

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

FABHALTA 200 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje iptakopanijev klorid monohidrat v količini, ki ustreza 200 mg iptakopana.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Bledo rumena neprozorna trda kapsula velikosti 0 (21,2 do 22,2 mm) z oznako "LNP200" na telesu in oznako "NVR" na kapici kapsule, ki vsebuje prašek bele ali skoraj bele do blede vijoličasto-rožnate barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo FABHALTA je indicirano kot monoterapija pri zdravljenju paroksizmalne nočne hemoglobinurije (PNH) pri odraslih bolnikih s hemolitično anemijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 200 mg peroralno dvakrat na dan.

Zdravstveni delavci morajo bolnikom s PNH pojasniti pomen upoštevanja razporeda odmerjanja za zmanjševanje tveganja za hemolizo (glejte poglavje 4.4).

Če bolnik izpusti enega ali več odmerkov, mu je treba svetovati, naj čimprej vzame en odmerek (tudi če je to tik pred naslednjim odmerkom po razporedu) in nato nadaljuje z odmerjanjem po običajnem razporedu. Bolnike, ki izpustijo več odmerkov zapored, je treba spremljati glede morebitnih znakov in simptomov hemolize.

Paroksizmalna nočna hemoglobinurija je bolezen, pri kateri je potrebno kronično zdravljenje. Jemanja tega zdravila ni priporočljivo prekinjati, razen če je to klinično indicirano (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, ki prehajajo z zaviralca C5 (ekulizumab, ravulizumab) ali drugih zdravil za zdravljenje PNH na iptakopan

Za zmanjševanje možnega tveganja za hemolizo zaradi nenadne prekinitve zdravljenja:

- pri bolnikih, ki prehajajo z ekulizumaba, je treba zdravljenje z iptakopanom uvesti najkasneje 1 teden po zadnjem odmerku ekulizumaba,
- pri bolnikih, ki prehajajo z ravulizumaba, je treba zdravljenje z iptakopanom uvesti najkasneje 6 tednov po zadnjem odmerku ravulizumaba.

Prehajanja z drugih zaviralcev komplemента razen ekulizumaba in ravulizumaba niso preučili.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Pri bolnikih, starih 65 let ali več, prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije [eGFR] med 60 in < 90 ml/min) ali zmerno okvaro ledvic (eGFR med 30 in < 60 ml/min) prilagajanje odmerka ni potrebno. Zaenkrat ni na voljo podatkov za bolnike s hudo okvaro ledvic ali na dializnem zdravljenju, zato zanje ni mogoče podati priporočil za odmerjanje (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C) uporaba iptakopana ni priporočljiva. Pri bolnikih z blago (Child-Pugh stopnje A) ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje B) prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost iptakopana pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Zdravilo je mogoče jemati skupaj s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- bolniki, ki trenutno niso zaščiteni s cepivom proti okužbam z bakterijami *Neisseria meningitidis* in *Streptococcus pneumoniae*, razen če tveganje zaradi odloženega zdravljenja pretehta tveganje za okužbo z navedenimi inkapsuliranimi bakterijami (glejte poglavje 4.4),
- bolniki, ki imajo ob začetku zdravljenja neozdravljeno okužbo s katero od inkapsuliranih bakterij, med katerimi so *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ali *Haemophilus influenzae* tipa B.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Resne okužbe z inkapsuliranimi bakterijami

Uporaba zaviralcev komplemента, kot je iptakopan, lahko pri posameznikih poveča dovzetnost za resne, življenjske ogrožajoče ali smrtne okužbe z inkapsuliranimi bakterijami. Da bi zmanjšali tveganje za okužbo, je treba vse bolnike cepiti proti okužbi z inkapsuliranimi bakterijami, med katerimi sta *Neisseria meningitidis* in *Streptococcus pneumoniae*. Če je na voljo ustrezno cepivo, je bolnike priporočljivo cepiti proti okužbi z bakterijo *Haemophilus influenzae* tipa B. Zdravstveni delavci naj upoštevajo priporočila lokalnih smernic za cepljenje.

Bolnik mora biti cepljen najmanj 2 tedna pred prejemom prvega odmerka iptakopana. Če je treba zdravljenje uvesti pred cepljenjem, je treba bolnika cepiti čimprej in mu za obdobje 2 tednov po prejemu cepiva nuditi antibiotično zaščito.

Če je potrebno, naj bolnik prejme pozitivno cepljenje v skladu s priporočili lokalnih smernic za cepljenje.

Cepljenje zmanjša možnost za resno okužbo, vendar je ne more povsem preprečiti. Če je ne prepoznamo in zdravimo dovolj zgodaj, se resna okužba lahko hitro razvije v življenjske ogrožajočo ali smrtno. Bolnike je treba seznaniti z zgodnjimi znaki in simptomi resne okužbe in jih ustrezno spremljati. Ob sumu na okužbo jih je treba takoj pregledati in zdraviti. O uporabi iptakopana v času zdravljenja resne okužbe je mogoče razmisliti šele po oceni tveganj in koristi (glejte poglavje 4.8).

Laboratorijsko spremljanje PNH

Bolnike, ki imajo PNH in prejemajo iptakopan, je treba redno spremljati glede znakov in simptomov hemolize, vključno z merjenjem vrednosti laktat dehidrogenaze (LDH).

Spremljanje klinične slike PNH po prekinitvi zdravljenja

Če mora bolnik zdravljenje prekiniti, ga je treba najmanj 2 tedna po prejemu zadnjega odmerka skrbno spremljati glede znakov in simptomov hemolize. Njeni znaki in simptomi so med drugim lahko zvišana vrednost LDH ob sočasnem nenadnem znižanju vrednosti hemoglobina ali zmanjšanju velikosti klonov PNH, utrujenost, hemoglobinurija, bolečina v trebuhu, dispneja, disfagija, erektilna disfunkcija ali pomembni neželeni žilni dogodki (MAVE - major adverse vascular events), kar vključuje vensko ali arterijsko trombozo. Če je prekinitve zdravljenja nujna, je treba razmisliti o uvedbi drugega zdravila.

Če po prekinitvi uporabe iptakopana pride do hemolize, je treba razmisliti o ponovni uvedbi zdravljenja.

Sočasno odmerjanje z drugimi zdravili

Sočasne uporabe iptakopana z močnimi induktorji CYP2C8, UGT1A1, P-glikoproteina, BCRP in OATP1B1/3 niso klinično proučevali, zato zaradi možnosti zmanjšanja učinkovitosti iptakopana sočasna uporaba z njimi ni priporočena (glejte poglavje 4.5). Če ni mogoče izbrati drugega sočasnega zdravila, je treba bolnike spremljati glede morebitnih znakov in simptomov hemolize.

Izobraževalno gradivo

Vsi zdravniki, ki nameravajo predpisovati zdravilo FABHALTA, morajo poskrbeti, da bodo prejeli izobraževalno gradivo za zdravnike in se z njim seznanili. Zdravniki morajo bolniku razložiti koristi in tveganja zdravljenja z zdravilom FABHALTA, se z njim pogovoriti in mu izročiti paket z informacijami za bolnika. Bolniku morajo naročiti, naj takoj poišče zdravniško pomoč, če po prekinitvi zdravljenja opazi znake ali simptome resne okužbe ali resne hemolize.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vplivi drugih zdravil na iptakopan

Močni induktorji CYP2C8, UGT1A1, P-glikoproteina, BCRP in OATP1B1/3

Čeprav sočasnega odmerjanja iptakopana z močnimi induktorji CYP2C8, UGT1A1, P-glikoproteina, BCRP in OATP1B1/3, kot je rifampicin, klinično niso proučevali, sočasna uporaba z iptakopanom zaradi možnosti zmanjšanja učinkovitosti iptakopana ni priporočena (glejte poglavje 4.4).

Vplivi iptakopana na druga zdravila

Substrati CYP3A4

Podatki raziskav *in vitro* kažejo, da ima iptakopan potencial za indukcijo CYP3A4 in lahko zmanjša izpostavljenost občutljivim substratom CYP3A4. Sočasne uporabe iptakopana z občutljivimi substrati CYP3A4 klinično niso proučevali. Če je potrebno sočasno odmerjanje iptakopana z občutljivimi substrati CYP3A4, je potrebna previdnost, zlasti če gre za substrate z ozkim terapevtskim oknom (kot so karbamazepin, ciklosporin, ergotamin, fentanil, pimozid, kinidin, sirolimus, takrolimus).

Substrati CYP2C8

Podatki raziskav *in vitro* kažejo, da ima iptakopan potencial za časovno odvisno zaviranje CYP2C8 in lahko poveča izpostavljenost občutljivim substratom CYP2C8, kot so repaglinid, dasabuvir ali paklitaksel. Sočasne uporabe iptakopana z občutljivimi substrati CYP2C8 klinično niso proučevali. Če je potrebno sočasno odmerjanje iptakopana z občutljivimi substrati CYP2C8, je potrebna previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi iptakopana pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje pri 2-kratni do 8-kratni izpostavljenosti, ki je pri ljudeh dosežena pri odmerjanju največjega priporočenega odmerka za človeka (MRHD - maximum recommended human dose) (glejte poglavje 5.3).

PNH v nosečnosti je povezana z neželenimi izidi za mater, vključno s poslabšanjem citopenij, trombotičnimi dogodki, okužbami, krvavitvami, spontanimi splavi in večjo umrljivostjo mater, ter z neželenimi izidi za plod, kar vključuje smrt ploda in prezgodnji porod.

O uporabi iptakopana pri nosečnicah ali ženskah, ki nameravajo zanositi, se lahko, v primeru, da je to potrebno, razmisli šele po predhodni skrbni oceni tveganj in koristi.

Dojenje

Ni znano, ali se iptakopan izloča v materino mleko. O učinkih iptakopana na dojenega novorojenca/otroka oziroma o vplivu na nastajanje mleka ni podatkov.

Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom FABHALTA, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o vplivu iptakopana na plodnost pri človeku ni na voljo. Razpoložljivi podatki iz predkliničnih študij ne kažejo, da bi zdravljenje z iptakopanom vplivalo na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo FABHALTA nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili okužba zgornjih dihal (18,9 %), glavobol (18,3 %) in diareja (11,0 %). Resen neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali, je bila okužba sečil (1,2 %).

Pregled neželenih učinkov

V preglednici 1 so navedeni neželeni učinki, ki so jih opažali v kliničnih študijah z iptakopanom pri bolnikih s PNH. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA in po pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) ali zelo redki ($< 1/10\,000$).

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki

Organski sistem Neželeni učinek	Kategorija pogostnosti
Infekcijske in parazitske bolezni	
okužba zgornjih dihal ¹	zelo pogosti
okužba sečil ²	pogosti
bronhitis ³	pogosti
bakterijska pljučnica	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
znižano število trombocitov	pogosti
Bolezni živčevja	
glavobol ⁴	zelo pogosti
omotičnost	pogosti
Bolezni prebavil	
diareja	zelo pogosti
bolečine v trebuhu ⁵	pogosti
navzea	pogosti
Bolezni kože in podkožja	
urtikarija	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
artralgiya	pogosti
¹ Okužba zgornjih dihal vključuje naslednje prednostne izraze: influenza, nazofaringitis, faringitis, rinitis, sinuzitis in okužba zgornjih dihal.	
² Okužba sečil vključuje naslednja prednostna izraza: okužba sečil in cistitis zaradi okužbe z bakterijo <i>Escherichia coli</i> .	
³ Bronhitis vključuje naslednje prednostne izraze: bronhitis, bronhitis zaradi okužbe s hemofilusom in bakterijski bronhitis.	
⁴ Glavobol vključuje naslednja prednostna izraza: glavobol in neprijeten občutek v glavi.	
⁵ Bolečine v trebuhu vključujejo naslednje prednostne izraze: bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, občutljivost trebuha in neprijeten občutek v trebuhu.	

Opis izbranih neželenih učinkov

Znižano število trombocitov

O znižanju števila trombocitov so poročali pri 12/164 (7 %) bolnikov s PNH. Med temi je imelo 5 bolnikov blago izražene dogodke, 5 jih je imelo zmerno izražene dogodke, 2 bolnika pa sta imela močno izražene dogodke. Bolniki z močno izraženimi dogodki so imeli sočasno prisotna protitelesa proti trombocitom ali idiopatsko aplazijo kostnega mozga z že prej prisotno trombocitopenijo. V prvih 2 mesecih zdravljenja z iptakopanom so dogodki nastopili pri 7/12 bolnikov, po dolgotrajnejši izpostavljenosti (od 111 do 951 dni) pa pri 5/12 bolnikov. Na presečni datum so pri 7 bolnikih (58 %) navedene težave povsem izzvenele ali so bile v fazi izzvenevanja, zdravljenje z iptakopanom pa so pri vseh bolnikih nadaljevali ves čas.

Okužbe

V kliničnih študijah PNH so pri 1/164 (0,6 %) bolniku s PNH med zdravljenjem z iptakopanom poročali o resni bakterijski pljučnici. Bolnik je bil cepljen proti okužbam z bakterijami *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* in *Haemophilus influenzae* tipa B in je po zdravljenju z antibiotiki okrevал v času, ko je nadaljeval zdravljenje z iptakopanom.

Zvišanje vrednosti holesterola v krvi in krvnega tlaka

Pri bolnikih, ki so prejeli iptakopan 200 mg dvakrat na dan v kliničnih študijah za zdravljenje PNH, so opazili povprečno zvišanje vrednosti celokupnega holesterola in holesterola LDL od izhodiščnih za približno 0,7 mmol/l po 6 mesecih. Povprečne vrednosti so ostale v okviru normalnih vrednosti. Opazili so zvišanje krvnega tlaka, zlasti diastoličnega krvnega tlaka, s povprečjem zvišanja za 4,7 mmHg po 6 mesecih. Povprečna vrednost diastoličnega krvnega tlaka ni presegla 80 mmHg. Pri bolnikih s PNH so bila zvišanja celokupnega holesterola, holesterola LDL in diastoličnega krvnega tlaka v korelaciji z zvišanjem vrednosti hemoglobina (z izboljšanjem anemije) (glejte poglavje 5.1).

Znižanje srčne frekvence

Pri bolnikih, ki so v kliničnih študijah PNH prejeli iptakopan 200 mg dvakrat na dan, so po 6 mesecih opazili povprečno znižanje srčne frekvence za približno 5 utripov v minuti (s povprečno srčno frekvenco 68 utripov v minuti).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V času zdravljenja v kliničnih študijah je nekaj bolnikov prejelo do 800 mg iptakopana na dan. Bolniki so ta odmerek dobro prenašali. Pri zdravih prostovoljcih je bil najvišji odmerek, prejet kot enkratni odmerek, 1200 mg in tega so preiskovanci dobro prenašali.

V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba uvesti splošne podporne ukrepe in simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci komplementa, oznaka ATC: L04AJ08

Mehanizem delovanja

Iptakopan je proksimalni zaviralec aktivacije komplementa, ki usmerjeno deluje na faktor B (FB) in s tem selektivno zavira alternativno pot. Zaviranje faktorja B v alternativni poti aktivacije komplementa preprečuje aktivacijo konvertaze C3 in nadaljnjo tvorbo konvertaze C5, s čimer nadzoruje tako s C3 posredovano ekstravaskularno hemolizo (EVH) kot s terminalnim komplementom posredovano intravaskularno hemolizo (IVH).

Farmakodinamični učinki

Pri zdravih prostovoljcih je zaviralni učinek nastopil ≤ 2 uri po prejemu enkratnega odmerka iptakopana, pri čemer so zaviralni učinek alternativne poti aktivacije komplementa izmerili s testom alternativne poti *ex vivo* z meritvijo ravni Bb (fragmenta b faktorja B) in ravni C5b-9 v plazmi.

Učinek iptakopana je bil primerljiv pri bolnikih s PNH, ki so predhodno prejeli zaviralce C5, in pri bolnikih brez predhodnega zdravljenja.

Pri bolnikih s PNH brez predhodnega zdravljenja je iptakopan 200 mg dvakrat na dan po 12 tednih znižal vrednosti LDH za $> 60\%$ od izhodiščne vrednosti in ta učinek ohranjal ves čas do zaključka študije.

Elektrofiziologija srca

V klinični študiji intervala QTc pri zdravih prostovoljcih enkratni supratrapevtski odmerki iptakopana do 1200 mg (pri katerih je bila izpostavljenost učinkovini več kot 4-krat tolikšna kot pri odmerjanju 200 mg dvakrat na dan) niso vplivali na repolarizacijo srca ali interval QT.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost iptakopana pri odraslih bolnikih s PNH so ocenjevali v dveh multicentričnih odprtih 24-tedenskih študijah faze III: v kontrolirani študiji z aktivnim primerjalnim zdravilom (APPLY-PNH) in v študiji z eno samo skupino (APPOINT-PNH).

Študija APPLY-PNH: bolniki s PNH in predhodnim zdravljenjem z zaviralcem C5

V študijo APPLY-PNH so vključili odrasle bolnike s PNH (velikost eritrocitnega klona $\geq 10\%$) z rezidualno anemijo (vrednost hemoglobina < 10 g/dl) kljub predhodnemu zdravljenju z zaviralcem C5 (bodisi z ekulizumabom ali ravulizumabom) s stabilnim režimom zdravljenja najmanj 6 mesecev pred randomizacijo.

Bolnike ($N = 97$) so randomizirali v razmerju 8:5 na prejemanje bodisi iptakopana 200 mg peroralno dvakrat na dan ($N = 62$) ali na nadaljevanje zdravljenja z zaviralcem C5 (ekulizumab $N = 23$ ali ravulizumab $N = 12$) v celotnem 24-tedenskem obdobju randomiziranega kontroliranega zdravljenja. Randomizacija je bila stratificirana glede na predhodno zdravljenje z zaviralcem C5 in glede na zdravljenje s transfuzijami v zadnjih 6 mesecih.

Demografske značilnosti in izhodiščne lastnosti bolezni so bile med obema študijskima skupinama enakomerno porazdeljene. Ob izhodišču je bila povprečna starost bolnikov v skupini z iptakopanom 51,7 leta (standardni odklon [SD] 16,9 leta; od 22 do 84 let), v skupini z zaviralcem C5 pa 49,8 leta (SD 16,7 leta; od 20 do 82 let). V obeh skupinah je bilo 69 % bolnikov ženskega spola. Povprečna vrednost hemoglobina je bila v skupini z iptakopanom 8,9 g/dl (SD 0,7 g/dl), v skupini z zaviralcem C5 pa 8,9 g/dl (SD 0,9 g/dl). Najmanj eno transfuzijo v zadnjih 6 mesecih pred randomizacijo je v skupini z iptakopanom prejelo 57 % bolnikov, v skupini z zaviralcem C5 pa 60 % bolnikov. Pri prejemnikih transfuzij je bilo v skupini z iptakopanom povprečno število transfuzij 3,1 (SD 2,6), v skupini z zaviralcem C5 pa 4,0 (SD 4,3). Povprečna vrednost LDH je bila v skupini z iptakopanom 269,1 e./l (SD 70,1 e./l), v skupini z zaviralcem C5 pa 272,7 e./l (SD 84,8 e./l). Povprečje absolutnega števila retikulocitov je v skupini z iptakopanom znašalo $193,2 \times 10^9/l$ (SD $83,6 \times 10^9/l$), v skupini z zaviralcem C5 pa $190,6 \times 10^9/l$ (SD $80,9 \times 10^9/l$). Povprečna skupna velikost eritrocitnega klona PNH (tip II + III) je bila v skupini z iptakopanom 64,6 % (SD 27,5 %), v skupini z zaviralcem C5 pa 57,4 % (SD 29,7 %).

V obdobju randomiziranega kontroliranega zdravljenja je 1 bolnica iz skupine z iptakopanom prekinila zdravljenje zaradi nosečnosti, v skupini z zaviralcem C5 pa zdravljenja ni prekinil noben bolnik.

Učinkovitost je temeljila na dveh primarnih ciljih opazovanja za dokaz superiornosti iptakopana v primerjavi z zaviralcem C5 pri doseganju hematološkega odziva po 24 tednih zdravljenja brez potrebe po transfuzijah, in sicer so ocenjevali delež bolnikov: 1) pri katerih je prišlo do ohranjenega zvišanja vrednosti hemoglobina od izhodiščne za ≥ 2 g/dl (izboljšanje vrednosti hemoglobina) in/ali 2) pri katerih je prišlo do ohranjene vrednosti hemoglobina ≥ 12 g/dl.

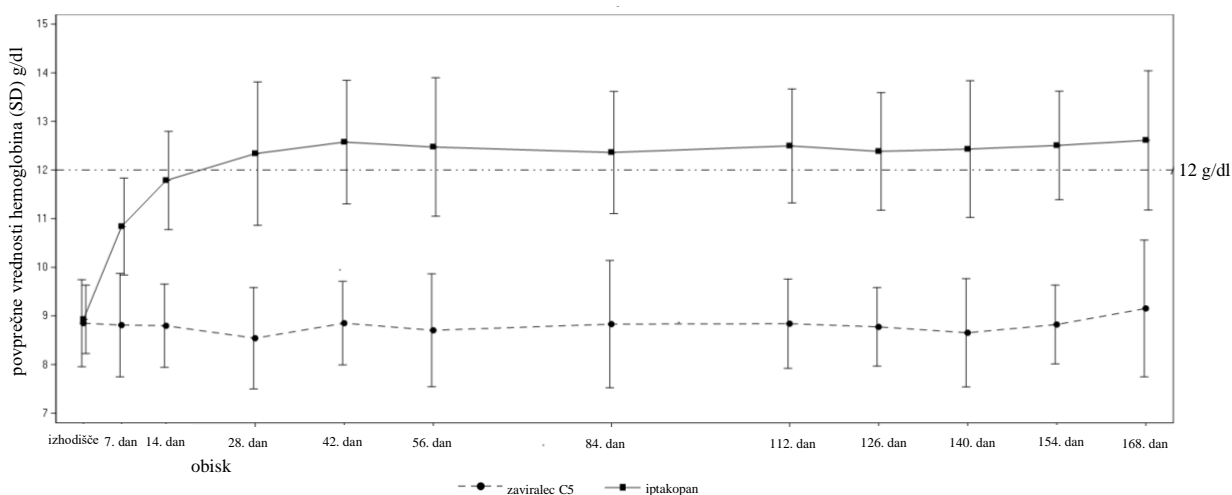
Iptakopan se je izkazal kot superioren v primerjavi z zaviralcem C5 pri dveh primarnih ciljih opazovanja, pa tudi pri več sekundarnih ciljih opazovanja, med drugim pri izogibanju transfuzijam in spremembah naslednjih vrednosti od izhodiščnih: vrednosti hemoglobina, funkcionalne ocene utrujenosti pri zdravljenju kronične bolezni FACIT-Fatigue (angl. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) in absolutnega števila retikulocitov (AŠR) ter pri letni stopnji klinične prebojne hemolize (glejte preglednico 2).

Učinek zdravljenja z iptakopanom na vrednosti hemoglobina je bil opazen že 7. dan in se je ohranil ves čas študije (glejte sliko 1).

Preglednica 2 Rezultati učinkovitosti v 24-tedenskem obdobju randomiziranega zdravljenja v študiji APPLY-PNH

Cilji opazovanja	iptakopan (N = 62)	anti-C5 (N = 35)	razlika (95-odstotni IZ) vrednost p
Primarni cilj opazovanja			
število bolnikov, ki so dosegli izboljšanje vrednosti hemoglobina (ohranjeno zvišanje vrednosti hemoglobina za ≥ 2 g/dl od izhodiščne ^a brez transfuzij)	51/60 ^b	0/35 ^b	
stopnja odziva ^c (%)	82,3	2,0	80,2 (71,2; 87,6) < 0,0001
število bolnikov, ki so dosegli ohranjeno vrednost hemoglobina ≥ 12 g/dl ^a brez transfuzij	42/60 ^b	0/35 ^b	
stopnja odziva ^c (%)	68,8	1,8	67,0 (56,4; 76,9) < 0,0001
Sekundarni cilji opazovanja			
število bolnikov, ki so se lahko izognili transfuzijam ^{d,e}	59/62 ^b	14/35 ^b	
stopnja izogibanja transfuzijam ^c (%)	94,8	25,9	68,9 (51,4; 83,9) < 0,0001
sprememba vrednosti hemoglobina od izhodiščne (g/dl) (prilagojeno povprečje ^f)	3,60	-0,06	3,66 (3,20; 4,12) < 0,0001
sprememba ocene FACIT-Fatigue od izhodiščne (prilagojeno povprečje ^g)	8,59	0,31	8,29 (5,28; 11,29) < 0,0001
klinična prebojna hemoliza ^{h,i} , % (n/N)	3,2 (2/62)	17,1 (6/35)	RR = 0,10 (0,02; 0,61)
letna stopnja klinične prebojne hemolize	0,07	0,67	0,01
sprememba absolutnega števila retikulocitov od izhodiščnega ($10^9/l$) (prilagojeno povprečje ^g)	-115,8	0,3	-116,2 (-132,0; -100,3) < 0,0001
razmerje med končno in izhodiščno vrednostjo LDH (prilagojeno geometrično povprečje ^g)	0,96	0,98	Razmerje = 0,99 (0,89; 1,10) 0,84
MAVE ^h , % (n/N)	1,6 (1/62)	0	
letna stopnja MAVE ^h	0,03	0	0,03 (-0,03; 0,10) 0,32
RR: razmerje pogostnosti (rate ratio); LDH: laktat dehidrogenaza; MAVE: pomembni neželeni žilni dogodki (major adverse vascular events)			
^{a,d,h} izvidi pridobljeni med 126. in 168. dnem ^(a) , 14. in 168. dnem ^(d) oziroma med 1. in 168. dnem ^(h)			
^b na osnovi dejanskih podatkov bolnikov, ki so bili primerni za ocenjevanje (Pri 2 bolnikih z delno pomanjkljivimi centralnimi podatki o vrednostih hemoglobina med 126. in 168. dnem hematološkega odziva ni bilo mogoče nedvomno določiti. Hematološki odziv so jima določili s pomočjo multiple imputacije. Ta dva bolnika nista prekinila sodelovanja v študiji.)			
^c stopnja odziva odraža z modelom ocenjen delež			
^e izogibanje transfuzijam (transfusion avoidance) je opredeljeno kot odsotnost transfuzije eritrocitov med 14. in 168. dnem ali odsotnost izpolnjevanja kriterijev za transfuzijo med 14. in 168. dnem.			
^{f,g} prilagojeno povprečje vrednosti med 126. in 168. dnem, pri čemer so vrednosti iz obdobja 30 dni po prejemu transfuzije izključene ^(f) oziroma vključene ^(g) v analizo			
ⁱ klinična prebojna hemoliza je opredeljena kot ustrezanje kliničnim kriterijem (bodisi znižanje vrednosti hemoglobina od zadnje meritve ali v 15 dneh za ≥ 2 g/dl ali znaki ali simptomi hude hemoglobinurije, bolečinska kriza, disfagija ali kateri od drugih pomembnih kliničnih znakov in simptomov PNH) in ustrezanje laboratorijskim kriterijem (vrednost LDH > 1,5 x ZMN in višja kot pri zadnjih dveh meritvah)			

Slika 1 Povprečna vrednost hemoglobina* (g/dl) v 24-tedenskem obdobju randomiziranega zdravljenja v študiji APPLY-PNH



*Opomba: za prikaz na sliki so vključene vse vrednosti hemoglobina, pridobljene v študiji, vključno z vrednostmi, pridobljenimi v obdobju 30 dni po prejemu transfuzije

Študija APPOINT-PNH: študija z bolniki, ki še niso prejeli zaviralcev aktivacije komplementa

Študija APPOINT-PNH je bila študija z eno samo študijsko skupino 40 odraslih bolnikov s PNH (velikost eritrocitnega klona $\geq 10\%$) in z vrednostmi hemoglobina < 10 g/dl ter LDH $> 1,5 \times$ ZMN, ki predhodno še niso prejeli zaviralca aktivacije komplementa. Vseh 40 bolnikov je v 24-tedenskem osnovnem obdobju odprtega zdravljenja prejelo iptakopan 200 mg peroralno dvakrat na dan.

Ob izhodišču je bila povprečna starost bolnikov 42,1 leta (SD 15,9 leta; od 18 do 81 let), 43 % bolnikov je bilo ženskega spola. Povprečna vrednost hemoglobina je bila 8,2 g/dl (SD 1,1 g/dl). 70 % bolnikov je v zadnjih 6 mesecih pred zdravljenjem prejelo najmanj eno transfuzijo. Pri prejemnikih transfuzij je bilo povprečno število transfuzij 3,1 (SD 2,1). Povprečna vrednost LDH je bila 1698,8 e./l (SD 683,3 e./l), povprečje absolutnega števila retikulocitov pa je bilo $154,3 \times 10^9/l$ (SD $63,7 \times 10^9/l$). Povprečna skupna velikost eritrocitnega klona PNH (tip II + III) je bila 42,7 % (SD 21,2 %). V osnovnem obdobju študije ni zdravljenja prekinil noben bolnik.

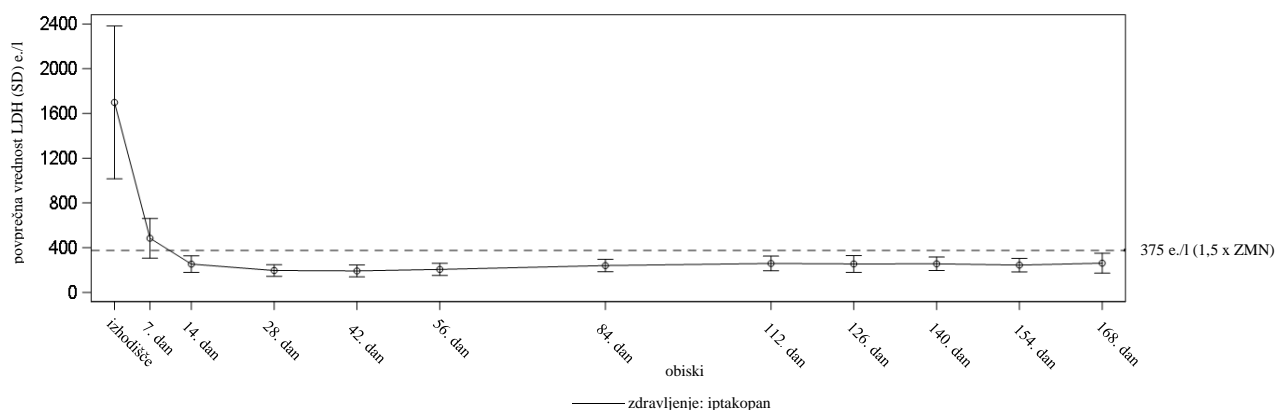
Učinkovitost je temeljila na primarnem cilju opazovanja, in sicer so za presojo učinka zdravljenja z iptakopanom ocenjevali delež bolnikov, ki so po 24 tednih dosegli izboljšanje vrednosti hemoglobina (ohranjeno zvišanje vrednosti hemoglobina od izhodiščne za ≥ 2 g/dl brez potrebe po transfuziji).

Za podrobne rezultate učinkovitosti glejte preglednico 3, za spremembe povprečne vrednosti LDH v 24-tedenskem osnovnem obdobju zdravljenja pa sliko 2.

Preglednica 3 Rezultati učinkovitosti v 24-tedenskem osnovnem obdobju zdravljenja v študiji APPOINT-PNH

Cilji opazovanja	iptakopan (N = 40) 95-odstotni IZ
Primarni cilj opazovanja	
število bolnikov, ki so dosegli izboljšanje vrednosti hemoglobina (ohranjeno zvišanje vrednosti hemoglobina za ≥ 2 g/dl od izhodiščne ^a brez transfuzij) stopnja odziva ^c (%)	31/33 ^b 92,2 (82,5; 100,0) ^d
Sekundarni cilji opazovanja	
število bolnikov, ki so dosegli ohranjene vrednosti hemoglobina ≥ 12 g/dl ^a brez transfuzij stopnja odziva ^c (%)	19/33 ^b 62,8 (47,5; 77,5)
število bolnikov, ki so se lahko izognili transfuzijam ^{e,f} stopnja izogibanja transfuzijam ^c (%)	40/40 ^b 97,6 (92,5; 100,0)
sprememba vrednosti hemoglobina od izhodiščne (g/dl) (prilagojeno povprečje ^g)	+4,3 (3,9, 4,7)
klinična prebojna hemoliza ^{i,j} , % (n/N) letna stopnja klinične prebojne hemolize	0/40 0,0 (0,0; 0,2)
sprememba absolutnega števila retikulocitov od izhodiščnega ($10^9/l$) (prilagojeno povprečje ^h)	-82,5 (-89,3; -75,6)
odstotna sprememba vrednosti LDH od izhodiščne (prilagojeno povprečje ^h)	-83,6 (-84,9; -82,1)
odstotek bolnikov z MAVE ^j	0,0
^{a,e,j} izvidi pridobljeni med 126. in 168. dnem ^(a) , 14. in 168. dnem ^(e) oziroma med 1. in 168. dnem ^(j) ^b na osnovi dejanskih podatkov bolnikov, ki so bili primerni za ocenjevanje (Pri 7 bolnikih z delno pomanjkljivimi centralnimi podatki o vrednostih hemoglobina med 126. in 168. dnem hematološkega odziva ni bilo mogoče nedvomno določiti. Hematološki odziv so jim določili s pomočjo multiple imputacije. Ti bolniki niso prekinili sodelovanja v študiji.) ^c stopnja odziva odraža z modelom ocenjen delež ^d prag za dokazano korist je bil 15 %, kar predstavlja stopnjo, ki bi jo pričakovali pri zdravljenju z zaviralcem C5 ^f izogibanje transfuzijam (<i>transfusion avoidance</i>) je opredeljeno kot odsotnost transfuzije eritrocitov med 14. in 168. dnem ali odsotnost izpolnjevanja kriterijev za transfuzijo med 14. in 168. dnem ^{g,h} prilagojeno povprečje vrednosti med 126. in 168. dnem, pri čemer so vrednosti iz obdobja 30 dni po prejemu transfuzije izključene ^(f) oziroma vključene ^(g) v analizo ⁱ klinična prebojna hemoliza je opredeljena kot ustrežanje kliničnim kriterijem (bodisi znižanje vrednosti hemoglobina od zadnje meritve ali v 15 dneh za ≥ 2 g/dl ali znaki ali simptomi hude hemoglobinurije, bolečinska kriza, disfagija ali kateri od drugih pomembnih kliničnih znakov in simptomov PNH) in ustrežanje laboratorijskim kriterijem (vrednost LDH $> 1,5$ x ZMN in višja kot pri zadnjih dveh meritvah)	

Slika 2 Povprečna vrednost LDH (e./l) v 24-tedenskem osnovnem obdobju zdravljenja v študiji APPOINT-PNH



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom FABHALTA za eno ali več podskupin pediatrične populacije s PNH (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem odmerjanju iptakopan doseže najvišjo koncentracijo v plazmi približno 2 uri po prejemu odmerka. Pri priporočenem režimu odmerjanja 200 mg dvakrat na dan doseže stanje dinamičnega ravnovesja v približno 5 dneh z manjšim (1,4-kratnim) kopičenjem. Pri zdravih prostovoljcih sta bili v stanju dinamičnega ravnovesja geometrični povprečji $C_{max,ss}$ 4020 ng/ml (koeficient variacije 23,8 %) in $AUC_{tau,ss}$ 25 400 ng*h/ml (koeficient variacije 15,2 %). Interindividualna in intraindividualna variabilnost farmakokinetičnih parametrov iptakopana je majhna do srednje velika.

Rezultati študije o vplivu hrane s sočasnim zaužitjem obroka z visoko vsebnostjo maščob in kalorij pri zdravih prostovoljcih so pokazali, da uživanje hrane ne vpliva na C_{max} in površino pod krivuljo (AUC) iptakopana. Iptakopan je zato mogoče jemati skupaj s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Iptakopan se veže na beljakovine v plazmi v odvisnosti od koncentracije zaradi vezave na ciljni protein FB v sistemske krvnem obtoku. *In vitro* je iptakopan v ustreznih kliničnih koncentracijah v plazmi v 75 % do 93 % vezan na beljakovine. Pri odmerjanju iptakopana 200 mg dvakrat na dan je geometrično povprečje navideznega volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja približno 265 litrov.

Biotransformacija

Metabolizem je poglavitna pot izločanja iptakopana iz telesa, pri čemer se približno 50 % odmerka presnovi v oksidativnih procesih. Metabolizem iptakopana vključuje N-dealkilacijo, O-deetilacijo, oksidacijo in dehidrogenacijo, večinoma s posredovanjem CYP2C8 in v manjši meri s CYP2D6. Manj pomembna pot je neposredna glukuronidacija (z UGT1A1, UGT1A3 in UGT1A8). V plazmi je poglavitna komponenta iptakopan, ki predstavlja 83 % $AUC_{0-48 h}$. Edina ugotovljena presnovka v plazmi sta bila dva acilna glukuronida, in sicer v majhni količini, saj predstavljata 8 % oziroma 5 % $AUC_{0-48 h}$. Presnovki iptakopana ne veljajo za farmakološko aktivne.

Izločanje

V študiji pri zdravih prostovoljcih je po enkratnem peroralnem odmerku 100 mg s [¹⁴C] radioaktivno označenega iptakopana predstavljala povprečna skupna radioaktivnost (iptakopan in presnovki) izločena z blatom 71,5 %, izločena z urinom pa 24,8 %. Natančneje, v obliki matičnega iptakopana se je 17,9 % odmerka izločilo v urin, 16,8 % pa v blato. Navidezni očistek (CL/F) po odmerjanju iptakopana 200 mg dvakrat na dan je v stanju dinamičnega ravnovesja 7960 ml/min. Razpolovni čas ($t_{1/2}$) iptakopana v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 25 ur pri odmerjanju iptakopana 200 mg dvakrat na dan.

Linearnost/nelinearnost

Pri odmerjanju med 25 mg in 100 mg dvakrat na dan so bili farmakokinetični parametri iptakopana večinoma nižji od parametrov pri sorazmernih odmerkih. Pri peroralnih odmerkih 100 mg in 200 mg pa so bili približno sorazmerni z odmerkom. Nelinearnost je bila v prvi vrsti pogojena z nasičenostjo vezave iptakopana na ciljni protein FB v plazmi.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

V posebni študiji interakcij, v kateri so zdravim prostovoljcem odmerjali iptakopan sočasno z drugimi zdravili, se ni pokazalo, da bi prihajalo do klinično pomembnih interakcij.

Iptakopan kot substrat

Zaviralci CYP2C8

Pri sočasnem odmerjanju iptakopana s klopidogrelom (zmernim zaviralcem CYP2C8) se je C_{max} iptakopana zvišala za 5 %, AUC iptakopana pa se je povečala za 36 %.

Zaviralci OATP1B1/OATP1B3

Pri sočasnem odmerjanju iptakopana s ciklosporinom (močnim zaviralcem prenašalca OATP 1B1/1B3 in zaviralcem P-glikoproteina in BCRP) se je C_{max} iptakopana zvišala za 41 %, AUC iptakopana pa za 50 %.

Iptakopan kot zaviralec

Substrati P-glikoproteina

V prisotnosti iptakopana se je C_{max} digoksina (substrata P-glikoproteina) zvišala za 8 %, AUC digoksina pa je ostala nespremenjena.

Substrati OATP

V prisotnosti iptakopana sta C_{max} in AUC rosuvastatina (substrata prenašalca OATP) ostali nespremenjeni.

Posebne skupine bolnikov

Populacijsko farmakokinetično analizo so izvedli na podatkih 234 bolnikov. Starost (18 do 84 let), telesna masa, ocenjena hitrost glomerulne filtracije (eGFR), rasa in spol niso bistveno vplivali na farmakokinetiko iptakopana. V študijah, ki so vključevale preiskovance azijskega porekla, se je pokazalo, da so pri njih farmakokinetični parametri iptakopana podobni kot pri preiskovancih bele rase.

Okvara ledvic

Vpliv okvare ledvic na očistek iptakopana so ocenjevali s populacijsko farmakokinetično analizo. Med bolniki z normalno ledvično funkcijo in med tistimi z blago (eGFR med 60 in 90 ml/min) oziroma zmerno (eGFR med 30 in 60 ml/min) okvaro ledvic ni bilo klinično pomembnih razlik v očistku iptakopana, zato prilagajanje odmerjanja ni potrebno (glejte poglavje 4.2). Bolnikov s hudo okvaro ledvic in tistih na dializnem zdravljenju niso proučevali.

Okvara jeter

Po podatkih iz študije, ki je vključevala preiskovance z blago (Child-Pugh stopnje A, n = 8), zmerno (Child-Pugh stopnje B, n = 8) oziroma hudo (Child-Pugh stopnje C, n = 6) okvaro jeter, so opazili zanemarljiv vpliv okvare jeter na celotno sistemsko izpostavljenost iptakopanu v primerjavi z vrednostmi pri preiskovancih z normalno jetrno funkcijo. Pri preiskovancih z blago, zmerno oziroma hudo okvaro jeter se je najvišja koncentracija C_{max} nevezanega iptakopana zvišala 1,4-krat, 1,7-krat oziroma 2,1-krat, AUC_{inf} nevezanega iptakopana pa se je povečala 1,5-krat, 1,6-krat oziroma 3,7-krat (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Reproduktivna toksičnost

V študijah vpliva peroralnega odmerjanja na plodnost pri živalih iptakopan ni vplival na plodnost samcev podgan do najvišjega testiranega odmerka (750 mg/kg/dan), ki ustreza 6-kratniku MRHD na osnovi AUC. V študiji toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so po peroralnem odmerjanju opazili reverzibilne učinke na reproduktivni sistem pri samcih podgan in psov (degeneracijo semenskih tubulov in hipospermatogenezo) pri odmerkih, ki so ustrezali > 3-kratniku MRHD na osnovi AUC brez opaznih učinkov na število, morfologijo ali gibljivost semenčic oziroma na plodnost samcev.

V študiji plodnosti samic in zgodnjega razvoja zarodka pri podganah so bile ugotovitve v povezavi z iptakopanom omejene na povečano pogostnost predimplantacijske in poimplantacijske izgube ploda in posledično manjše število živih zarodkov samo pri najvišjem odmerku 1000 mg/kg/dan peroralno, kar ustreza približno 5-kratniku MRHD na osnovi AUC. Odmerek 300 mg/kg/dan, ki predstavlja raven odmerjanja brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL - no-observed-adverse-effect level), ustreza približno 2-kratniku MRHD na osnovi AUC.

V raziskavah vpliva na sposobnost razmnoževanja na živalih pri podganah in kuncih se je pokazalo, da peroralno odmerjanje iptakopana v času organogeneze ni povzročalo neželene toksičnosti za zarodek in plod niti pri odmerjanju najvišjih odmerkov, ki so glede na AUC ustrezali 5-kratniku MRHD (pri podganah) oziroma 8-kratniku (pri kuncih) 200 mg dvakrat na dan.

V raziskavah prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah, pri katerih so iptakopan odmerjali peroralno samicam v obdobju brejosti, kotitve in laktacije (od 6. dne brejosti do 21. dne laktacije), niso opazili neželenih učinkov na breje samice in njihove potomce do najvišjega testiranega odmerka 1000 mg/kg/dan (kar je ocenjeno kot 5-kratnik MRHD na osnovi AUC).

Toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih

V študiji kronične toksičnosti so enega pasjega samca z najvišjo stopnjo odmerjanja (s skoraj 20-kratno stopnjo izpostavljenosti MOE - margin of exposure) usmrtili 103 dni po koncu odmerjanja iptakopana zaradi ireverzibilne neregnerativne hude anemije v povezavi s fibrozo kostnega mozga. V obdobju zdravljenja so opazili hematološki izvide, ki kažejo na vnetje in diseritropoezo. Mehanizma za navedena opažanja niso ugotovili in povezave z zdravljenjem ni mogoče izključiti.

Mutagenost in kancerogenost

V nizu testov *in vitro* in *in vivo* iptakopan ni deloval genotoksično ali mutageno.

V študijah kancerogenosti, ki so jih izvajali pri miših in podganah s peroralnim odmerjanjem iptakopana, niso opazili kancerogenega potenciala. Najvišji odmerki iptakopana, ki so jih proučevali pri miših (1000 mg/kg/dan) in podganah (750 mg/kg/dan), so ustrezali približno 4-kratniku oziroma 12-kratniku MRHD na osnovi AUC.

Fototoksičnost

Rezultati testov *in vitro* in *in vivo* so bili nejasni. V študiji fototoksičnosti *in vivo* pri dajanju iptakopana v odmerkih med 100 mg/kg in 1000 mg/kg na dan (kar ustreza 38-kratniku MRHD na osnovi skupne C_{max} pri človeku) so pri nekaterih miših neodvisno od višine odmerka opazili prehodno pojavljanje reakcije z blagim eritemom, krastami in suhostjo kože ter nekoliko povečano povprečno maso uhljev po obsevanju.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Ovojnica kapsule

želatina
rdeči železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

Tiskarsko črnilo

črni železov oksid (E172)
koncentrirana raztopina amonijaka (E527)
kalijev hidroksid (E525)
propilenglikol (E1520)
šelak (E904)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo FABHALTA je na voljo v pretisnih omotih iz polivinilklorida/polietilena/poliviniliden klorida (PVC/PE/PVDC) s podlago iz aluminijaste folije.

Pakiranja vsebujejo 28 ali 56 trdih kapsul.
Skupna pakiranja vsebujejo 168 (3 pakiranja po 56) trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1802/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Nemčija

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Pred prihodom zdravila FABHALTA na trg se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Izobraževalni program je namenjen zagotavljanju, da bodo zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki prejeli informacije za izobraževanje glede naslednjih pomembnih varnostnih vprašanj:

- okužbe z inkapsuliranimi bakterijami,
- resna hemoliza po prekinitvi zdravljenja z iptakopanom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo FABHALTA na trgu, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali zdravilo FABHALTA, in vsi bolniki/skrbniki, ki bodo zdravilo uporabljali, na voljo oziroma da bodo prejeli paket izobraževalnega gradiva:

- izobraževalno gradivo za zdravnike,
- paket informacij za bolnika.

Izobraževalno gradivo za zdravnike:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Vodnik za zdravstvene delavce

• Vodnik za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje ključne vsebine:

- Zdravilo FABHALTA lahko poveča tveganje za resne okužbe z inkapsuliranimi bakterijami, med katerimi so *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* in *Haemophilus influenzae*.
- Zagotovite, da bodo bolniki cepljeni proti okužbam z bakterijami *N. meningitidis* in *S. pneumoniae* pred začetkom zdravljenja in/ali bodo prejeli antibiotično profilakso v obdobju 2 tednov po cepljenju.
- Za bolnike je priporočeno cepljenje proti okužbi z bakterijo *H. influenzae*, če je na voljo ustrezno cepivo.
- Poskrbite, da bolnik prejme zdravilo FABHALTA šele po pisni potrditvi, da je bil cepljen proti okužbam z bakterijami *N. meningitidis* in *S. pneumoniae* v skladu z veljavnimi nacionalnimi smernicami za cepljenje in/ali prejema antibiotično profilakso.
- Poskrbite, da bodo predpisovalci ali farmacevti prejeli vsakoletni opomnik z opozorilom za obvezno poživitveno cepljenje v skladu z veljavnimi nacionalnimi smernicami za cepljenje (za vključno *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, in, če je primerno, *H. influenzae*).
- Spremljajte bolnike glede znakov in simptomov sepse, meningitisa ali pljučnice, kot so: vročina z drgetanjem ali mrzlico ali brez njiju, glavobol z vročino, vročina z izpuščajem, vročina z bolečino v prsnem košu in kašljem, vročina z zadihanostjo/pospešenim dihanjem, vročina s hitrim bitjem srca, glavobol z navzeo ali bruhanjem, glavobol z otrdelim vratom ali otrdelim hrbtom, zmedenost, bolečine po telesu z gripi podobnimi simptomi, vlažna lepljiva koža, preobčutljivost oči za svetlobo. Pri sumu na bakterijsko okužbo takoj začnite zdravljenje z antibiotiki.
- Prekinitev zdravljenja z zdravilom FABHALTA lahko poveča tveganje za resno hemolizo, zato je pomembno bolnike opozoriti, naj se držijo razporeda odmerjanja, ter jih skrbno spremljati glede znakov hemolize po prekinitvi zdravljenja. Če je potrebna prekinitev zdravljenja z zdravilom FABHALTA, je treba razmisliti o uvedbi drugega zdravila. Če po prekinitvi uporabe zdravila FABHALTA pride do hemolize, je treba razmisliti o ponovni uvedbi zdravila FABHALTA. Možni znaki in simptomi, na katere morate biti pozorni, so: zvišana vrednost laktat dehidrogenaze (LDH) ob sočasnem nenadnem znižanju vrednosti hemoglobina ali zmanjšanju velikosti klonov PNH, utrujenost, hemoglobinurija, bolečine v trebuhu, dispneja, disfagija, erektilna disfunkcija ali pomembni neželeni žilni dogodki, kar vključuje trombozo.
- Podatki o študijah o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS - post-authorisation safety study) in o tem, kako vanje vključiti bolnike, če je to primerno.

Paket informacij za bolnika:

- Navodilo za uporabo
- Vodnik za bolnike/skrbnike
- Opozorilna kartica za bolnika

- **Vodnik za bolnike/skrbnike mora vsebovati naslednje ključne vsebine:**
 - Zdravljenje z zdravilom FABHALTA lahko poveča tveganje za resne okužbe.
 - Zdravnik vam bo povedal, katera cepljenja so potrebna pred uvedbo zdravljenja in/ali da morate prejeti antibiotično profilakso.
 - Znaki in simptomi resne okužbe so: vročina z drgetanjem ali mrzlico ali brez njiju, glavobol z vročino, vročina z izpuščajem, vročina z bolečino v prsnem košu in kašljem, vročina z zadihanostjo/pospešenim dihanjem, vročina s hitrim bitjem srca, glavobol z občutkom slabosti ali bruhanjem, glavobol z otrdelim vratom ali otrdelim hrbtom, zmedenost, bolečine po telesu z gripi podobnimi simptomi, vlažna lepljiva koža, preobčutljivost oči za svetlobo.
 - Obvestite zdravnika, če pride do katerega od zgoraj navedenih znakov oziroma simptomov in takoj poiščite zdravniško pomoč v najbližjem zdravstvenem centru.
 - Prekinitev zdravljenja z zdravilom FABHALTA lahko poveča tveganje za resno epizodo razpada eritrocitov (hemoliza). Pomembno je, da se držite načrtovanega režima zdravljenja. Možni znaki in simptomi, na katere morate biti pozorni, so: utrujenost, kri v urinu, bolečine v trebuhu, zadihanost, oteženo požiranje, erektilna disfunkcija ali pomembni neželeni žilni dogodki, kar vključuje trombozo.
 - Obvestite zdravnika, preden prenehate uporabljati zdravilo FABHALTA.
 - Če izpustite odmerek, ga vzemite čimprej, tudi če je to tik pred naslednjim odmerkom po razporedu.
 - Prejeli boste opozorilno kartico za bolnika, ki jo morate imeti vedno pri sebi; vsakemu zdravstvenemu delavcu, ki vas obravnava, morate povedati, da se zdravite z zdravilom FABHALTA.
 - Če opazate kakršnekoli neželene učinke, kar vključuje okužbe ali resno hemolizo, je pomembno, da jih takoj poročate.
 - O podrobnostih glede morebitne vključitve v študijo o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom boste ustrezno obveščeni.

- **Opozorilna kartica za bolnika:**
 - Navedba, da bolnik prejema zdravilo FABHALTA.
 - Znaki in simptomi resnih okužb, ki jih povzročajo inkapsulirane bakterije in opozorilo, da je treba ob sumu na bakterijsko okužbo poiskati možnost takojšnjega zdravljenja z antibiotiki.
 - Kontaktni podatki za pridobivanje dodatnih informacij, ki bi jih potrebovali zdravstveni delavci.

- **Sistem nadzorovanega dostopa:**
 - Imetnik dovoljenja za promet mora zagotoviti, da je v vsaki državi članici, kjer je zdravilo FABHALTA dostopno na trgu, vzpostavljen sistem za nadzor dostopa, ki presega raven običajnih ukrepov za zmanjšanje tveganja. Pred izdajo zdravila mora biti izpolnjena naslednja zahteva:
 - predložitev pisnega potrdila o bolnikovem cepljenju proti okužbam z bakterijami *N. meningitidis* in *S. pneumoniae* in/ali prejemanju antibiotične profilakse v skladu z nacionalnimi smernicami.

- **Vsakoletni opomnik za obvezno ponovno cepljenje:**
 - Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zdravnikom, ki predpisujejo, ali farmacevtom, ki izdajajo zdravilo FABHALTA, poslati vsakoletni opomnik, naj predpisovalec oziroma farmacevt za bolnike, ki prejemajo zdravilo FABHALTA, preveri, ali potrebujejo ponovno cepljenje (poživitveno cepljenje) proti okužbam z bakterijama *N. meningitidis* in *S. pneumoniae* v skladu z veljavnimi nacionalnimi smernicami cepljenja.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

FABHALTA 200 mg trde kapsule
iptakopan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje iptakopanijev klorid monohidrat v količini, ki ustreza 200 mg iptakopana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

28 kapsul

56 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET)

EU/1/24/1802/001	28 trdih kapsul
EU/1/24/1802/002	56 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

FABHALTA 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA PAKIRANJA, KI VSEBUJE 28 TRDIH KAPSUL

1. IME ZDRAVILA

FABHALTA 200 mg trde kapsule
iptakopan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje iptakopanijev klorid monohidrat v količini, ki ustreza 200 mg iptakopana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

14 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1802/001 28 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

FABHALTA 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO S PODATKI V MODREM OKENCU)

1. IME ZDRAVILA

FABHALTA 200 mg trde kapsule
iptakopan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje iptakopanijev klorid monohidrat v količini, ki ustreza 200 mg iptakopana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

Skupno pakiranje: 168 (3 x 56) kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

FABHALTA 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ PODATKOV V MODREM OKENCU)

1. IME ZDRAVILA

FABHALTA 200 mg trde kapsule
iptakopan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje iptakopanijev klorid monohidrat v količini, ki ustreza 200 mg iptakopana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

56 kapsul
Sestavni del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

FABHALTA 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

FABHALTA 200 mg kapsule
iptakopan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB
NED

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

FABHALTA 200 mg trde kapsule iptakopan

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo FABHALTA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo FABHALTA
3. Kako jemati zdravilo FABHALTA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila FABHALTA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo FABHALTA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo FABHALTA vsebuje učinkovino iptakopan, ki sodi v skupino zdravil, imenovanih zaviralci aktivacije komplementa.

Zdravilo FABHALTA uporabljamo samostojno pri odraslih za zdravljenje paroksizmalne nočne hemoglobinurije (PNH). To je bolezen, pri kateri imunski sistem (naravni telesni obrambni sistem) napada in poškoduje eritrocite (rdeče krvne celice). Zdravilo FABHALTA uporabljamo pri odraslih, ki imajo anemijo (znižano število eritrocitov) zaradi razpada eritrocitov.

Učinkovina v zdravilu FABHALTA, iptakopan, deluje usmerjeno na beljakovino z imenom faktor B, ki je del telesnega obrambnega sistema, imenovanega "komplementni sistem". Pri bolnikih s PNH je komplementni sistem prekomerno aktiven in povzroča razgradnjo in razpad eritrocitov, kar lahko vodi v anemijo, utrujenost, oteženo funkcioniranje, bolečine, bolečine v trebuhu, temno obarvan urin, zadihanost, oteženo požiranje, impotenco in krvne strdke. Iptakopan se veže na beljakovino - faktor B in jo zavre, s tem pa preprečuje komplementnemu sistemu, da bi napadal eritrocite. Pokazalo se je, da to zdravilo zvišuje število eritrocitov in s tem lahko izboljša simptome anemije.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo FABHALTA

Ne jemljite zdravila FABHALTA

- če ste alergični na iptakopan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če še niste bili cepljeni proti okužbam z bakterijami *Neisseria meningitidis* in *Streptococcus pneumoniae*, razen če vaš zdravnik presodi, da nujno potrebujete zdravljenje z zdravilom FABHALTA;
- če imate še pred začetkom zdravljenja z zdravilom FABHALTA okužbo, ki jo povzročajo vrste bakterij, ki jim pravimo inkapsulirane bakterije, kar vključuje bakterije *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* in *Haemophilus influenzae* tipa B.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Resne okužbe, ki jih povzročajo inkapsulirane bakterije

Zdravilo FABHALTA lahko poveča tveganje za okužbe, ki jih povzročajo inkapsulirane bakterije, kar vključuje bakterije *Neisseria meningitidis* (bakterija, ki povzroča meningokokno bolezen, ki vključuje resno okužbo možganskih ovojnic in okužbo krvi) in *Streptococcus pneumoniae* (bakterija, ki povzroča pnevmokokno bolezen, ki vključuje okužbo, pljuč, ušes in krvi).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom FABHALTA se pogovorite z zdravnikom in poskrbite, da vam zagotovi ustrezna cepljenja proti okužbam z bakterijami *Neisseria meningitidis* in *Streptococcus pneumoniae*. Če je v državi, kjer živite, na voljo, boste morda prejeli tudi cepivo proti okužbi z bakterijo *Haemophilus influenzae* tipa B. Tudi če ste bili v preteklosti že cepljeni z navedenimi cepivi, boste morda, preden začnete prejemati zdravilo FABHALTA, prejeli še pozitivno cepljenje.

Navedena cepiva morate prejeti najmanj 2 tedna pred začetkom zdravljenja z zdravilom FABHALTA. Če to ni mogoče, boste cepljeni čimprej po začetku zdravljenja z zdravilom FABHALTA, zdravnik pa vam bo za ta čas predpisal antibiotike, ki jih boste za zmanjševanje tveganja za okužbo jemali tudi prva 2 tedna po cepljenju.

Vedeti morate, da cepljenje zmanjša tveganje za resne okužbe, ne preprečuje pa vseh resnih okužb. Vaš zdravnik vas mora pozorno spremljati glede simptomov okužbe.

Takoj obvestite zdravnika, če v času zdravljenja z zdravilom FABHALTA opazite katerega od naslednjih simptomov resne okužbe:

- vročina z drgetanjem ali mrzlico ali brez njiju,
- glavobol z vročino,
- vročina z izpuščajem,
- vročina z bolečino v prsnem košu in kašljem,
- vročina z zadihanostjo/pospešenim dihanjem,
- vročina s hitrim bitjem srca,
- glavobol z občutkom slabosti (navzeo) ali bruhanjem,
- glavobol z otrdelim vratom ali otrdelim hrbtom,
- zmedenost,
- bolečine po telesu z gripi podobnimi simptomi,
- vlažna lepljiva koža,
- preobčutljivost oči za svetlobo.

Otroci in mladostniki

Zdravila FABHALTA ne smete dajati otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let. Za to starostno skupino ni na voljo podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila FABHALTA.

Druga zdravila in zdravilo FABHALTA

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, kar vključuje tudi zdravila, ki jih dobite brez recepta.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete določena zdravila, ki bi lahko preprečevala ustrezno delovanje zdravila FABHALTA:

- nekatera zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb – kot je rifampicin.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate katero od naslednjih zdravil, ker bi zdravilo FABHALTA lahko preprečevalo ustrezno delovanje teh zdravil:

- nekatera zdravila za zdravljenje epilepsije – kot je karbamazepin,
- nekatera zdravila za preprečevanje zavrnitve presadka po presaditvi organa – kot so ciklosporin, sirolimus, takrolimus,
- nekatera zdravila za zdravljenje migrene – kot je ergotamin,
- nekatera zdravila za zdravljenje kroničnih bolečin – kot je fentanil,
- nekatera zdravila za obvladovanje nehotenih gibov ali slušnih zaznav – kot je pimoamid,
- nekatera zdravila za zdravljenje nepravilnosti srčnega ritma – kot je kinidin,
- nekatera zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 – kot je repaglinid,
- nekatera zdravila za zdravljenje hepatitisa C – kot je dasabuvir,
- nekatera zdravila za zdravljenje raka – kot je paklitaksel.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Prav tako morate obvestiti zdravnika, če zanosite v času zdravljenja z zdravilom FABHALTA. Z zdravnikom se boste pogovorili o možnih tveganjih jemanja zdravila FABHALTA v nosečnosti ali v obdobju dojenja.

Vaš zdravnik se bo po skrbni oceni tveganja in koristi odločil, ali lahko jemljete zdravilo FABHALTA v času nosečnosti.

Ni znano, ali iptakopan, ki je učinkovina v zdravilu FABHALTA, prehaja v materino mleko pri človeku in ali lahko škoduje dojenemu novorojenčku ali otroku.

Vaš zdravnik bo določil, ali morate prenehati z dojenjem ali prekiniti zdravljenje z zdravilom FABHALTA, pri čemer bo upošteval koristi dojenja za vašega otroka in koristi zdravljenja za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

3. Kako jemati zdravilo FABHALTA

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Ne prekoračite predpisanega odmerka.

Priporočen odmerek je 200 mg (ena kapsula), ki ga je treba zaužiti dvakrat na dan (enkrat zjutraj in enkrat zvečer). Kapsulo zdravila FABHALTA zaužijte s kozarcem vode.

Jemanje zdravila FABHALTA vsak dan ob istem času vam bo pomagalo, da ne pozabite, kdaj morate vzeti zdravilo.

Da bi zmanjšali tveganje za razpad eritrocitov zaradi PNH, je pomembno, da jemljete zdravilo FABHALTA po navodilih zdravnika.

Zdravilo FABHALTA skupaj s hrano

Zdravilo FABHALTA je mogoče jemati skupaj s hrano ali brez nje.

Prehod z drugega zdravila za zdravljenje PNH na zdravilo FABHALTA

Če prehajate z uporabe katerega od drugih zdravil za zdravljenje PNH na zdravilo FABHALTA, se posvetujte z zdravnikom, kdaj morate začeti z jemanjem zdravila FABHALTA.

Kako dolgo je treba jemati zdravilo FABHALTA

PNH je doživljenjska bolezen in zdravilo FABHALTA boste predvidoma morali uporabljati zelo dolgo. Zdravnik bo redno spremljal vaše stanje in preverjal, ali ima zdravljenje želen učinek.

Če imate vprašanja, kako dolgo boste morali jemati zdravilo FABHALTA, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila FABHALTA, kot bi smeli

Če po pomoti vzamete preveč kapsul ali če kdo drug po pomoti vzame vaše zdravilo, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo FABHALTA

Če izpustite enega ali več odmerkov, vzemite en odmerek zdravila FABHALTA takoj, ko se spomnite, (tudi če je to tik pred naslednjim odmerkom po razporedu) in nato nadaljujte z naslednjim odmerkom po običajnem razporedu. Če izpustite več odmerkov zapored, obvestite zdravnika, ki se bo morda odločil, da vas bo spremljal glede znakov razpada eritrocitov (glejte poglavje "Če ste prenehali jemati zdravilo FABHALTA" spodaj).

Če ste prenehali jemati zdravilo FABHALTA

Če prenehate jemati zdravilo FABHALTA, se vam bolezen lahko poslabša. Ne prenehajte jemati zdravila FABHALTA, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom.

Če se zdravnik odloči, da vam prekine zdravljenje s tem zdravilom, vas bodo vsaj 2 tedna po prekinitvi zdravljenja skrbno spremljali glede morebitnih znakov razpada eritrocitov. Zdravnik vam lahko predpiše drugo zdravilo za zdravljenje PNH ali pa vam ponovno uvede zdravljenje z zdravilom FABHALTA.

Med simptomi ali težavami, do katerih lahko pride zaradi razpada eritrocitov, so med drugim:

- znižana vrednost hemoglobina v krvi, kar pokažejo izvidi krvnih preiskav,
- utrujenost,
- kri v urinu,
- bolečine v želodcu (trebuhu),
- zadihanost,
- oteženo požiranje,
- erektilna disfunkcija (impotenca),
- krvni strdki (tromboza).

Če po prekinitvi zdravljenja opazate katero od navedenih težav, obvestite zdravnika.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Resen neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali, je okužba sečil.

Če opazate katerega od simptomov resne okužbe, ki so navedeni pod naslovom "Resne okužbe, ki jih povzročajo inkapsulirane bakterije" v poglavju 2 tega navodila za uporabo, morate takoj obvestiti zdravnika.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (lahko prizadenejo več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe nosu, grla in žrela (okužba zgornjih dihal),
- glavobol,
- driska.

Pogosti (lahko prizadenejo do 1 od 10 bolnikov):

- trdovraten kašelj ali vnetje dihalnih poti (bronhitis),
- znižana raven trombocitov (ki pomagajo pri strjevanju krvi) v krvi (trombocitopenija), kar lahko povzroči, da pri vas laže pride do krvavitve ali podplutbe,
- omotičnost,
- bolečine v želodcu (trebuhu),
- občutek slabosti (navzea),
- bolečine v sklepih (artralgija).

Občasni (lahko prizadenejo do 1 od 100 bolnikov):

- okužba pljuč, ki lahko povzroči bolečine v prsnem košu, kašelj in vročino,
- srbeč izpuščaj (urtikarija).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila

5. Shranjevanje zdravila FABHALTA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo FABHALTA

- Učinkovina je iptakopan.
- Druge sestavine zdravila so:
 - ovojnica kapsule: želatina, rdeči železov oksid (E172), titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172)
 - tiskarsko črnilo: črni železov oksid (E172), koncentrirana raztopina amonijaka (E527), kalijev hidroksid (E525), propilenglikol (E1520), šelak (E904)

Izgled zdravila FABHALTA in vsebina pakiranja

Bledo rumene neprozorne trde kapsule z oznako "LNP200" na telesu in oznako "NVR" na kapici kapsule, ki vsebuje prašek bele ali skoraj bele do blede vijoličasto-rožnate barve. Velikost kapsule je približno 21 do 22 mm.

Zdravilo FABHALTA je na voljo v pretisnih omotih iz iz polivinilklorida/polietilena/poliviniliden klorida (PVC/PE/PVDC) s podlago iz aluminijaste folije.

Zdravilo FABHALTA je na voljo:

- v pakiranjih, ki vsebujejo 28 ali 56 trdih kapsul in
- v skupnih pakiranjih, ki vključujejo 3 škatle, od katerih vsaka vsebuje 56 kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Nemčija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Navodilo je bilo nazadnje revidirano**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.