit ćete pomno praćeni najmanje 2 tjedna nakon prestanka liječenja radi otkrivanja znakova razgradnje crvenih krvnih stanica. Liječnik Vam može propisati neki drugi lijek za PNH ili Vas ponovo staviti na terapiju lijekom FABHALTA.

Simptomi ili tegobe koje se mogu pojaviti zbog razgradnje crvenih krvnih stanica uključuju:

- niske razine hemoglobina u krvi, vidljivo u nalazima krvnih pretraga
- umor
- krv u mokraći
- bol u trbuhu (abdomenu)
- nedostatak zraka
- otežano gutanje
- erektilna disfunkcija (impotencija)
- krvni ugrušci (tromboza)

Ako primijetite bilo što od navedenoga nakon prestanka liječenja, obratite se svom liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Najčešće zabilježena ozbiljna nuspojava je infekcija mokraćnog sustava.

Ako primijetite bilo koji od simptoma ozbiljne infekcije navedenih u dijelu „Ozbiljna infekcija uzrokovana inkapsuliranim bakterijama“ u dijelu 2. ove upute, odmah obavijestite svog liječnika.

Ostale nuspojave

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcije nosa i grla (infekcija gornjih dišnih puteva)
- glavobolja
- proljev

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- ustrajan kašalj ili nadražaj dišnih puteva (bronhitis)
- niske razine trombocita (koji pomažu u zgrušavanju krvi) u krvi (trombocitopenija), što može uzrokovati krvarenje ili stvaranje modrica lakše nego što je to uobičajeno
- omaglica
- bol u trbuhu (abdomenu)
- mučnina
- bol u zglobovima (artralgija)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- plućna infekcija, koja može uzrokovati bol u prsnom košu, kašalj i vrućicu
- osipi koji svrbi (koprivnjača)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek FABHALTA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što FABHALTA sadrži

- Djelatna tvar je iptakopan.
- Drugi sastojci su:
 - ovojnica kapsule: želatina, crveni željezov oksid (E172), titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172)
 - tinta za označavanje: crni željezov oksid (E172), koncentrirana otopina amonijaka (E527), kalijev hidroksid (E525), propilenglikol (E1520), šelak (E904)

Kako FABHALTA izgleda i sadržaj pakiranja

Blijedo žute, neprozirne tvrde kapsule, s oznakom „LNP200“ na tijelu i „NVR“ na kapici, koje sadrže bijeli ili gotovo bijeli do blijedo ljubičasto-ružičasti prašak. Veličina kapsule je oko 21 do 22 mm.

FABHALTA se isporučuje u PVC/PE/PVDC blisterima s pokrovom od aluminijske folije.

FABHALTA je dostupna u

- pakiranjima koja sadrže 28 ili 56 tvrdih kapsula i u
- višestrukim pakiranjima koja sadrže po 3 kutije, od kojih svaka sadrži 56 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.