

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

FABHALTA 200 mg hörð hylki.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur iptacopan hýdróklóríðeinhýdrat sem jafngildir 200 mg af iptacopani.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki)

Fölgult, ógegnsætt hart hylki af stærð 0 (21,2 til 22,2 mm) merkt „LNP200“ á bolnum og „NVR“ á lokinu, sem inniheldur hvítt eða nánast hvítt til följólubleikt duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

FABHALTA er ætlað sem einlyfjameðferð til meðferðar hjá fullorðnum með köstótta næturblóðrauðamigu (PNH), sem eru með rauðalosblóðleysi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 200 mg til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring.

Heilbrigðisstarfsmenn skulu brýna fyrir sjúklingum með köstótta næturblóðrauðamigu mikilvægi þess að fylgja skammtaáætlun til að draga úr líkum á rauðkornarofi (sjá kafla 4.4).

Ef skammtur eða skammtar gleymast á að ráðleggja sjúklingum að taka einn skammt eins fljótt og hægt er (þó stutt sé í næsta áætlaðan skammt) og halda síðan áfram samkvæmt venjulegri skammtaáætlun. Fylgjast skal með hugsanlegum teiknum og einkennum rauðkornarofs hjá sjúklingum sem hafa gleymt að taka nokkra skammta í röð.

Köstótt næturblóðrauðamiga er sjúkdómur sem krefst langtímameðferðar. Ekki er ráðlagt að hætta notkun lyfsins nema klínískar ástæður krefjist þess (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem skipta úr meðferð með C5-tálma (eculizumab, ravulizumab) eða öðrum meðferðum við köstótttri næturblóðrauðamigu yfir í iptacopan

Til að draga úr hugsanlegri hættu á rauðkornarofi ef meðferð er hætt skyndilega:

- Hjá sjúklingum sem skipta úr eculizumabi á að hefja meðferð með iptacopani ekki seinna en 1 viku eftir síðasta skammtinn af eculizumabi.
- Hjá sjúklingum sem skipta úr ravulizumabi á að hefja meðferð með iptacopani ekki seinna en 6 vikum eftir síðasta skammtinn af ravulizumabi.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á því þegar skipt er úr öðrum komplíment-tálmum en eculizumabi og ravulizumabi.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum 65 ára og eldri (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði (eGFR) á bilinu 60 til <90 ml/mín.) eða meðalskerta nýrnastarfsemi (eGFR á bilinu 30 til <60 ml/mín.). Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða í skilun og ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er mælt með notkun iptacopans hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C). Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) eða meðalskerta (Child-Pugh flokkur B) lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun iptacopans hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Lyfið má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Sjúklingar sem ekki eru bólusettir gegn *Neisseria meningitidis* og *Streptococcus pneumoniae* nema að hætta við að seinka meðferð vegi þyngra en hætta á að fá sýkingu af völdum þessara hjúpuðu baktería (sjá kafla 4.4).
- Sjúklingar með sýkingu af völdum hjúpaðra baktería sem ekki hefur gengið til baka, þ.m.t. *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* eða *Haemophilus influenzae* af gerð B, við upphaf meðferðar.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Alvarlegar sýkingar af völdum hjúpaðra baktería

Notkun komplíment-tálma eins og iptacopans getur útsett einstaklinga fyrir alvarlegum, lífshættulegum eða banvænum sýkingum af völdum hjúpaðra baktería. Til að draga úr hættunni á sýkingu eiga allir sjúklingar að fá bólusetningu gegn hjúpuðum bakteríum, þ.m.t. *Neisseria meningitidis* og *Streptococcus pneumoniae*. Mælt er með því að sjúklingar fái bólusetningu gegn *Haemophilus influenzae* af gerð B ef bóluefnið er fáanlegt. Heilbrigðisstarfsmenn skulu fylgja gildandi leiðbeiningum um bólusetningar á hverjum stað.

Bóluefnin á að gefa a.m.k. 2 vikum áður en fyrsti skammturinn af iptacopani er gefinn. Ef nauðsynlegt er að hefja meðferð áður en bólusetning fer fram á að bólusetja sjúklinginn eins fljótt og hægt er og veita fyrirbyggjandi meðferð með sýklalyfjum í tvær vikur frá því að bóluefnið er gefið.

Ef nauðsyn krefur má endurbólusetja sjúklinga í samræmi við gildandi leiðbeiningar um bólusetningar á hverjum stað.

Bólusetning dregur úr en útilokar ekki hættuna á alvarlegri sýkingu. Ef ekki eru borin kennsl á alvarlega sýkingu og hún meðhöndluð snemma getur hún ágerst hratt og orðið lífshættuleg eða banvæn. Upplýsa á sjúklinga um og hafa eftirlit með þeim með tilliti til fyrstu teikna og einkenna um alvarlega sýkingu. Sjúklinga á að meta og meðhöndla án tafar ef grunur er um sýkingu. Íhuga má notkun iptacopans, á meðan meðferð við alvarlegri sýkingu stendur, í kjölfar mats á ávinningi og áhættu (sjá kafla 4.8).

Eftirlit með rannsóknarniðurstöðum köstóttar næturblóðrauðamigu

Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá iptacopan með tilliti til teikna og einkenna um rauðkornarof, þ.m.t. með því að mæla gildi laktatdehýdrógenasa (LDH).

Eftirlit með einkennum köstóttar næturblóðrauðamigu eftir að meðferð er hætt

Ef hætta þarf meðferð á að fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna um rauðkornarof í a.m.k. 2 vikur eftir síðasta skammtinn. Þessi teikn og einkenni eru m.a., en takmarkast ekki við, hækkuð laktatdehýdrógenasa-gildi ásamt skyndilegri lækkun á blóðrauða eða PNH-klónstærð, þreyta, blóðrauðamiga, kviðverkir, mæði, kyngingartregða, rístruflanir eða meiriháttar aukaverkanir á æðakerfi, þ.m.t. segamyndun í bláæðum eða slagæðum. Ef hætta þarf meðferð skal íhuga annars konar meðferð.

Ef rauðkornarof kemur fram eftir að meðferð með iptacopani er hætt skal íhuga að hefja meðferð að nýju.

Gjöf samhliða öðrum lyfjum

Klínískar rannsóknir hafa ekki verið gerðar á gjöf iptacopans samhliða öflugum virkjum CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP og OATP1B1/3. Ekki er því mælt með samhliðagjöf þar sem hætt er við að verkun iptacopans minnki (sjá kafla 4.5). Ef ekki liggur fyrir að hægt sé að gefa annað lyf samhliða skal hafa eftirlit með sjúklingum hvað varðar hugsanleg teikn og einkenni rauðkornarofs.

Fræðsluefni

Allir læknar sem hyggjast ávísa FABHALTA þurfa að hafa fengið og kynnt sér fræðsluefni fyrir lækna. Læknar þurfa að útskýra og ræða við sjúklinginn um ávinning og áhættu af meðferð með FABHALTA og afhenda upplýsingapakkann fyrir sjúklinga. Brýna skal fyrir sjúklingnum að leita tafarlaust læknishjálpar ef þeir finna fyrir teiknum og einkennum alvarlegrar sýkingar eða alvarlegs rauðkornarofs eftir að meðferð er hætt.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á iptacopan

Öflugir CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP og OATP1B1/3 virkjar

Þrátt fyrir að klínískar rannsóknir hafi ekki verið gerðar á gjöf iptacopans samhliða öflugum virkjum CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP og OATP1B1/3, á borð við rifampicin, er samhliðanotkun iptacopans ekki ráðlögð þar sem mögulegt er að verkun iptacopans minnki (sjá kafla 4.4).

Áhrif iptacopans á önnur lyf

CYP3A4 hvarfefni

In vitro upplýsingar hafa sýnt líkur á að iptacopan virki CYP3A4 og það kann að draga úr útsetningu fyrir næmum CYP3A4 hvarfefnum. Klínískar rannsóknir hafa ekki verið gerðar á notkun iptacopans samhliða næmum CYP3A4 hvarfefnum. Gæta skal varúðar ef nauðsynlegt er að gefa iptacopans samhliða næmum CYP3A4 hvarfefnum, einkum ef þau eru með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. carbamazepin, ciclosporin, ergotamin, fentanyl, pimozid, quinidin, sirolimus, tacrolimus).

CYP2C8 hvarfefni

In vitro upplýsingar hafa sýnt líkur á að iptacopan valdi tímaháðri hemlun CYP2C8 og það kann að auka útsetningu fyrir næmum CYP2C8 hvarfefnum, á borð við repaglinid, dasabuvir eða paclitaxel. Klínískar rannsóknir hafa ekki verið gerðar á notkun iptacopans samhliða næmum CYP2C8 hvarfefnum. Gæta skal varúðar ef nauðsynlegt er að gefa iptacopans samhliða næmum CYP2C8 hvarfefnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun iptacopans hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun við útsetningu sem er 2- til 8-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksdagsskammt hjá mönnum (sjá kafla 5.3).

Köstótt næturblóðrauðamiga á meðgöngu getur haft í för með sér aukaverkanir fyrir móður, þ.m.t. versnun á frumufæð, segarek, sýkingar, blæðingu, fósturlát og aukna tíðni mæðradauða sem og aukaverkanir á fóstur, þ.m.t. fósturdauða og fæðingu fyrir tímann.

Ef nauðsyn krefur má íhuga notkun iptacopans hjá þunguðum konum eða hjá konum sem ráðgera þungun en eingöngu að undangengnu ítarlegu mati á áhættu og ávinningi.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort iptacopan skilst út í brjóstamjólki. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif iptacopans á börn sem eru á brjósti eða á mjólkurframleiðslu.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir ungbörn. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með FABHALTA.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif iptacopans á frjósemi hjá mönnum. Fyrirliggjandi forklínískar upplýsingar gefa ekki til kynna að meðferð með iptacopani hafi áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

FABHALTA hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru sýking í efri hluta öndunarvegjar (18,9%), höfuðverkur (18,3%) og niðurgangur (11,0%). Algengasta alvarlega aukaverkunin sem greint var frá var þvagfærasýking (1,2%).

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 1 sýnir aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum á iptacopani hjá sjúklingum með köstótta næturblóðrauðamigu. Aukaverkanirnar eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) eða koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1 Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum Aukaverkun	Tíðniflokkur
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Sýking í efri hluta öndunarvegjar ¹	Mjög algengar
Þvagfærasýking ²	Algengar
Berkjubólga ³	Algengar
Bakteríulungnabólga	Sjaldgæfar
Blóð og eitlar	
Fækkun blóðflagna	Algengar
Taugakerfi	
Höfuðverkur ⁴	Mjög algengar
Sundl	Algengar
Meltingarfæri	
Niðurgangur	Mjög algengar
Kviðverkir ⁵	Algengar
Ógleði	Algengar
Húð og undirhúð	
Ofsakláði	Sjaldgæfar
Stoðkerfi og bandvefur	
Liðverkir	Algengar
¹ Sýking í efri hluta öndunarvegjar nær yfir kjörheitin influensu, nefkoksbólgu, kokbólgu, nefslímubólgu, skútabólgu og sýkingu í efri hluta öndunarvegjar. ² Þvagfærasýking nær yfir kjörheitin þvagfærasýkingu og þvagfærasýkingu af völdum kólibaktería. ³ Berkjubólga nær yfir kjörheitin berkjubólgu, berkjubólgu af völdum blóðfíkla (bronchitis haemophilus) og berkjubólgu af völdum baktería. ⁴ Höfuðverkur nær yfir kjörheitin höfuðverk og óþægindi í höfði. ⁵ Kviðverkir nær yfir kjörheitin kviðverkir, verkir í efri hluta kviðar, eymsli í kvið og óþægindi í kvið.	

Lýsing á völdum aukaverkunum

Fækkun blóðflagna

Tilkynnt var um fækkun blóðflagna hjá 12/164 (7%) sjúklinga með köstótta næturbloðrauðamigu. Af þessum tilvikum var alvarleikinn vægur hjá 5 sjúklingum, 5 sjúklinganna fengu miðlungsalvarleg tilvik og hjá 2 sjúklingum voru tilvikin svæsin. Þeir sjúklingar sem voru með svæsin tilvik voru samhliða með blóðflagnamótefni eða sjálfvakta beinmergsrýrnun ásamt blóðflagnafæð sem var til staðar í upphafi. Tilvikin komu fram innan fyrstu tveggja mánaða meðferðar með iptacopani hjá 7/12 sjúklingum og eftir útsetningu í lengri tíma (111 til 951 dagar) hjá 5/12 sjúklingum. Við lokadagsetninguna höfðu 7 (58%) sjúklingar náð bata eða voru á batavegi og var meðferð með iptacopani haldið áfram allan tímann hjá öllum sjúklingum.

Sýkingar

Í klínískum rannsóknum á köstótttri næturbloðrauðamigu var tilkynnt um alvarlega bakteríulungnabólgu hjá 1/164 (0,6%) sjúklingi með köstótta næturbloðrauðamigu meðan á meðferð með iptacopani stóð. Sjúklingurinn hafði fengið bólusetningu gegn *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae* af gerð B og náði bata eftir meðferð með sýklalyfjum á meðan meðferð með iptacopani var haldið áfram.

Hækkun á kólesteróli í blóði og blóðþrýstingi

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 200 mg af iptacopani tvisvar sinnum á sólarhring í klínískum rannsóknum á köstótttri næturbloðrauðamigu kom fram u.þ.b. 0,7 mmól/l meðalaukning frá upphafi í mánuði 6 fyrir heildarkólesteról og LDL kólesteról. Meðalgildin héldust innan eðlilegra marka. Hækkun á blóðþrýstingi, einkum þanbilsþrýstingi, kom fram (meðalhækkun 4,7 mmHg í mánuði 6). Meðalgildi þanbilsþrýstings fór ekki yfir 80 mmHg. Aukning á heildarkólesteróli, LDL kólesteróli og hækkun þanbilsþrýstings voru í samhengi við aukningu á blóðrauða (dregur úr blóðleysi) hjá sjúklingum með köstótta næturbloðrauðamigu (sjá kafla 5.1).

Hægari hjartsláttur

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 200 mg af iptacopani tvisvar sinnum á sólarhring í klínískum rannsóknum á köstóttu næturblóðrauðamigu varð vart við hægari hjartslátt sem nam að meðaltali u.þ.b. fimm sláttum á mínútu í mánuði 6 (að meðaltali 68 slættir á mínútu).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í klínískum rannsóknum fengu nokkrir sjúklingar allt að 800 mg af iptacopani á sólarhring og þóldist það vel. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var stærsti skammturinn sem gefinn var 1.200 mg, gefinn sem stakur skammtur, og þóldist hann vel.

Hefja á almenna stuðningsmeðferð og meðferð við einkennum ef grunur er um ofskömmun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, kompliment-tálmar, ATC-flokkur: L04AJ08.

Verkunarháttur

Iptacopan er nærlægur kompliment-tálmi sem beinist að þætti B til sértækrar tálmunar á stuttferli (alternative pathway). Hömlun á þætti B í stuttferli keðjuverkunar komplimentsins hindrar virkjun C3 klippis og í kjölfarið myndun C5 klippis til að ná stjórn á bæði C3-miðluðu rauðkornarofi utan æða og algerri hömlun á endanlegu komplimentmiðluðu rauðkornarofi í æðum.

Lyfhrif

Upphaf hömlunar stuttferlisins mælt með *ex vivo* stuttferlisprófun, Bb gildum (hluti b af þætti B) og gildum C5b-9 í plasma var ≤ 2 klst. eftir stakan skammt af iptacopani hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Sambærileg áhrif iptacopans komu fram hjá sjúklingum með köstóttu næturblóðrauðamigu sem áður höfðu verið útsettir fyrir lyfjum með virkni gegn C5 og sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður.

Hjá sjúklingum með köstóttu næturblóðrauðamigu sem ekki höfðu fengið meðferð áður lækkaði meðferð með 200 mg af iptacopani tvisvar sinnum á sólarhring laktatdehýdrógenasa um >60%, miðað við upphafsgildi, eftir 12 vikur og héldust áhrifin allt til loka rannsóknarinnar.

Raflífeðlisfræði hjartans

Í klínískri rannsókn á QTc hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, við staka skammta sem voru hærri en meðferðarskammtar og voru allt að 1.200 mg (sem var meira en fjórföld útsetning á 200 mg skammtinum sem tekinn var tvisvar sinnum á sólarhring) komu engin áhrif fram á endurskautun hjartans eða QT bil.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi iptacopans hjá fullorðnum sjúklingum með köstótta næturblóðrauðamigu var metið í tveimur fjölsetra, opnum 24 vikna III. stigs rannsóknum: Rannsókn með virkum samanburði (APPLY-PNH) og einarma rannsókn (APPOINT-PNH).

APPLY-PNH: Sjúklingar með köstótta næturblóðrauðamigu sem hafa fengið meðferð með C5-tálma
Í APPLY-PNH tóku þátt fullorðnir sjúklingar með köstótta næturblóðrauðamigu (klónstærð rauðra blóðkorna $\geq 10\%$) með eftirstöðvar blóðleysis (blóðrauði < 10 g/dl) þrátt fyrir að hafa áður fengið stöðuga meðferð með C5-tálma (annaðhvort með eculizumabi eða ravulizumabi) í að minnsta kosti 6 mánuði fyrir slembiröðun.

Sjúklingum (N=97) var slembiraðað í hlutfallinu 8:5 til að fá annaðhvort 200 mg af iptacopani til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring (N=62) eða að halda áfram á meðferð með C5-tálma (eculizumab N=23; eða ravulizumab N=12) meðan á 24 vikna samanburðartímabilinu með slembiröðun stóð. Slembiröðunin var lagskipt samkvæmt fyrri meðferð með C5-tálma og sögu um blóðgjöf á síðustu 6 mánuðum.

Almennt var gott jafnvægi á milli lýðfræðilegra þátta og einkenna sjúkdóms í upphafi hjá meðferðarhópnum. Í upphafi var meðalaldur sjúklinga (staðalfrávik) 51,7 (16,9) ár (á bilinu 22-84) í hópnum sem fékk iptacopan og 49,8 (16,7) ár (á bilinu 20-82) í hópnum sem fékk C5-tálma. 69% sjúklinganna voru kvenkyns í báðum hópnum. Meðalgildi (staðalfrávik) blóðrauða var 8,9 (0,7) g/dl hjá hópnum sem fékk iptacopan og 8,9 (0,9) g/dl hjá hópnum sem fékk C5-tálma. Fimmtíu og sjö prósent (í hópnum sem fékk iptacopan) og 60% (í hópnum sem fékk C5-tálma) sjúklinga fengu a.m.k. eina blóðgjöf á síðustu 6 mánuðunum fyrir slembiröðun. Hjá þeim var meðalfjöldi (staðalfrávik) blóðgjafa 3,1 (2,6) hjá hópnum sem fékk iptacopan og 4,0 (4,3) hjá hópnum sem fékk C5-tálma. Meðalgildi (staðalfrávik) laktatdehýdrógenasa (LD) var 269,1 (70,1) e./l hjá hópnum sem fékk iptacopan og 272,7 (84,8) e./l hjá hópnum sem fékk C5-tálma. Meðalgildi (staðalfrávik) heildarfjölda netfruma var 193,2 (83,6) $10^9/l$ hjá hópnum sem fékk iptacopan og 190,6 (80,9) $10^9/l$ hjá hópnum sem fékk C5-tálma. Meðalgildi (staðalfrávik) heildarklónstærðar rauðra blóðkorna í köstótttri næturblóðrauðamigu (gerð II + III) var 64,6% (27,5%) hjá hópnum sem fékk iptacopan og 57,4% (29,7%) hjá hópnum sem fékk C5-tálma.

Meðan á samanburðartímabilinu með slembiröðun stóð hætti einn sjúklingur í hópnum sem fékk iptacopan vegna þungunar en enginn sjúklingur hætti þátttöku í hópnum sem fékk C5-tálma.

Verkun var byggð á tveimur aðalendapunktum til að sýna fram á yfirburði iptacopans samanborið við meðferð með C5-tálma við að ná blóðsvörum eftir 24 vikna meðferð, án þess að þörf væri á blóðgjöf, með því að meta þann hluta sjúklinga sem sýndu: 1) viðvarandi hækkun um ≥ 2 g/dl á blóðrauðagildum frá upphafi (bæting á blóðrauða) og/eða 2) viðvarandi blóðrauðagildi ≥ 12 g/dl.

Iptacopan sýndi yfirburði samanborið við meðferð með C5-tálma hvað varðar aðalendapunktana tvo og einnig hvað varðar nokkra af aukaendapunktunum, þ.m.t. að komast hjá blóðgjöf, breytingar á blóðrauðagildum miðað við upphaf, stig á FACIT-kvarða sem er mælikvarði á þreytu hjá sjúklingum í meðferð við langvinnum sjúkdómum (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue), heildarfjölda netfruma og tíðni klíníks gegnumbrotsrauðkornarofs á ársgrundvelli (sjá töflu 2).

Meðferðaráhrif iptacopans á blóðrauða komu fram allt frá degi 7 og héldust allan rannsóknartímam (sjá mynd 1).

Tafla 2 Niðurstöður varðandi verkun fyrir 24 vikna slembaða meðferðartímabilið í APPLY-PNH

Endapunktur	Iptacopan (N=62)	C5-tálmi (N=35)	Meðferðarmunur (95% CI) p-gildi
Aðalendapunktur			
Fjöldi sjúklinga sem ná framför hvað varðar blóðrauða (viðvarandi hækkun á blóðrauðagildum ≥ 2 g/dl frá upphafi ^a án blóðgjafa) Svörunarhlutfall ^c (%)	51/60 ^b 82,3	0/35 ^b 2,0	80,2 (71,2; 87,6) <0,0001
Fjöldi sjúklinga sem ná viðvarandi blóðrauðagildum ≥ 12 g/dl ^a án blóðgjafa Svörunarhlutfall ^c (%)	42/60 ^b 68,8	0/35 ^b 1,8	67,0 (56,4; 76,9) <0,0001
Aukaendapunktur			
Fjöldi sjúklinga sem kemst hjá blóðgjöf ^{d,e} Tíðni hjásneiðingar blóðgjafar ^c (%)	59/62 ^b 94,8	14/35 ^b 25,9	68,9 (51,4; 83,9) <0,0001
Breyting á blóðrauðagildum frá upphafi (g/dl) (aðlöguð meðalbreyting ^f)	3,60	-0,06	3,66 (3,20; 4,12) <0,0001
Breytingar á FACIT-þreytukvarða frá upphafi (aðlöguð meðalbreyting ^g)	8,59	0,31	8,29 (5,28; 11,29) <0,0001
Klínískt gegnumbrotsrauðkornarof ^{h,i} , % (n/N) Tíðni klínísks gegnumbrotsrauðkornarofs á ársgrundvelli	3,2 (2/62) 0,07	17,1 (6/35) 0,67	RR=0,10 (0,02; 0,61) 0,01
Breyting á heildarfjölda netfrumna frá upphafi (10 ⁹ /l) (aðlöguð meðalbreyting ^g)	-115,8	0,3	-116,2 (-132,0; -100,3) <0,0001
Laktatdehýdrógenasa hlutfall borið saman við upphafsgildi (aðlagað margfeldismeðaltal ^g)	0,96	0,98	Hlutfall = 0,99 (0,89; 1,10) 0,84
Meiriháttar aukaverkanir á æðakerfi ^h % (n/N) Hlutfall meiriháttar aukaverkana á æðakerfi á ársgrundvelli ^h	1,6 (1/62) 0,03	0 0	0,03 (-0,03; 0,10) 0,32

RR: tíðnihlutfall (rate ratio)

^{a,d,h} Metið frá degi 126 til 168^(a), degi 14 til 168^(d), degi 1 til 168^(h).

^b Byggt á fyrirliggjandi gögnum frá sjúklingum sem hægt var að meta. (Hjá tveimur sjúklingum sem skorti hluta upplýsinga um miðlæg blóðrauðagildi á dögum 126 til 168 var ekki hægt að staðfesta blóðfræðilega svörun á ótvíræðan hátt. Blóðfræðileg svörun var fengin með endurteknum tilreikningi. Þessir sjúklingar hættu ekki meðferðinni.)

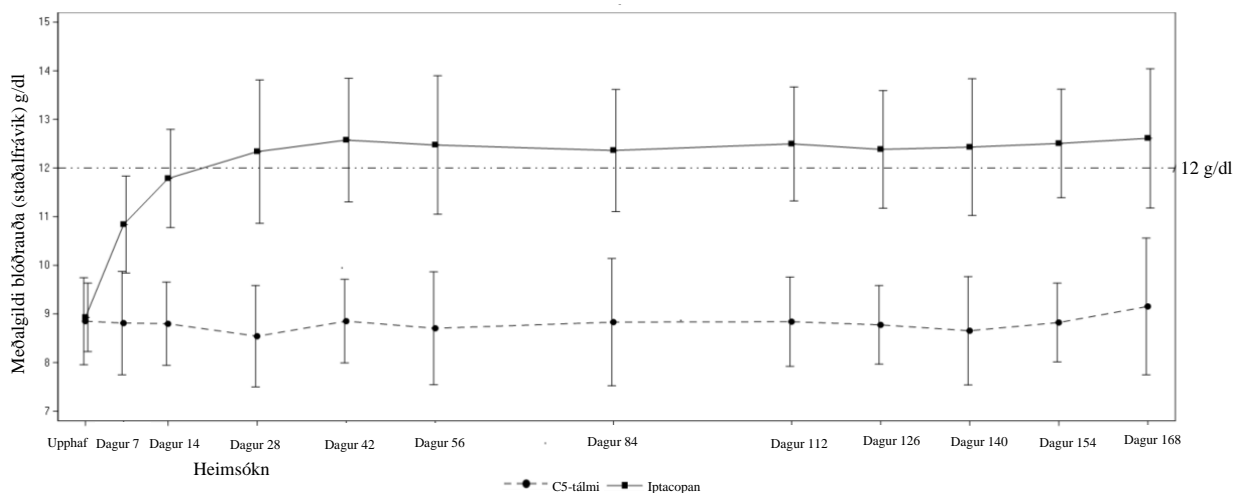
^c Svörunarhlutfall endurspeglar hlutfall metið samkvæmt líkani.

^e Hjasneiðing blóðgjafar er skilgreind sem það að komast hjá því að fá blóðgjöf með rauðum blóðkornum frá degi 14 til 168 eða að uppfylla skilyrði fyrir blóðgjöf frá degi 14 til 168.

^{f,g} Aðlöguð meðalbreyting metin frá degi 126 til 168, gildi frá innan 30 dögum eftir blóðgjöf voru ekki tekin með^(f)/tekin með^(g) í greininguna.

ⁱ Klínískt gegnumbrotsrauðkornarof er skilgreint sem það að uppfylla klínísk viðmið (annaðhvort lækkan á blóðrauðagildum um ≥ 2 g/dl samanborið við síðustu mælingu eða innan 15 daga eða teikn eða einkenni um stórsæja blóðrauðamigu, sársaukafulla kreppu, kyngingartregðu eða önnur marktæk klínísk teikn eða einkenni sem tengjast köstóttri næturblóðrauðamigu) og rannsóknarviðmið (laktatdehýdrógenasi $>1,5$ x eðlileg efri mörk og aukning hefur orðið samanborið við tvö síðustu skiptin sem þetta var metið).

Mynd 1 Meðalgildi blóðrauða* (g/dl) á 24 vikna slembaða meðferðartímabilinu í APPLY-PNH



*Ath.: Myndin inniheldur öll gögn varðandi blóðrauða sem safnað var í rannsókninni, þ.m.t. gildin sem safnað var innan 30 daga frá rauðkornablóðgjöf.

APPOINT-PNH: Rannsókn hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð með kompliment-tálma

APPOINT-PNH var einarma rannsókn sem gerð var hjá 40 fullorðnum sjúklingum með köstótta næturblóðrauðamigu (klónstærð rauðra blóðkorna $\geq 10\%$) með blóðrauða < 10 g/dl og laktatdehýdrógenasa $> 1,5$ x eðlileg efri mörk sem ekki hafa áður fengið meðferð með kompliment-tálma. Allir sjúklingarnir 40 fengu 200 mg af iptacopani til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring á 24 vikna opna aðalmeðferðartímabilinu.

Í upphafi var meðalaldur (staðalfrávik) sjúklinga 42,1 (15,9) ár (á bilinu 18-81) og 43% voru kvenkyns. Meðalgildi (staðalfrávik) blóðrauða var 8,2 (1,1) g/dl. Sjötíu prósent sjúklinga fengu a.m.k. eina blóðgjöf á síðustu 6 mánuðunum fyrir blóðgjöf. Hjá þeim var meðalfjöldi (staðalfrávik) blóðgjafa 3,1 (2,1). Meðalgildi (staðalfrávik) laktatdehýdrógenasa var 1.698,8 (683,3) e./l og meðalgildi (staðalfrávik) heildarfjölda netfruma var 154,3 (63,7) $10^9/l$. Meðalgildi (staðalfrávik) heildarklónstærðar rauðra blóðkorna í köstótri næturblóðrauðamigu (gerð II + III) var 42,7% (21,2%). Enginn sjúklingur hætti þátttöku á aðalmeðferðartímabili rannsóknarinnar.

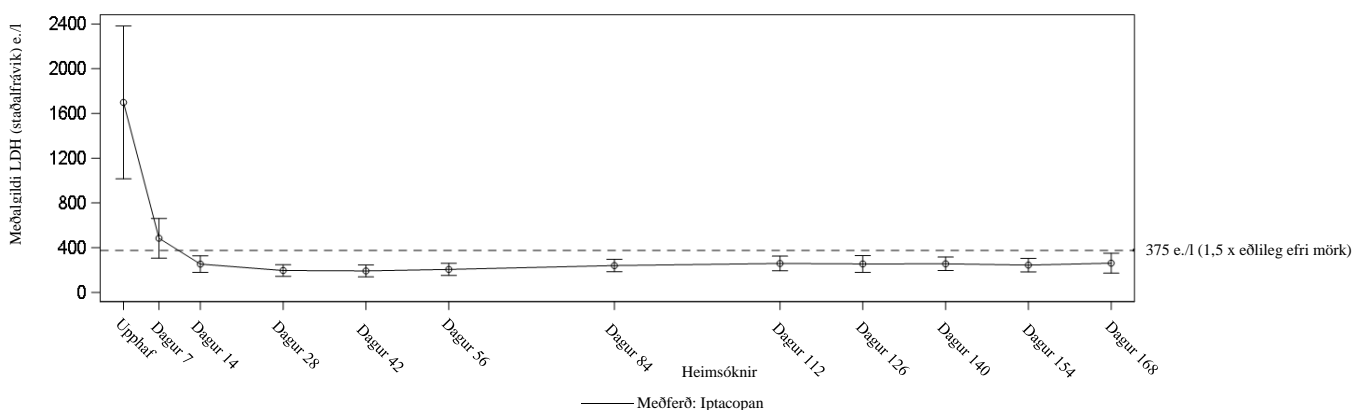
Verkun byggðist á aðalendapunktinum sem var mat á áhrifum iptacopan meðferðar á hversu hátt hlutfall sjúklinga náðu framför hvað varðar blóðrauða (viðvarandi hækkun um ≥ 2 g/dl á blóðrauðagildum miðað við upphaf, án þess að rauðkornablóðgjöf væri nauðsynleg, eftir 24 vikur).

Sjá ítarlegar verkunarniðurstöður í töflu 3 og breytingar á meðalgildi laktatdehýdrógenasa meðan á 24 vikna aðalmeðferðartímabilinu stóð á mynd 2.

Tafla 3 Niðurstöður varðandi verkun fyrir 24 vikna aðalmeðferðartímabilið í APPOINT-PNH

Endapunktur	Iptacopan (N=40) 95% CI
Aðalendapunktur	
Fjöldi sjúklinga sem nær framför hvað varðar blóðrauða (viðvarandi hækkun á blóðrauðagildum ≥ 2 g/dl frá upphafi ^a án blóðgjafa) Svörunarhlutfall ^c (%)	31/33 ^b 92,2 (82,5; 100,0) ^d
Aukaendapunktur	
Fjöldi sjúklinga sem nær viðvarandi blóðrauðagildum ≥ 12 g/dl ^a án blóðgjafa Svörunarhlutfall ^c (%)	19/33 ^b 62,8 (47,5; 77,5)
Fjöldi sjúklinga sem kemst hjá blóðgjöf ^{e,f} Tíðni hjásneiðingar blóðgjafar ^c (%)	40/40 ^b 97,6 (92,5; 100,0)
Breyting á blóðrauðagildum frá upphafi (g/dl) (aðlöguð meðalbreyting ^g)	+4,3 (3,9; 4,7)
Klínískt gegnumbrotsrauðkornarof ^{i,j} , % (n/N) Tíðni klíníks gegnumbrotsrauðkornarofs á ársgrundvelli	0/40 0,0 (0,0; 0,2)
Breyting á heildarfjölda netfrumna frá upphafi (10 ⁹ /l) (aðlöguð meðalbreyting ^h)	-82,5 (-89,3; -75,6)
Prósentubreyting á laktatdehýdrógenasa frá upphafi (aðlöguð meðalbreyting ^h)	-83,6 (-84,9; -82,1)
Hlutfall sjúklinga með meiriháttar aukaverkanir á æðakerfi ⁱ	0,0
<p>^{a,e,j} Metið frá degi 126 til 168^(a), degi 14 til 168^(e), degi 1 til 168^(j).</p> <p>^b Byggt á fyrirliggjandi gögnum frá sjúklingum sem hægt var að meta. (Hjá sjö sjúklingum sem skorti hluta upplýsinga um miðlæg blóðrauðagildi á dögum 126 til 168 var ekki hægt að staðfesta blóðfræðilega svörun á ótvíræðan hátt. Blóðfræðileg svörun var fengin með endurteknum tilreikningi. Þessir sjúklingar hættu ekki meðferðinni.)</p> <p>^c Svörunarhlutfall endurspeglar hlutfall metið samkvæmt líkani.</p> <p>^d Mörk til að sýna fram á ávinning miðuðust við 15%, sem er hlutfallið sem búist hefði verið við með meðferð með C5-tálma.</p> <p>^f Hjasneiðing blóðgjafar er skilgreind sem það að komast hjá því að fá blóðgjöf með rauðum blóðkornum frá degi 14 til 168 eða að uppfylla skilyrði fyrir blóðgjöf frá degi 14 til 168.</p> <p>^{g,h} Aðlöguð meðalbreyting metin frá degi 126 til 168, gildi frá innan 30 dögum eftir blóðgjöf voru ekki tekin með^(g)/tekin með^(h) í greininguna.</p> <p>ⁱ Klínískt gegnumbrotsrauðkornarof er skilgreint sem það að uppfylla klínísk viðmið (annaðhvort lækkun á blóðrauðagildum um ≥ 2 g/dl samanborið við síðustu mælingu eða innan 15 daga eða teikn eða einkenni um stórsæja blóðrauðamigu, sársaukafulla kreppu, kyngingartregðu eða önnur marktæk klínísk teikn eða einkenni sem tengjast köstóttri næturblóðrauðamigu) og rannsóknarviðmið (laktatdehýdrógenasi $>1,5$ x eðlileg efri mörk og aukning hefur orðið samanborið við tvö síðustu skiptin sem þetta var metið).</p>	

Mynd 2 Meðalgildi laktatdehýdrógenasa (LDH) (e./l) á 24 vikna aðalmeðferðartímabilinu í APPOINT-PNH



Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á FABHALTA hjá einum eða fleiri undirhópum barna við köstóttri næturblóðrauðamigu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir inntöku náði iptacopan hámarksplasmabéttni u.þ.b. 2 klst. eftir skammt. Við ráðlagðan 200 mg meðferðarskammt tvisvar sinnum á sólarhring er jafnvægi náð eftir u.þ.b. 5 daga með minniháttar uppsöfnun (1,4-faldri). Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var $C_{max,ss}$ (margfeldismeðaltal (% fráviksstuðull) við jafnvægi 4.020 ng/ml (23,8%) og $AUC_{tau,ss}$ var 25.400 ng*klst./ml (15,2%). Breytileiki á lyfjahvörfum á milli einstaklinga og hjá hverjum einstaklingi er lítill eða miðlungsmikill.

Niðurstöður úr rannsókn á áhrifum matar þar sem heilbrigðir einstaklingar neyttu máltíðar sem var hitaeiningarík og fiturík benti til þess að matur hefði ekki áhrif á C_{max} og AUC (flatarmál undir ferli) iptacopans. Því má taka iptacopan með eða án matar.

Dreifing

Iptacopan sýndi þéttiháða bindingu við prótein í plasma vegna bindingar við markþátt B í blóðrásinni. Iptacopan var 75 til 93% próteinbundið *in vitro* við viðeigandi klíniska plasmabéttni. Eftir gjöf 200 mg af iptacopani tvisvar sinnum á sólarhring var margfeldismeðaltal dreifingarrúmmáls við jafnvægi u.þ.b. 265 lítrar.

Umbrot

Helsta brotthvarfsleið iptacopans eru umbrot þar sem u.þ.b. 50% af skammtinum umbrotnar með oxunarleiðum. Umbrot iptacopans fela í sér N-alkýlsviptingu, O-etylsviptingu, oxun og vetnissviptingu aðallega fyrir tilstilli CYP2C8 með minniháttar framlagi frá CYP2D6. Bein glúkúróníðtenging (fyrir tilstilli UGT1A1, UGT1A3 og UGT1A8) er minniháttar ferli. Iptacopan var aðalefnið í plasma, um 83% af $AUC_{0-48 klst.}$. Tvenns konar asýlglúkúróníð voru einu umbrotsefnin sem fundust í plasma og voru minniháttar, um 8% og 5% af $AUC_{0-48 klst.}$. Umbrotsefni iptacopans eru ekki talin vera lyfjafræðilega virk.

Brotthvarf

Í rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir stakan 100 mg skammt til inntöku af [¹⁴C]-iptacopani var heildarútskilnaður á geislavirkni (iptacopan og umbrotsefni) að meðaltali 71,5% í hægðum og 24,8% í þvagi. Nánar tiltekið var 17,9% af skammtinum skilinn út sem upprunalegt iptacopan í þvagi og 16,8% í hægðum. Úthreinsun (CL/F) við jafnvægi eftir gjöf 200 mg af iptacopani tvisvar sinnum á sólarhring er 7.960 ml/mín. Helmingunartími ($t_{1/2}$) iptacopans við jafnvægi er u.þ.b. 25 klst eftir gjöf 200 mg af iptacopani tvisvar sinnum á sólarhring.

Línulegt/ólínulegt samband

Við skammta á bilinu 25 til 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring voru lyfjahvörf iptacopans í heildina minni en í hlutfalli við skammt. Við skammta til inntöku sem námu 100 mg og 200 mg voru þau hins vegar u.þ.b. í samræmi við skammta. Ólínulegt samband var fyrst og fremst vegna mettanlegrar bindingar iptacopans við markþátt B í plasma.

Lyfjamilliverkanir

Sérstök rannsókn var gerð á milliverkunum þar sem iptacopan var gefið heilbrigðum sjálfboðaliðum ásamt öðrum lyfjum og ekki komu fram á neinar milliverkanir sem hafa klíníska þýðingu.

Iptacopan sem hvarfefni

CYP2C8 hemlar

Þegar iptacopan var gefið ásamt klópídógreli (meðalöflugur CYP2C8 hemill), jókst C_{max} iptacopans um 5% og AUC jókst um 36%.

OATP1B1/OATP1B3 hemlar

Þegar lyfið var gefið ásamt ciclosporini (öflugur OATP 1B1/1B3 hemill, PgP og BCRP hemill), jókst C_{max} iptacopans um 41% og AUC jókst um 50%.

Iptacopan sem hemill

PgP hvarfefni

Þegar iptacopan var til staðar jókst C_{max} digoxíns (PgP hvarfefni) um 8% en AUC hélst óbreytt.

OATP hvarfefni

Þegar iptacopan var til staðar héldust C_{max} og AUC rosuvastatíns (OATP hvarfefni) óbreytt.

Sérstakir sjúklingahópar

Þýðisgreining var gerð á lyfjahvörfum byggt á gögnum frá 234 sjúklingum. Aldur (18 til 84 ára), líkamsþyngd, áætlaður gauksúunarhraði, kynþáttur og kyn höfðu ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf iptacopans. Rannsóknir sem tóku til þátttakenda af asískum uppruna sýndu að lyfjahvörf iptacopans voru svipuð og hjá þátttakendum af hvítum kynþætti.

Skert nýrnastarfsemi

Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á úthreinsun iptacopans voru metin með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Enginn klínískt marktækur munur var á úthreinsun iptacopans milli sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi og sjúklinga með vægt skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gauksúunarhraði á bilinu 60 til 90 ml/mín.) eða miðlungskerta nýrnastarfsemi (áætlaður gauksúunarhraði á bilinu 30 til 60 ml/mín.) og ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 4.2). Sjúklingar með verulega skerta nýrnastarfsemi eða í skilun hafa ekki verið rannsakaðir.

Skert lifrarstarfsemi

Samkvæmt rannsókn hjá einstaklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A, n=8), miðlungskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B, n=8) eða verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C, n=6) sáust hverfandi áhrif á altæka útsetningu fyrir iptacopani samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. C_{max} óbundins iptacopans jókst 1,4-, 1,7- og 2,1-falt og AUC_{inf} óbundins iptacopans jókst 1,5-, 1,6- og 3,7-falt hjá einstaklingum með vægt skerta, miðlungsskerta og verulega skerta lifrarstarfsemi, talið upp í sömu röð (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Eiturverkanir á æxlun

Í rannsóknum á áhrifum skammta til inntöku á frjósemi hjá dýrum hafði iptacopan ekki áhrif á frjósemi hjá karlrottum við stærstu skammta sem prófaðir voru (750 mg/kg/sólarhring) sem samsvarar 6-földum ráðlögðum hámarksdagsskammti hjá mönnum samkvæmt AUC. Áhrif á æxlunarkerfi karlkyns dýra sem gengu til baka (hrörnun í eistnaþíplum og vanmyndun sæðisfrumna) komu fram í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta við inntöku hjá rottum og hundum við skammta sem voru >3-faldur ráðlagður hámarksdagsskammtur hjá mönnum samkvæmt AUC og engin augljós áhrif komu fram á fjölda sáðfruma, lögun þeirra og hreyfanleika eða frjósemi.

Í rannsókninni á frjósemi kvendýra og snemmþroska fósturs hjá rottum takmörkuðust niðurstöður sem tengdust iptacopani við aukningu á fangmissi fyrir og eftir bólfestu og þar með færri lifandi fósturvíska eingöngu við stærsta skammtinn sem var 1.000 mg/kg/sólarhring til inntöku sem samsvarar u.þ.b. 5-földum ráðlögðum hámarksdagsskammti hjá mönnum samkvæmt heildar AUC. Sá skammtur sem hafði engin merkjanleg skaðleg áhrif (no-observed-adverse-effect level, NOAEL) nam 300 mg/kg/sólarhring sem samsvarar u.þ.b. tvöföldum ráðlögðum hámarksdagsskammti hjá mönnum samkvæmt AUC.

Rannsóknir á æxlun hjá rottum og kaninum sýndu að inntaka iptacopans meðan á líffæramyndun stóð veldur ekki skaðlegum eiturverkunum á fósturvíska eða fóstur við stærstu skammta sem samsvara 5-földum (hjá rottum) og 8-földum (hjá kaninum) ráðlögðum hámarksdagsskammti hjá mönnum sem er 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring samkvæmt AUC.

Í rannsókn hjá rottum á þroska fyrir og eftir fæðingu þar sem iptacopan var gefið kvendýrum með inntöku á meðgöngu, við fæðingu og mjólkurgjöf (frá meðgöngudegi 6 til 21. dags mjólkurgjafar) komu engar aukaverkanir fram hjá rottum með fangi eða afkvæmum þeirra við stærstu skammta sem prófaðir voru, sem voru 1.000 mg/kg/sólarhring (áætlaður 5-faldur ráðlagður hámarksdagsskammtur hjá mönnum samkvæmt AUC).

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta

Í rannsókn á langvinnum eiturverkunum var einum karlkyns hundi sem hafði fengið stærsta skammtinn (klínísk útsetningarmörk (margin to clinical exposure) nánast 20-föld) lógað 103 dögum eftir að gjöf iptacopans lauk vegna verulegs blóðleysis án endurmyndunar blóðkorna í tengslum við bandvefsmýndun í beinmerg. Meðan á meðferðartímabilinu stóð bentu blóðfræðilegar niðurstöður til bólgu og rauðkornarangmyndunar. Enginn verkunarháttur hefur verið staðfestur í tengslum við þessar niðurstöður og ekki er hægt að útiloka tengsl við meðferð.

Stökkbreytandi og krabbameinsvaldandi áhrif

Iptacopan hafði ekki eiturverkanir á erfðaefni eða stökkbreytandi áhrif í fjölda *in vitro* og *in vivo* prófa.

Rannsóknir sem gerðar voru á krabbameinsvaldandi áhrifum iptacopans til inntöku hjá músum og rottum sýndu ekki fram á nein krabbameinsvaldandi áhrif. Stærstu skammtar af iptacopani sem rannsakaðir voru hjá músum (1.000 mg/kg/sólarhring) og rottum (750 mg/kg/sólarhring) voru u.þ.b. 4-faldur og 12-faldur ráðlagður hámarksdagsskammtur hjá mönnum samkvæmt AUC, talið upp í sömu röð.

Ljóseitrun

In vitro og *in vivo* ljóseitrunarpróf sýndu tvíræðar niðurstöður. Í *in vivo* rannsókninni á ljóseitrun, þar sem iptacopan var gefið í skömmtum á bilinu 100 til 1.000 mg/kg (sem jafngildir 38-földu heildargildi C_{max} hjá mönnum við ráðlagðan hámarksdagsskammt hjá mönnum) varð vart við skammvinnan minniháttar roða, hrúður og þurrk hjá sumum músum sem ekki tengdist skammtasvörun, auk þess sem meðalþyngd eyrna jókst örlítið eftir geislun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hylkisskel

Gelatín
Rautt járnnoxíð (E172)
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnnoxíð (E172)

Prentblek

Svart járnnoxíð (E172)
Óblönduð ammoníaklausn (E527)
Kalíumhýdroxíð (E525)
Própýlenglýkól (E1520)
Skellakk (E904)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

FABHALTA er í PVC/PE/PVDC þynnum með bakhlið úr áli.

Pakkningar með 28 eða 56 hörðum hylkjum.

Fjölpakkningar með 168 (3 pakkningar með 56) hörðum hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1802/001-003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slóvenía

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Þýskaland

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskyt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Áður en til markaðssetningar FABHALTA kemur eiga markaðsleyfishafi og Lyfjastofnun að koma sér saman um innihald og framsetningu fræðsluáætlunarinnar þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingarfyrirkomulag og aðra þætti varðandi áætlunina.

Fræðsluáætlunin miðar að því að veita heilbrigðisstarfsmönnum og sjúklingum/umönnunaraðilum fræðslu um eftirfarandi öryggisþætti:

- Sýkingar af völdum hjúpaðra baktería
- Alvarlegt rauðkornarof eftir að meðferð með iptacopani er hætt

Markaðsleyfishafi skal tryggja í öllum aðildarríkjum þar sem FABHALTA er markaðssett að allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem gert er ráð fyrir að ávísi eða noti FABHALTA hafi aðgang að eða fái afhentan eftirfarandi fræðslupakka:

- Fræðsluefni fyrir lækna
- Upplýsingapakki fyrir sjúklinga

Fræðsluefni fyrir lækna:

- Samantekt á eiginleikum lyfsins
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- **Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn eiga að innihalda eftirfarandi lykilupplýsingar:**
 - FABHALTA getur aukið hættuna á alvarlegum sýkingum af völdum hjúpaðra baktería þ.m.t. *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae*.
 - Ganga á úr skugga um að sjúklingar séu bólusettir gegn *N. meningitidis* og *S. pneumoniae* áður en meðferð hefst og/eða fái fyrirbyggjandi meðferð með sýklalyfjum þar til 2 vikur eru liðnar frá bólusetningunni.
 - Mælt er með bólusetningu gegn *H. influenzae* fyrir sjúklinga þar sem bóluefni eru fáanleg.
 - Tryggja á að FABHALTA sé aðeins afgreitt eftir að fengist hefur skrifleg staðfesting á því að sjúklingurinn hafi fengið bólusetningu gegn *N. meningitidis* og *S. pneumoniae* í samræmi við gildandi verklag fyrir bólusetningar í hverju landi og/eða fái fyrirbyggjandi meðferð með sýklalyfjum.
 - Tryggja á að lækna sem ávísar lyfinu eða lyfjafræðingar fái árlega áminningu um nauðsynlegar endurbólusetningar í samræmi við gildandi verklag fyrir bólusetningar í hverju landi (þ.m.t. *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* og ef við á *H. influenzae*).
 - Hafa á eftirlit með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna um sýklasótt, heilahimnubólgu eða lungnabólgu svo sem: hiti með eða án skjálfta eða kuldahrolls, höfuðverkur og hiti, hiti og útbrot, hiti ásamt brjóstverkjum og hósta, hiti ásamt mæði/hraðri öndun, hiti ásamt hröðum hjartslætti, höfuðverkur ásamt ógleði eða uppköstum, höfuðverkur ásamt stífleika í hálsi eða baki, ringlun, beinverkir ásamt flensulíkum einkennum, þvöl húð, augun verða viðkvæm fyrir ljósi. Ef grunur er um bakteríusýkingu á að veita meðferð með sýklalyfjum án tafar.
 - Ef meðferð með FABHALTA er hætt getur það aukið hættuna á alvarlegu rauðkornarofi og því er mikilvægt að veita ráðgjöf um að fylgja skammtaáætluninni og einnig náið eftirlit með einkennum rauðkornarofs eftir að meðferð er hætt. Ef nauðsynlegt er að hætta meðferð með FABHALTA skal íhuga aðra meðferð. Ef rauðkornarof kemur fram eftir að meðferð með FABHALTA er hætt skal íhuga að hefja meðferð að nýju með FABHALTA. Hugsanleg teikn og einkenni sem fylgjast þarf með eru: hækkuð gildi laktatdehýdrógenasa ásamt skyndilegri lækkun á blóðrauða og PNH-klónstærð, þreyta, blóðrauðamiga, kviðverkir, mæði, kyngingartregða, rístruflanir eða meiriháttar aukaverkanir á æðakerfi, þ.m.t. segamyndun.
 - Upplýsingar um rannsókn á öryggi lyfs sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS) og hvernig á að ská sjúklinga í hana, ef við á.

Upplýsingapakki fyrir sjúklinga:

- Fylgiseðill
- Leiðbeiningar fyrir sjúkling/umönnunaraðila
- Öryggiskort fyrir sjúkling

- **Leiðbeiningar fyrir sjúkling/umönnunaraðila eiga að innihalda eftirfarandi lykilupplýsingar:**
 - Meðferð með FABHALTA getur aukið hættuna á alvarlegum sýkingum.
 - Læknarnir munu láta þig vita hvaða bólusetningar eru nauðsynlegar áður en meðferð hefst og/eða hvort þú þurfir að fá fyrirbyggjandi meðferð með sýklalyfjum.
 - Teikn og einkenni alvarlegrar sýkingar eru: hiti með eða án skjálfta og kuldahrolls, höfuðverkur og hiti, hiti og útbrot, hiti ásamt brjóstverkjum og hósta, hiti ásamt mæði/hraðri öndun, hiti ásamt hröðum hjartslætti, höfuðverkur ásamt ógleði eða uppköstum, höfuðverkur ásamt stífleika í hálsi eða baki, ringlun, beinverkir ásamt flensulíkkum einkennum, þvöl húð, augun verða viðkvæm fyrir ljósi.
 - Hafðu samband við lækinn ef þú færð einhver þessara teikna og einkenna sem lýst er hér að ofan og fáðu tafarlausa lækniástoð á næstu heilbrigðisstofnun.
 - Ef meðferð með FABHALTA er hætt getur það aukið hættuna á alvarlegu niðurbroti rauðra blóðkorna (rauðkornarof). Mikilvægt er að þú fylgir meðferðaráætluninni. Hugsanleg einkenni sem þú þarft að vera vakandi fyrir eru: þreyta, blóð í þvagi, kviðverkir, mæði, kyngingarerfiðleikar, rístruflanir eða meiriháttar aukaverkanir á æðakerfi, þ.m.t. segamyndun.
 - Láttu lækinn vita áður en þú hættir að taka FABHALTA.
 - Ef skammtur gleymist skaltu taka hann eins fljótt og hægt er, jafnvel þótt stutt sé í næsta skammt.
 - Þú færð öryggiskort fyrir sjúkling og þarft að hafa það meðferðis og láta alla heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla þig vita af FABHALTA meðferðinni.
 - Ef þú færð einhverjar aukaverkanir, þ.m.t. sýkingar eða alvarlegt rauðkornarof, þá er mikilvægt að þú tilkynnir þær tafarlaust.
 - Þú færð upplýsingar um skráningu í rannsókn á öryggi lyfs sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis.

- **Öryggiskort fyrir sjúkling:**
 - Yfirlýsing um að sjúklingur fái meðferð með FABHALTA.
 - Teikn og einkenni alvarlegrar sýkingar af völdum hjúpaðra baktería og varnaðarorð um að fá tafarlaust meðferð með sýklalyfjum ef grunur er um bakteríusýkingu.
 - Upplýsingar um hvar heilbrigðisstarfsmaður getur fengið frekari upplýsingar.

- **Aðgangsstýringarkerfi:**
 - Markaðsleyfishafinn skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem FABHALTA er markaðssett sé til staðar aðgangsstýringarkerfi sem tekur hefðbundnum aðgerðum til að lágmarka áhættu fram. Uppfylla þarf eftirfarandi skilyrði áður en lyfið er afgreitt:
 - Leggja skal fram skriflega staðfestingu á því að sjúklingurinn hafi fengið bólusetningu gegn *N. meningitidis* og *S. pneumoniae* sýkingum og/eða hafi fengið fyrirbyggjandi meðferð með sýklalyfjum í samræmi við gildandi verklag í hverju landi.

- **Árleg áminning um nauðsynlegar endurbólusetningar:**
 - Markaðsleyfishafinn skal senda læknum sem ávísar lyfinu eða lyfjafræðingum sem afgreiða lyfið árlega áminningu um að læknirinn/lyfjafræðingurinn þurfi að athuga hvort þörf sé á að endurbólusetja viðkomandi sjúkling sem fær meðferð með FABHALTA gegn *N. meningitidis* og *S. pneumoniae* sýkingum í samræmi við gildandi verklag fyrir bólusetningar í hverju landi.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

FABHALTA 200 mg hörð hylki
iptacopan

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur iptacopan hýdróklóríðeinhýdrat sem jafngildir 200 mg af iptacopani.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

28 hylki

56 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1802/001	28 hörð hylki
EU/1/24/1802/002	56 hörð hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

FABHALTA 200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
INNRI ASKJA PAKKNINGAR SEM INNIHELDUR 28 HÖRÐ HYLKI

1. HEITI LYFS

FABHALTA 200 mg hörð hylki
iptacopan

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur iptacopan hýdróklóríðeinhýdrat sem jafngildir 200 mg af iptacopani.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

14 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1802/001 28 hörð hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

FABHALTA 200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (MEÐ „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

FABHALTA 200 mg hörð hylki
iptacopan

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur iptacopan hýdróklóríðeinhýdrat sem jafngildir 200 mg af iptacopani.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

Fjölpaðkning: 168 (3 x 56) hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

FABHALTA 200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

FABHALTA 200 mg hörð hylki
iptacopan

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur iptacopan hýdróklóríðeinhýdrat sem jafngildir 200 mg af iptacopani.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

56 hylki
Hluti af fjölpakkingu. Ekki má selja staka pakkingu.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMUR

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

13. LOTUNÚMUR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

FABHALTA 200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

FABHALTA 200 mg hylki
iptacopan

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

FABHALTA 200 mg hörð hylki iptacopan

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um FABHALTA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota FABHALTA
3. Hvernig nota á FABHALTA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á FABHALTA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um FABHALTA og við hverju það er notað

FABHALTA inniheldur virka efnið iptacopan sem tilheyrir flokki lyfja sem kölluð eru kompliment-tálmur.

FABHALTA er notað eitt og sér hjá fullorðnum til meðferðar við köstótri næturblóðrauðamigu (PNH), sem er sjúkdómur sem lýsir sér á þann hátt að ónæmiskerfið (náttúrulegt varnarkerfi líkamans) ræðst á og eyðileggur rauð blóðkorn. FABHALTA er notað handa fullorðnum sem eru með blóðleysi (lág gildi rauðra blóðkorna) vegna niðurbrots rauðra blóðkorna.

Virka efnið í FABHALTA, iptacopan, beinist að próteini sem nefnist þáttur B og er hluti af varnarkerfi líkamans sem nefnist „komplimentkerfið“. Hjá sjúklingum með köstóttu næturblóðrauðamigu er komplimentkerfið ofvirkt og það veldur eyðingu og niðurbroti rauðra blóðkorna sem getur valdið blóðleysi, þreytu, erfiðleikum í daglegu lífi, verkjum, kviðverkjum, dökku þvagi, mæði, erfiðleikum við að kyngja, getuleysi og blóðtöppum. Iptacopan getur komið í veg fyrir að komplimentkerfið ráðist á rauð blóðkorn með því að bindast og hamla próteini af þætti B. Sýnt hefur verið fram á að lyfið fjölgar rauðum blóðkornum og dregur því úr einkennum blóðleysis.

2. Áður en byrjað er að nota FABHALTA

Ekki má nota FABHALTA

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir iptacopani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú hefur ekki fengið bólusetningu gegn *Neisseria meningitidis* og *Streptococcus pneumoniae*, nema læknirinn telji að tafarlausrar meðferðar með FABHALTA sé þörf.
- ef þú ert með sýkingu af völdum bakteríutegunda sem nefnast hjúpaðar bakteríur, þ.m.t. *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* eða *Haemophilus influenzae* af gerð B áður en meðferð hefst með FABHALTA.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Alvarleg sýking af völdum hjúpaðra baktería

FABHALTA getur aukið hættuna á sýkingu af völdum hjúpaðra baktería, þ.m.t. *Neisseria meningitidis* (bakteríur sem valda mengishnettusjúkdómum, þ.m.t. alvarlegri sýkingu í himnum sem umlykja heilann og í blóði) og *Streptococcus pneumoniae* (bakteríur sem valda lungnabólguþýklissjúkdómum, þ.m.t. sýkingu í lungum, eyrum og blóði).

Leitaðu ráða hjá læknum áður en þú byrjar á meðferð með FABHALTA til þess að vera viss um að þú fái bólusetningu gegn *Neisseria meningitidis* og *Streptococcus pneumoniae*. Þú færð hugsanlega einnig bólusetningu gegn *Haemophilus influenzae* af tegund B ef boðið er upp á það þar sem þú býrð. Ef þú hefur fengið þessi bóluefni áður, gætir þú samt sem áður þurft að fá endurbólusetningu áður en meðferð hefst með FABHALTA.

Gefa skal þessar bólusetningar að minnsta kosti 2 vikum fyrir upphaf meðferðar með FABHALTA. Ef það er ekki mögulegt, færðu bólusetningu eins fljótt og hægt er eftir að meðferð er hafin með FABHALTA og læknirinn ávísar sýklalyfjum í 2 vikur eftir bólusetninguna til að draga úr hættu á sýkingu.

Hafa ber í huga að bólusetning dregur úr hættu á alvarlegum sýkingum en kemur hugsanlega ekki í veg fyrir allar alvarlegar sýkingar. Læknirinn á að hafa náð eftirlit með þér m.t.t. einkenna sýkingar.

Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú færð einhver eftirtalinna einkenna alvarlegrar sýkingar meðan á meðferð með FABHALTA stendur:

- hiti með eða án skjálfta og kuldarolls
- höfuðverkur og hiti
- hiti og útbrot
- hiti ásamt brjóstverk og hósta
- hiti ásamt mæði/hraðri öndun
- hiti ásamt hröðum hjartslætti
- höfuðverkur ásamt ógleði eða uppköstum
- höfuðverkur ásamt stífleika í hálsi eða baki
- ringlun
- beinverkir ásamt flensulíkum einkennum
- þvöl húð
- augun verða viðkvæm fyrir ljósi

Börn og unglingar

Börn og unglingar yngri en 18 ára mega ekki fá FABHALTA. Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun FABHALTA hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða FABHALTA

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig lyf sem fengin eru án lyfseðils. Einkum sem hér segir:

Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú notar tiltekin lyf þar sem þau geta hindrað rétta verkun FABHALTA:

- tiltekin lyf sem notuð eru til að meðhöndla bakteríusýkingar, á borð við rifampicin

Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú notar einhver eftirfarandi lyfja þar sem FABHALTA getur hindrað rétta verkun þessara lyfja:

- tiltekin lyf sem notuð eru til að meðhöndla flogaveiki, á borð við carbamazepin
- tiltekin lyf sem notuð eru til að koma í veg fyrir höfnun líffæris eftir líffæraígræðslu, á borð við ciclosporin, sirolimus eða tacrolimus
- tiltekin lyf sem notuð eru til að meðhöndla mígreni, á borð við ergotamin
- tiltekin lyf sem notuð eru til að meðhöndla langvinna verki, á borð við fentanyl
- tiltekin lyf sem notuð eru til að stjórna ósjálfráðum hreyfingum eða hljóðum, á borð við pimozid
- tiltekin lyf sem notuð eru til að meðhöndla óeðlilegan takt hjartans, á borð við quinidin
- tiltekin lyf sem notuð eru til að meðhöndla sykursýki af gerð 2, á borð við repaglinid
- tiltekin lyf sem notuð eru til að meðhöndla sýkingu af völdum lifrabólgu C, á borð við dasabuvir
- tiltekin lyf sem notuð eru til að meðhöndla krabbamein, á borð við paclitaxel

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Þú skalt einnig láta lækninn vita ef þú verður þunguð á meðan meðferð með FABHALTA stendur. Læknirinn ræðir við þig um mögulega áhættu við notkun FABHALTA á meðgöngu eða við brjóstgjöf.

Læknirinn ákveður hvort þú skulir taka FABHALTA á meðgöngu að undangengnu vandlegu mati á áhættu og ávinningi.

Ekki er þekkt hvort iptacopan, virka efnið í FABHALTA, berst í brjóstamjólki og hefur áhrif á barn sem er á brjósti.

Læknirinn ákveður hvort hætta skuli brjóstgjöf eða meðferð með FABHALTA byggt á kostum brjóstgjafar fyrir barnið og ávinningi meðferðar fyrir þig.

Akstur og notkun véla

Lyfið hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

3. Hvernig nota á FABHALTA

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ekki má nota stærri skammt en þann sem læknirinn ákvað.

Ráðlagður skammtur er 200 mg (eitt hylki) til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring (einu sinni að morgni og einu sinni að kvöldi). Gleypið FABHALTA hylkið með glasi af vatni.

Ef FABHALTA er tekið á sama tíma á hverjum degi hjálpar það þér að muna eftir því að taka lyfið.

Mikilvægt er að taka FABHALTA samkvæmt leiðbeiningum læknisins til að draga úr hættunni á niðurbroti rauðra blóðkorna af völdum köstótttrar næturblóðrauðamigu.

Notkun FABHALTA með mat

FABHALTA má taka með eða án matar.

Skipt úr öðrum lyfjum við köstótttri næturblóðrauðamigu yfir í FABHALTA

Þú skalt spyrja lækinn hvenær þú átt að byrja að taka FABHALTA ef þú ert að skipta úr einhverju öðru lyfi við köstótttri næturblóðrauðamigu.

Hversu lengi á að taka FABHALTA

Köstótt næturblóðrauðamiga er ævilangur sjúkdómur og þú getur búist við því að þurfa að nota FABHALTA í langan tíma. Læknirinn mun hafa reglulegt eftirlit með ástandi þínu til að athuga hvort meðferðin hafi tilætluð áhrif.

Ræddu við lækinn ef þú ert með spurningar um það hversu lengi þú þarft að nota FABHALTA.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú hefur fyrir slysi tekið of mörg hylki eða ef einhver annar hefur tekið lyfið inn fyrir slysi.

Ef gleymist að taka FABHALTA

Ef skammtur eða skammtar gleymast skaltu taka einn skammt af FABHALTA um leið og þú manst eftir því (jafnvel þó stutt sé í næsta áætlaða skammt), taktu síðan næsta skammt á venjulegum tíma. Ef þú gleymir nokkrum skömmtum í röð skaltu hafa samband við lækinn og hann ákveður hugsanlega að hafa eftirlit með þér hvað varðar teikn og einkenni um eyðingu rauðra blóðkorna (sjá kaflann „Ef hætt er að nota FABHALTA“ hér á eftir).

Ef hætt er að nota FABHALTA

Ef meðferð með FABHALTA er hætt getur sjúkdómurinn versnað. Ekki hætta að taka FABHALTA nema læknirinn segi þér að gera það.

Ef læknirinn ákveður að hætta meðferð með lyfinu verður fylgst náið með þér í a.m.k. 2 vikur eftir að meðferð lauk með tilliti til einkenna um eyðingu rauðra blóðkorna. Læknirinn ávísar hugsanlega öðru lyfi við köstótttri næturblóðrauðamigu eða lætur þig byrja aftur á meðferð með FABHALTA.

Einkenni eða vandamál sem geta komið fram vegna niðurbrots rauðra blóðkorna eru m.a.:

- lág blóðrauðagildi í blóði, samkvæmt blóðrannsóknnum
- þreyta
- blóð í þvagi
- verkir í maga (kviðverkir)
- mæði
- erfiðleikar við að kyngja
- rístruflanir (getuleysi)
- blóðtappar (segamyndun)

Hafðu samband við lækinn ef þú færð einhver þessara einkenna eftir að meðferðinni hefur verið hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Algengasta alvarlega aukaverkunin sem tilkynnt var um var þvagfærasýking.

Ef þú finnur fyrir einhverju af einkennum alvarlegrar sýkingar sem talin eru upp í „Alvarleg sýking af völdum hjúpaðra baktería“ í kafla 2 í fylgiseðlinum skaltu tafarlaust láta lækinn vita.

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýkingar í nefi og hálsi (sýking í efri hluta öndunarfæra)
- höfuðverkur
- niðurgangur

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- þrálátur hósti eða erting í öndunarfærum (berkjubólga)
- lítill fjöldi blóðflagna (sem gera blóðinu kleift að storkna) í blóðinu (blóðflagnafæð) sem getur valdið aukinni tilhneigingu til að fá blæðingu eða marbletti
- sundl
- magaverkur (kviðverkur)
- ógleði
- liðverkir

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- sýking í lungum sem getur valdið brjóstverk, hósta og hita
- útbrot ásamt kláða (ofsakláði)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á FABHALTA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

FABHALTA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er iptacopan.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Hylkisskel: Gelatín, rautt járnnoxíð (E172), títantvíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172)
 - Prentblek: Svart járnnoxíð (E172), óblönduð ammoníaklausn (E527), kalíumhýdroxíð (E525), própýlenglýkól (E1520), skellakk (E904)

Lýsing á útliti FABHALTA og pakkningastærðir

Fölgul ógegnisæ hörð hylki merkt „LNP200“ á bolnum og „NVR“ á lokinu, sem innhalda hvítt eða nánast hvítt til fjölfjólubleikt duft. Stærð hylkisins er u.þ.b. 21 til 22 mm.

FABHALTA er í PVC/PE/PVDC þynnum með bakhlið úr áli.

FABHALTA fæst í

- pakkningum með 28 eða 56 hörðum hylkjum og í
- fjölpakkningum með 3 öskjum sem hver inniheldur 56 hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slóvenía

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Þýskaland

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

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

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.