

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Voydeya 50 mg filmdragerade tabletter
Voydeya 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Voydeya 50 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg danikopan.

Voydeya 100 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg danikopan.

Hjälpämne med känd effekt

Varje 50 mg-tablett innehåller 57,5 mg laktosmonohydrat.
Varje 100 mg-tablett innehåller 115 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Voydeya 50 mg filmdragerade tabletter

Vita till benvita, runda filmdragerade tabletter som är märkta med ”DCN” över ”50” på ena sidan och släta på den andra sidan. Varje tablett är cirka 8 mm.

Voydeya 100 mg filmdragerade tabletter

Vita till benvita, runda filmdragerade tabletter som är märkta med ”DCN” över ”100” på ena sidan och släta på den andra sidan. Varje tablett är cirka 10,3 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Voydeya är indicerat som tillägg till ravulizumab eller ekulizumab för behandling av vuxna patienter med paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH) som har kvarstående hemolytisk anemi (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska sättas in av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hematologiska sjukdomar.

Dosering

Den rekommenderade startdosen är 150 mg tre gånger dagligen administrerat oralt med cirka 8 timmars mellanrum (± 2 timmar). Dosen kan ökas till 200 mg tre gånger dagligen efter minst 4 veckors behandling beroende på klinisk respons.

Missade doser

Om en dos glöms bort ska patienterna uppmanas att ta den så snart de kommer ihåg det, såvida det inte nästan är dags för nästa dos. Om så är fallet ska patienterna hoppa över den missade dosen och ta läkemedlet vid nästa ordinarie tidpunkt. Patienterna ska uppmanas att inte ta 2 doser eller mer samtidigt.

Utsättning

På grund av möjliga förhöjningar av alaninaminotransferas (ALAT) efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4) ska, om behandlingen avbryts, dosen trappas ned enligt följande under en 6-dagarsperiod tills patienten har slutat helt med läkemedlet:

- Regim med 100 mg: 100 mg två gånger dagligen i 3 dagar, därefter 100 mg en gång dagligen i 3 dagar.
- Regim med 150 mg: 100 mg tre gånger dagligen i 3 dagar, därefter 50 mg tre gånger dagligen i 3 dagar.
- Regim med 200 mg: 100 mg tre gånger dagligen i 3 dagar, därefter 100 mg två gånger dagligen i 3 dagar.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Inga dosjusteringar krävs för äldre patienter. Erfarenheten av danikopan hos patienter ≥ 65 år är dock begränsad (se avsnitt 5.1).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lindrigt (uppskattad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] ≥ 60 till < 90 ml/min/1,73 m²) eller måttligt (eGFR ≥ 30 till < 60 ml/min/1,73 m²) nedsatt njurfunktion. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) är den rekommenderade startdosen 100 mg tre gånger dagligen, administrerat oralt med cirka 8 timmars mellanrum (± 2 timmar). Dosen kan ökas till 150 mg tre gånger dagligen efter minst 4 veckors behandling beroende på klinisk respons (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lindrigt (Child-Pugh klass A) till måttligt (Child-Pugh klass B) nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Studier har inte genomförts hos patienter med gravt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion. Därför rekommenderas inte danikopan till denna patientgrupp (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Voydeya för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

Tabletterna ska tas med mat (måltid eller mellanmål) (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med ej utläkt *Neisseria meningitidis*-infektion vid behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

- Patienter som för närvarande inte är vaccinerade mot *Neisseria meningitidis*, såvida de inte får profylaktisk behandling med lämpligt antibiotikum fram till 2 veckor efter vaccination (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Danikopan får inte administreras som monoterapi eftersom effekten inte har fastställts. Danikopan ska endast förskrivas som tillägg till ravulizumab eller ekulizumab.

Allvarliga infektioner

Meningokockinfektioner

Patienter som får behandling med komplementhämmare kan ha ökad risk för meningokockinfektioner (*Neisseria meningitidis*). Patienter måste ha tagit alla sina meningokockvacciner enligt aktuella nationella riktlinjer för vaccination innan de får sin första dos av danikopan.

Patienter som påbörjar behandling mindre än 2 veckor efter att de fått ett meningokockvaccin måste behandlas med lämpligt profylaktiskt antibiotikum fram till 2 veckor efter vaccinationen. Patienter måste vaccineras mot serogrupperna A, C, Y och W135 för att förhindra de vanliga patogena meningokockserogrupperna. Dessutom rekommenderas vaccination mot serogrupp B, där detta är tillgängligt. Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

Alla patienter som behandlas med danikopan ska övervakas avseende tidiga tecken på meningokockinfektion och sepsis, utvärderas omedelbart om infektion misstänks och behandlas med lämpligt antibiotikum. Patienter ska informeras om dessa tecken och symtom och om att de omedelbart måste söka läkarvård om de upplever sådana symtom

Andra allvarliga infektioner

Danikopan ska administreras med försiktighet till patienter med aktiva systemiska infektioner. Danikopan blockerar selektivt komplementsystemets alternativa aktiveringsväg. Patienter kan därför ha ökad risk för allvarliga infektioner (andra än *Neisseria meningitidis*). Innan danikopan sätts in som tillägg till ravulizumab eller ekulizumab rekommenderas det att patienterna börjar immuniseras i enlighet med gällande riktlinjer för vaccination.

Gravt nedsatt njurfunktion

Patienter med gravt nedsatt njurfunktion vars dos höjs till 150 mg tre gånger dagligen ska övervakas avseende biverkningar under behandling med danikopan på grund av den högre exponering som förväntas hos dessa patienter.

Låg kroppsvikt

Patienter som väger < 60 kg ska övervakas avseende biverkningar under behandling med danikopan på grund av den högre exponering som förväntas hos dessa patienter.

Förhöjda leverenzzymer

Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) har observerats i kliniska prövningar (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att leverenzymtester utförs innan behandlingen påbörjas. Efter påbörjad behandling rekommenderas rutinmässig övervakning av kemiska laboratorievärden i enlighet med PNH-behandling. Vid kliniskt signifikanta förhöjningar eller om patienterna blir symtomatiska ska behandlingsuppehåll eller behandlingsavbrott övervägas. Danikopan rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Utsättning

Vid doser högre än 200 mg tre gånger dagligen förekom ALAT-förhöjningar efter avslutad behandling utan dosnedtrappning hos friska försökspersoner (se avsnitt 4.9). Om behandlingen avbryts ska dosen trappas ned under 6 dagar (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen med känd effekt

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat. Patienter med de sällsynta ärftliga tillstånden galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av danikopan på andra läkemedel

P-gp-substrat

Samtidig administrering av en engångsdos av 180 mg fexofenadin, ett P-gp-substrat, och 150 mg danikopan tre gånger dagligen ökade C_{max} och AUC_{0-inf} för fexofenadin 1,42-faldigt respektive 1,62-faldigt. Resultaten tyder på att danikopan är en mild hämmare av P-gp. Försiktighet kan krävas vid samtidig administrering av läkemedel som är kända för att vara substrat för P-gp (t.ex. dabigatran, digoxin, edoxaban, fexofenadin, takrolimus).

BCRP-substrat

Samtidig administrering av en engångsdos av 20 mg rosuvastatin, ett BCRP-substrat, och 200 mg danikopan tre gånger dagligen ökade C_{max} och AUC_{0-inf} för rosuvastatin 3,29-faldigt respektive 2,25-faldigt. Dessa resultat tyder på att danikopan är hämmare av BCRP. Försiktighet kan krävas vid samtidig administrering av läkemedel som är kända för att vara substrat för BCRP (t.ex. rosuvastatin och sulfasalazin).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av danikopan hos gravida kvinnor. Data från djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter vid terapeutiskt relevanta doser (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Voydeya under graviditet.

Amning

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att danikopan/metaboliter från danikopan utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3) En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Voydeya ska inte användas under amning och amning ska inte påbörjas förrän 3 dagar efter att behandlingen avslutats.

Fertilitet

Det finns inga data om danikopans effekt på fertiliteten hos människa. Djuurstudier har visat potentiella effekter på reproduktionsförmåga och fertilitet hos hanar (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Voydeya har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är feber (25,0 %), huvudvärk (19,8 %), förhöjt leverenzym (11,5 %) och smärta i extremitet (11,5 %).

Lista över biverkningar i tabellform

Tabell 1 visar biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar med danikopan. Biverkningar listas per organsystem och företrägen term enligt MedDRA:s frekvenskonvention mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Lista över biverkningar i tabellform

MedDRA-klassificering av organsystem	M mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	
Blodkärl		Hypertoni
Magtarmkanalen		Kräkningar
Lever och gallvägar	Förhöjt leverenzym ^a	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Smärta i extremitet	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber	

^a Förhöjt leverenzym inkluderar företrädda termer för förhöjt alaninaminotransferas, onormal leverfunktion, förhöjt leverenzym och förhöjda transaminaser.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Förhöjt leverenzym

Under den 12 veckor långa randomiserade, kontrollerade perioden av Studie ALXN2040-PNH-301 observerades onormala laboratorieresultat relaterade till förhöjt ALAT hos 14,0 % av patienterna som fick danikopan. Hos patienter som behandlades med danikopan förekom ALAT-förhöjningar $> 3 \times$ den övre normalgränsen (ULN) och $\leq 5 \times$ ULN hos 8,8 % av patienterna, och $> 5 \times$ ULN och $\leq 10 \times$ ULN hos 5,3 % av patienterna. Alla patienter var asymtomatiska och alla förhöjningar var övergående. Vissa förhöjningar förekom i samband med hemolys.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Engångsdoser upp till 1 200 mg och flera doser upp till 800 mg två gånger dagligen har tagits av friska frivilliga. ALAT-förhöjningar inträffade efter att behandlingen hade avslutats utan nedtrappning hos 2 försökspersoner som fick 500 mg och 800 mg två gånger dagligen i 14 dagar. Alla ALAT-avvikelser var övergående, det fanns inga tecken på avvikande leverfunktion och de upphörde spontant.

Vid överdos kan förhöjningar av aminotransferas och andra leverparametrar förekomma. Generell understödande behandling rekommenderas. Det är inte känt huruvida danikopan kan avlägsnas genom dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, Komplementhämmare, ATC-kod: L04AJ09

Verkningsmekanism

Danikopan binder reversibelt till komplementfaktor D (FD) och fungerar som en selektiv hämmare av FD-funktion. Genom att hämma FD blockerar danikopan selektivt den alternativa komplementaktiveringen (AP), vilket förhindrar produktion av multipla effektorer som inkluderar C3-fragment, efter AP-aktivering. De andra två komplementvägarna (klassisk och lektin) förblir aktiva. Danikopans hämmande effekt på AP-aktiveringen hämmar depositionen av C3-fragment på röda PNH-blodkroppar. En sådan deposition är en viktig orsak till EVH, som kan bli kliniskt signifikant hos en liten undergrupp PNH-patienter som står på en C5-hämmare. Upprätthållande av C5-hämningen kontrollerar de livshotande patofysiologiska följderna av terminal komplementaktivering som är bakomliggande till PNH.

Farmakodynamisk effekt

I en klinisk prövning på PNH-patienter med kliniskt signifikant EVH som behandlades med ravulizumab eller ekulizumab visade danikopan förväntad hämning av AP-aktivitet, minskning av plasmanivån av Bb (en klyvd produkt av komplementfaktor B genom FD), samt minskaddeposition av C3-fragment på cirkulerande röda PNH-blodkroppar.

Kardiell elektrofysiologi

Orala engångsdoser av danikopan som administrerades vid 400 mg, 800 mg eller 1 200 mg förlängde inte QTc-intervallet. Ingen kategori av parametrar uppvisade något oroväckande avseende elektrokardiogramintervall eller vågformsavvikelser.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten för danikopan hos vuxna PNH-patienter med kliniskt signifikant EVH utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie i flera regioner (ALXN2040-PNH-301). Studien inkluderade 86 PNH-patienter som hade behandlats med en stabil dos av ravulizumab eller ekulizumab under minst de 6 föregående månaderna och som hade anemi (hemoglobin [Hb] \leq 9,5 g/dl [5,9 mmol/l]) med ett absolut retikulocytantal \geq $120 \times 10^9/l$, med eller utan transfusionsstöd.

Danikopan administrerades i enlighet med den rekommenderade doseringen som beskrivs i avsnitt 4.2 (150 mg tre gånger dagligen och upp till maximalt 200 mg tre gånger dagligen beroende på klinisk respons).

Patienterna utvärderades avseende vaccinationshistorik och måste vara vaccinerade mot meningokockinfektion före eller vid tidpunkten för behandlingsstart med danikopan om vaccinationsstatus inom 3 år inte kunde verifieras.

Patienterna randomiserades till danikopan eller placebo tre gånger dagligen i förhållandet 2:1 i 12 veckor, utöver bakgrundsbehandling med ravulizumab eller ekulizumab i båda grupperna. Efter vecka 12 fick alla patienter danikopan som tillägg till sin bakgrundsbehandling med ravulizumab eller ekulizumab fram till vecka 24. I slutet av behandlingsperioderna (vecka 24) erbjöds patienterna att gå

med i en förlängningsstudie för långtidsuppföljning och fortsatte att få danikopan tillsammans med bakgrundsbehandling med ravulizumab eller ekulizumab.

Demografiska karakteristiska eller baslinjekarakteristika var i allmänhet balanserade mellan behandlingsgrupperna. PNH-anamnesen var likartad mellan behandlingsgruppen och placebogruppen. Genomsnittsåldern vid baslinjen var 52,8 år och majoriteten av patienterna var kvinnor (62,8 %). De genomsnittliga hemoglobinnivåerna vid baslinjen var 7,75 g/dl [4,81 mmol/l] och genomsnittligt retikulocytantal var $239,40 \times 10^9/l$. Inom 24 veckor före den första dosen fick 76 patienter (88,4 %) pRBC/helblodstransfusioner och det genomsnittliga antalet transfusioner var 2,6. Genomsnittligt LDH-nivåerna var 298,13 U/l och genomsnittligt FACIT-Fatigue-poängen var 33,24. Studien inkluderade 51 patienter (59,3 %) som fick ravulizumab och 35 patienter (40,7 %) som fick ekulizumab.

Det primära effektmåttet var förändringen av Hb-nivå från baslinjen till vecka 12. Sekundära effektmått var andelen patienter med en Hb-ökning på ≥ 2 g/dl [1,2 mmol/l] vecka 12 utan transfusioner, andelen patienter med undvikande av transfusion till och med vecka 12, förändringen från baslinjen av poäng på FACIT-Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) vecka 12 och förändringen från baslinjen av absolut retikulocytantal vecka 12. Undvikande av transfusion ansågs endast ha uppnåtts hos de patienter som inte fick någon transfusion och inte uppfyllde de protokollspecifierade riktlinjerna för transfusion från baslinjen till och med den 12 veckor långa behandlingsperiod 1.

De primära bevisen för effektanalysen bygger på en förspecificerad analys som genomfördes när de första 63 randomiserade deltagarna hade nått slutet (antingen slutfört eller avbrutit) av den 12 veckor långa behandlingsperiod 1. Danikopan som tillägg till ravulizumab eller ekulizumab var överlägset placebo som tillägg till ravulizumab eller ekulizumab gällande det primära effektmåttet och gav en statistiskt signifikant ökning av Hb från baslinjen till vecka 12. Den genomsnittliga förändringen av LS-värdet för Hb från baslinjen var 2,94 g/dl [1,82 mmol/l] i danikopan-gruppen jämfört med 0,50 g/dl [0,31 mmol/l] i placebogruppen. Skillnaden med behandlingsgruppen var 2,44 g/dl [1,51 mmol/l] (95 % KI: 1,69 [1,05], 3,20 [1,99]); $p < 0,0001$). Danikopan uppnådde också en statistiskt signifikant förbättring jämfört med placebo gällande alla 4 sekundära effektmått: andel patienter med en hemoglobinökning på ≥ 2 g/dl [1,2 mmol/l] utan transfusion (59,5 % jämfört med 0 %, behandlingsdifferens: 46,9 [95 % KI: 29,2; 64,7]; $p < 0,0001$), andel av patienterna med undvikande av transfusion (83,3 % jämfört med 38,1 %, behandlingsdifferens: 41,7 [95 % KI: 22,7; 60,8]; $p = 0,0004$), förändring av poäng på FACIT-Fatigue (7,97 jämfört med 1,85, behandlingsdifferens: 6,12 [95 % KI: 2,33; 9,91]; $p = 0,0021$) och förändring av absolut retikulocytantal (-83,8 jämfört med 3,5, behandlingsdifferens: -87,2 [95 % KI: -117,7; -56,7]; $p < 0,0001$).

Kompletterande resultat vid vecka 12 som baseras på alla randomiserade patienter (N = 86) överensstämmer med de från den primära effektanalysen (N = 63). Danikopan som tillägg till ravulizumab eller ekulizumab var överlägset placebo som tillägg till ravulizumab eller ekulizumab gällande det primära effektmåttet och gav en statistiskt signifikant ökning av Hb från baslinjen till vecka 12 (se tabell 2 och figur 1). Danikopan uppnådde också en statistiskt signifikant förbättring jämfört med placebo gällande alla 4 sekundära effektmått (se tabell 2).

Under den 12 veckor långa behandlingsperiod 1 höjdes dosen hos 14 av 57 patienter (24,6 %) i gruppen som fick danikopan som tillägg från 150 mg till 200 mg tre gånger dagligen. Fyra patienter (2 randomiserade till danikopan och 2 randomiserade till placebo) avbröt behandlingen under behandlingsperiod 1. Det var inga avbrott på grund av hemolys.

Tabell 2: Analys av primära och sekundära effektmått vecka 12 (alla randomiserade patienter)

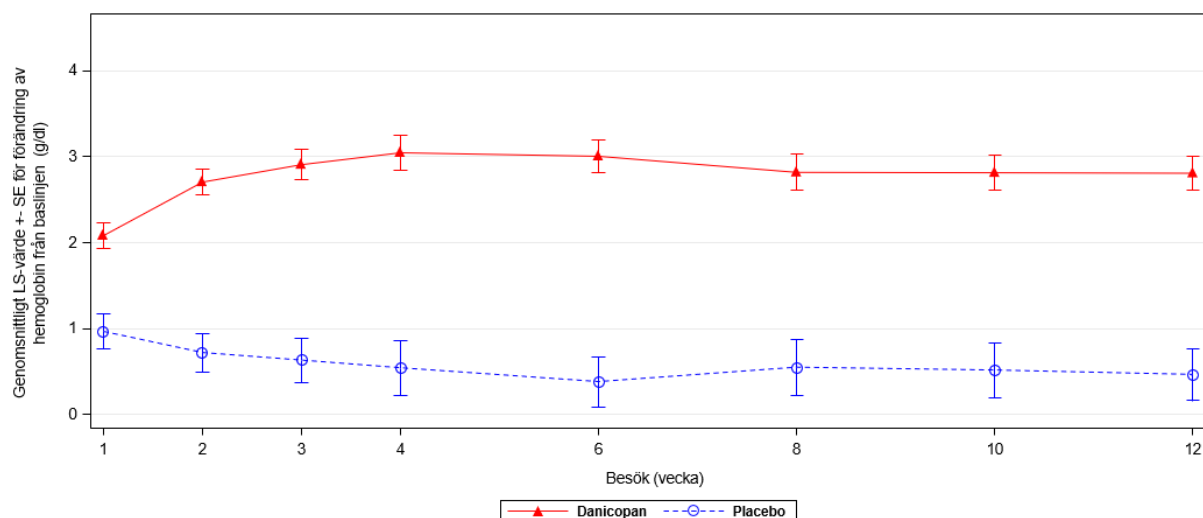
	Danicopan (tillägg med ravulizumab eller ekulizumab) N = 57	Placebo (tillägg med ravulizumab eller ekulizumab) N = 29
Förändring av hemoglobinnivå (primärt effektmått)		
Genomsnittlig förändring från baslinjen till vecka 12 (g/dl [mmol/l])	2,81 [1,74]	0,46 [0,29]
Behandlingsdifferens* (95 % KI)	2,35 [1,46] (1,63 [1,01]; 3,06 [1,90])	
Andel patienter med en hemoglobinökning på ≥ 2 g/dl [1,2 mmol/l] utan transfusion		
Vecka 12 (%)	54,4	0
Behandlingsdifferens** (95 % KI)	47,5 (32,6; 62,4)	
Andel av patienterna med undvikande av transfusion		
Under den 12 veckor långa behandlingsperioden (%)	78,9	27,6
Behandlingsdifferens** (95 % KI)	48,4 (31,8; 64,9)	
Förändring av poäng på FACIT-Fatigue		
Genomsnittlig förändring från baslinjen till vecka 12	8,10	2,38
Behandlingsdifferens* (95 % KI)	5,72 (2,62; 8,83)	
Förändring av absolut retikulocytantal		
Genomsnittlig förändring från baslinjen till vecka 12 ($10^9/l$)	-92,6	-0,9
Behandlingsdifferens* (95 % KI)	-91,6 (-120,0; -63,3)	

* Baserat på modellen med blandade effekter av upprepade mätningar (mixed-effect model for repeated measures, MMRM).

** Skillnad i frekvens och tillhörande 95 % KI beräknas med hjälp av Miettinen-Nurminens metod med justering för stratifieringsfaktorer.

Förkortningar: KI = konfidensintervall; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy.

Figur 1: Genomsnittlig förändring av hemoglobinnivån från baslinjen till vecka 12 (alla randomiserade patienter)



Resultaten vecka 24 överensstämde med resultaten vecka 12 och stöder att effekten kvarstår. Av de 55 PNH-patienter som fick danikopan i 24 veckor var den genomsnittliga förändringen av LS-värdet för Hb från baslinjen till vecka 24 2,95 g/dl [1,83 mmol/l] (95 % KI: 2,42 [1,50]; 3,48 [2,16]). 69,1 % bibehöll transfusionsundvikande till och med vecka 24 och 41,8 % hade en Hb-ökning på ≥ 2 g/dl [1,2 mmol/l] utan transfusion vecka 24. Dessa patienter uppvisade också en konsekvent förbättring av FACIT-Fatigue-poängen som bibehölls under 24 veckor. Medelförändringen från baslinjen var 6,19 (95 % KI: 4,10; 8,29).

Effektresultaten fram till vecka 72 är konsekventa med effektresultaten vecka 12 samt vecka 24 och stöder varaktighet och bibehållande av effekten över tid. Hos patienter som fick danikopan i 72 veckor (N = 16) var den genomsnittliga förändringen av Hgb från baslinjen till vecka 72 2,99 g/dl [1,86 mmol/l].

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Voydeya för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av PNH (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Danikopan absorberas snabbt efter oral dosering, med en genomsnittlig tid till maximal observerad koncentration på ungefär 3 timmar efter intagen dos. Över doseringsintervallet på 200 mg till 800 mg ökade C_{max} mindre än dosproportionellt, troligen på grund av att absorptionen begränsades av lösligheten. När danikopan administrerades tillsammans med en måltid med hög fetthalt var AUC- och C_{max} -värdena cirka 25 % respektive 93 % högre jämfört med i fastande tillstånd. Medianvärdet för T_{max} var jämförbart när danikopan administrerades i icke-fastande eller fastande tillstånd vid cirka 3,0 respektive 2,5 timmar.

Danikopan är mycket permeabelt och ett P-gp-substrat *in vitro* men med låg effluxkvot. Den orala exponeringen av danikopan verkar inte påverkas av P-gp-efflux i mag-tarmkanalen. Danikopan är inte ett substrat för BCRP, OATP1B1 eller OATP1B3.

Distribution

Danikopan är starkt bundet till humana plasmaproteiner (91,5 % till 94,3 %) och distribueras främst i plasma med en genomsnittlig kvot för $AUC_{0-\infty}$ mellan helblod och plasma på 0,545. Plasmakoncentrationerna av danikopan såg ut att minska på ett bifasiskt sätt efter T_{max} . Den uppskattade orala skenbara distributionsvolymen för en person som väger 75 kg var, med användning av den populationsfarmakokinetiska modellen, 168 l för V_c/F och 234 l för V_p/F (402 l totalt), vilket tyder på måttlig distribution av danikopan till perifer vävnad.

Metabolism

Danikopan metaboliseras i stor utsträckning (96 %) efter oral dosering via oxidation, reduktion och hydrolysis. Amidhydrolysis har identifierats som den huvudsakliga elimineringsvägen. Det är minimal metabolism via CYP-medierade mekanismer.

Eliminering

Efter oral administrering elimineras danikopan huvudsakligen i faeces (cirka 69 % av den administrerade dosen jämfört med cirka 25 % av den administrerade dosen i urin). I den populationsfarmakokinetiska (PK) analysen av PNH-patienter med kliniskt signifikant EVH är det uppskattade medelvärdet för $t_{1/2}$ 7,91 timmar.

Särskilda patientgrupper

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för danikopan observerades baserat på kön, ålder eller etnicitet utifrån populationsfarmakokinetisk bedömning.

Nedsatt njurfunktion

Efter oral administrering av danikopan 200 mg hos försökspersoner med allvarligt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), ökade exponeringen (AUC) för danikopan med cirka 50 % jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. Renal utsöndring är inte den huvudsakliga vägen för avlägsnande av danikopan från kroppen, inte heller hos försökspersoner med normal njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen signifikant skillnad i exponeringen för danikopan observeras hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion (se avsnitt 4.2). Studier har inte utförts på patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I den 6 månader långa toxicitetsstudien med råttor (en art som inte är farmakologiskt känslig för danikopan) observerades hypertrofi i levern, sköldkörteln och binjuren vid doser på 1 000 mg/kg/dag (ca 26 gånger högre än exponeringen hos människa på 200 mg tre gånger dagligen enligt AUC).

I den 9 månader långa toxicitetsstudien med hundar tolererades inte dosen på 150 mg/kg/dag. Effekter på målorgan observerades i levern överensstämmande med hepatobiliär kolestas och inkluderade hypertrofi/hyperplasi av gallgångar och pigmentackumulering i Kupfferceller och hepatocyter, överensstämmande med gallpigment. Ökning av ASAT, ALAT, alkaliskt fosfat, gammaglutamyltransferas och totalmängd bilirubin överensstämde med histologiska fynd i levern. Hypertrofi/hyperplasi av gallgången observerades hos hanhundar vid doser som var högre än eller lika med 75 mg/kg/dag (ca 5 gånger högre än exponeringen hos människa på 200 mg tre gånger dagligen enligt AUC). Fynden vid dosen på 75 mg/kg/dag var dock mindre allvarliga och i mindre storleksordning och hade inga motsvarande fynd från klinisk patologi.

Gentoxicitet/karcinogenicitet

Danikopan var inte genotoxiskt i Ames bakteriella omvända mutationsanalys, i analys av mikronuklei *in vitro* i perifera blodlymfocyter hos människa eller i analys av mikronuklei *in vivo* hos råttor.

Danikopan var inte karcinogent i den 6 månader långa studien av karcinogenicitet hos TgRashH2-mus och inte heller i den 2-åriga studien av karcinogenicitet hos råttor. I råttstudien observerades dock en högre incidens av tumörer på det endometriella epitelet vid den högsta dosen på 500 mg/kg/dag jämfört med kontroldjur, men råttstammen kan ha en hög bakgrundsincidens av endometrietumörer. Den kliniska relevansen av detta fynd är okänd.

Reproduktions-/utvecklingstoxicitet

I studien om fertilitet och tidig embryoutveckling hos kaniner observerades minskad reproduktionsförmåga hos hanar och honor vid 500 mg/kg/dag, en dos som är förknippad med dålig tolerabilitet. NOAEL avseende reproduktionstoxicitet för hanar och honor ansågs vara 250 mg/kg/dag (7,2 och 8,8 gånger högre än exponeringen hos människa).

I en pre- och postnatal utvecklingsstudie på kanin observerades en minskning (19, 20 och 18 %) av koncentrationen av spermier i cauda epididymis hos F1-hanarna i förhållande till kontrollerna i alla dosgrupperna (50, 125 respektive 250 mg/kg/dag), som endast var statistiskt signifikant i låg- och mellandosgrupperna. Detta påverkade inte reproduktionsförmågan hos F1-generationen.

Det var inga effekter på den tidiga embryoutvecklingen eller fosterutvecklingen hos kanin upp till en genomsnittlig systemisk exponering hos moderdjuret som var ≈ 20 gånger högre än exponeringen hos människa eller under den postnatale utvecklingen. Hos råtta var det inga effekter på den embryofetala utvecklingen upp till en exponering hos moderdjuret som var ≈ 30 gånger högre än exponeringen hos människa vid 200 mg tre gånger dagligen.

Utsöndring i mjölk

Danikopan utsöndrades i mjölken hos lakterande kaniner efter oral administrering från laktationsdag 4 till 10. Koncentrationerna i mjölk var cirka 5 respektive 3,5 gånger högre än koncentrationerna i plasma hos moderdjuret vid 50 respektive 250 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Cellulosa, mikrokristallin
Kroskarmellosnatrium
Natriumlaurilsulfat
Magnesiumstearat
Kiseldioxid (hydrofob, kollidial)
Hypromellosesuccinat

Filmdragering

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol 4000
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader i burk av högdensitetspolyeten (HDPE)
Efter första öppnandet av burken: 48 dagar

2 år i blisterförpackningar av polyvinylklorid (PVC)/polyklortrifluoreten (PCTFE)/PVC

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk

HDPE-burkar innehållande 90 filmdragerade tabletter med torkmedel och barnskyddande försegling. Varje förpackning innehåller 180 filmdragerade tabletter.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga:

- Förpackningar innehållande 1 burk med 90 × 50 mg filmdragerade tabletter och 1 burk med 90 × 100 mg filmdragerade tabletter.
- Förpackningar innehållande 2 burkar med 90 × 100 mg filmdragerade tabletter.

Blister

PVC/PCTFE/PVC-blisters. Varje förpackning innehåller 168 filmdragerade tabletter.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga:

- Förpackningar innehållande 4 blisterkartor i plånboksförpackningar (barnskyddande), vardera innehållande 21 × 50 mg filmdragerade tabletter och 21 × 100 mg filmdragerade tabletter.
- Förpackningar innehållande 4 blisterkartor i plånboksförpackningar (barnskyddande), vardera innehållande 42 × 100 mg filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
FRANKRIKE

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1792/001
EU/1/24/1792/002
EU/1/24/1792/003
EU/1/24/1792/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Alexion Pharma International Operations Limited
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15
D15 R925
Irland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**YTTERKARTONG FÖR 50 MG OCH 100 MG FILMDRAGERADE TABLETTER
(BLISTER)**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Voydeya 50 mg filmdragerade tabletter
Voydeya 100 mg filmdragerade tabletter
danikopan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 50 mg filmdragerad tablett innehåller 50 mg danikopan.
Varje 100 mg filmdragerad tablett innehåller 100 mg danikopan.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter
4 blisterkartor i plånboksförpackningar som vardera innehåller 21 × 50 mg tabletter och 21 × 100 mg tabletter
För en 150 mg dos

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1792/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Voydeya 50 mg
Voydeya 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

PLÅNBOKSFÖRPACKNING FÖR 50 MG OCH 100 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Voydeya 50 mg filmdragerade tabletter
Voydeya 100 mg filmdragerade tabletter
danikopan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 50 mg filmdragerad tablett innehåller 50 mg danikopan.
Varje 100 mg filmdragerad tablett innehåller 100 mg danikopan.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

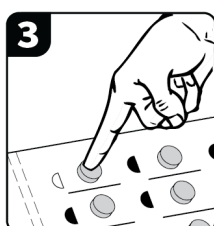
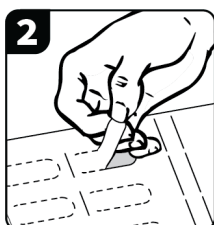
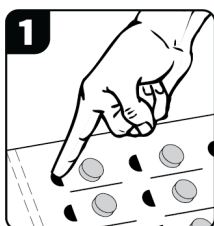
Innehåller laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

21 × 50 mg filmdragerade tabletter och 21 × 100 mg filmdragerade tabletter
För en 150 mg dos

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas



TRYCK: Tryck igenom den svarta halvcirkeln.
DRA AV: Vänd på kortet och dra av fliken så att folien syns.
TA UT: Tryck på plastblistern för att ta ut tablettorna.

Dag 1
Dag 2
Dag 3
Dag 4
Dag 5
Dag 6
Dag 7

Dos 1
Dos 2
Dos 3

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1792/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Voydeya 50 mg filmdragerade tabletter
Voydeya 100 mg filmdragerade tabletter
danikopan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Alexion Europe SAS

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR 100 MG FILMDRAGERADE TABLETTER (BLISTER)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Voydeya 100 mg filmdragerade tabletter
danikopan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg danikopan.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

4 blisterkartor i plånboksförpackningar som vardera innehåller 42 × 100 mg tabletter
För en 200 mg dos

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1792/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Voydeya 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

PLÅNBOKSFÖRPACKNING FÖR 100 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Voydeya 100 mg filmdragerade tabletter
danikopan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg danikopan.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

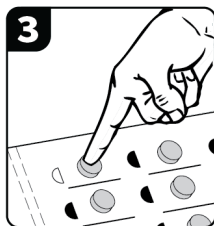
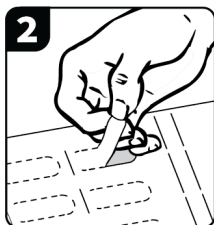
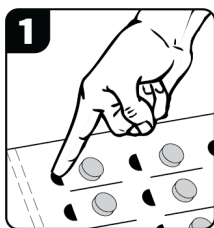
Innehåller laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

42 filmdragerade tabletter
För en 200 mg dos

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas



TRYCK: Tryck igenom den svarta halvcirkeln.

DRA AV: Vänd på kortet och dra av fliken så att folien syns.
TA UT: Tryck på plastblistern för att ta ut tablettorna.

Dag 1
Dag 2
Dag 3
Dag 4
Dag 5
Dag 6
Dag 7

Dos 1
Dos 2
Dos 3

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1792/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Voydeya 100 mg filmdragerade tabletter
danikopan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Alexion Europe SAS

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

PPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR 50 MG OCH 100 MG FILMDRAGERADE TABLETTER (BURK)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Voydeya 50 mg filmdragerade tabletter
Voydeya 100 mg filmdragerade tabletter
danikopan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 50 mg filmdragerad tablett innehåller 50 mg danikopan.
Varje 100 mg filmdragerad tablett innehåller 100 mg danikopan.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

1 burk innehållande 90 × 50 mg tabletter och 1 burk innehållande 90 × 100 mg tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Torkmedlet får inte sväljas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Används inom 48 dagar efter första öppnandet av burken.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1792/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Voydeya 50 mg
Voydeya 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
BURK FÖR 50 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Voydeya 50 mg filmdragerade tabletter
danikopan
Ska sväljas

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

90 tabletter

6. ÖVRIGT

Innehåller laktosmonohydrat.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
BURK FÖR 100 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Voydeya 100 mg filmdragerade tabletter
danikopan
Ska sväljas

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

90 tabletter

6. ÖVRIGT

Innehåller laktosmonohydrat.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR 100 MG FILMDRAGERADE TABLETTER (BURK)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Voydeya 100 mg filmdragerade tabletter
danikopan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg danikopan.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter
2 burkar innehållande 90 × 100 mg tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Torkmedlet får inte sväljas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Används inom 48 dagar efter första öppnandet av burken.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1792/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Voydeya 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Voydeya 50 mg filmdragerade tabletter
Voydeya 100 mg filmdragerade tabletter
danikopan

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Voydeya är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Voydeya
3. Hur du tar Voydeya
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Voydeya ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Voydeya är och vad det används för

Vad Voydeya är

Voydeya innehåller den aktiva substansen danikopan. Danikopan blockerar ett protein som kallas faktor D. Faktor D är en del av kroppens försvarssystem som kallas komplementsystemet. Genom att blockera faktor D förhindrar danikopan att komplementsystemet instruerar kroppens immunförsvar att förstöra de röda blodkropparna (hemolys).

Vad Voydeya används för

Voydeya används för att behandla vuxna patienter med paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) som behandlas med en annan typ av PNH-läkemedel som kallas C5-hämmare (ravulizumab eller ekulizumab) och har kvarstående hemolytisk anemi (lågt antal röda blodkroppar på grund av att de förstörs av kroppens immunsystem). Voydeya ges som tillägg till ravulizumab eller ekulizumab.

2. Vad du behöver veta innan du tar Voydeya

Ta inte Voydeya

- om du är allergisk mot danikopan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du inte har vaccinerats mot meningokockinfektion
- om du har meningokockinfektion.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Allvarliga infektioner

Innan du börjar ta Voydeya ska du informera din läkare om du har några infektioner.

Meningokockinfektioner

Eftersom läkemedlet riktar sig mot komplementsystemet, som är en del av kroppens försvarssystem mot infektioner, kan användning av detta läkemedel öka risken för meningokockinfektion som orsakas av *Neisseria meningitidis*. Dessa är svåra infektioner som drabbar hjärnhinnorna, som kan orsaka inflammation i hjärnan (encefalit) och kan spridas i blodet och kroppen (sepsis: blodförgiftning).

Prata med din läkare innan du börjar ta detta läkemedel för att försäkra dig om att du har tagit alla vaccinationer som behövs mot *Neisseria meningitidis* minst 2 veckor innan du börjar med denna behandling. Om du inte kan vaccineras 2 veckor i förväg kommer din läkare att ordinera dig antibiotika för att minska risken för infektion fram till 2 veckor efter vaccinationen. Även om du har fått dessa vaccinationer tidigare är det möjligt att du ändå behöver fler vaccinationer (påfyllnadsvaccination) innan du börjar ta Voydeya. Du bör också vara medveten om att vaccination kanske inte alltid förhindrar denna typ av infektion.

Följande är symtom på meningokockinfektion. Om du får några av dessa symtom ska du omedelbart kontakta läkare:

- huvudvärk med illamående eller kräkningar
- huvudvärk och feber
- huvudvärk med stel nacke eller stel rygg
- feber
- feber och hudutslag
- förvirring
- muskelvärk med influensaliknande symtom
- ljuskänsliga ögon

Behandling av meningokockinfektion under resa

Om du ska resa till en region där du inte kan kontakta din läkare eller tillfälligt inte kommer kunna få medicinsk behandling kan din läkare skriva ut ett antibiotikum mot *Neisseria meningitidis* som du ska ta med dig. Om du får något av symtomen som beskrivs ovan ska du ta kuren med antibiotika enligt läkarens ordination. Tänk på att du fortfarande ska uppsöka läkare så snart som möjligt, även om du känner dig bättre efter att ha tagit antibiotikakuren.

Andra allvarliga infektioner

I enlighet med nationella rekommendationer kan din läkare anse att du behöver ytterligare åtgärder för att förebygga andra infektioner.

Njurproblem

Tala med läkare om du har svåra njurproblem. Läkaren kan komma att ändra din dos och följa upp dig under behandling med Voydeya på grund av högre nivåer av danikopan i blodet.

Låg kroppsvikt

Tala med läkare om du har en låg kroppsvikt på mindre än 60 kg. Läkaren kan komma att följa upp dig under behandling med Voydeya på grund av högre nivåer av danikopan i blodet.

Blodprover

Läkemedlet kan öka mängden av vissa leverenzymmer i blodet. Läkaren kommer att ta blodprov för att kontrollera din lever innan behandlingen påbörjas. Voydeya rekommenderas inte för patienter med svårt nedsatt njurfunktion.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel får inte ges till barn under 18 år eftersom det inte finns några uppgifter om dess säkerhet och effekt för denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Voydeya

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Du bör särskilt tala om för din läkare om du tar något av följande läkemedel, så att läkaren kan avgöra om din behandling behöver ändras:

- Dabigatran och edoxaban, läkemedel för att förebygga blodproppar
- Digoxin, ett läkemedel för att behandla oregelbundna hjärtslag
- Fexofenadin, ett läkemedel för att behandla allergisymtom
- Takrolimus, ett läkemedel för att dämpa immunsystemet
- Rosuvastatin, ett läkemedel för att sänka kolesterolnivåerna i blodet
- Sulfasalazin, ett läkemedel som används för att behandla inflammatorisk tarmsjukdom eller reumatoid artrit

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Läkemedlets effekt på ofödda barn är inte känd. Som försiktighetsåtgärd ska du inte ta Voydeya om du är gravid.

Detta läkemedel kan passera över till bröstmjölk. Använd inte Voydeya under amning. Amning ska inte påbörjas förrän 3 dagar efter att du slutat ta Voydeya.

Körförmåga och användning av maskiner

Voydeya har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Voydeya innehåller laktosmonohydrat

Om du inte tål vissa sockerarter ska du kontakta läkare innan du använder detta läkemedel.

Voydeya innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Voydeya

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

Den rekommenderade startdosen av Voydeya är 150 mg tre gånger dagligen med ungefär 8 timmars mellanrum (plus eller minus 2 timmar). Din läkare kan komma att öka dosen till 200 mg tre gånger dagligen beroende på hur du svarar på behandlingen.

Om du har svår njursjukdom är den rekommenderade startdosen av Voydeya 100 mg tre gånger dagligen med ungefär 8 timmars mellanrum (plus eller minus 2 timmar). Din läkare kan komma att öka dosen till 150 mg tre gånger dagligen beroende på hur du svarar på behandlingen.

Beroende på vilken dos du har ordinerats ska du ta följande antal tabletter:

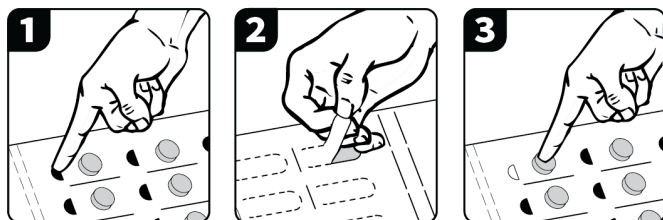
- 100 mg: en 100 mg-tablett
- 150 mg: en 50 mg-tablett och en 100 mg-tablett
- 200 mg: två 100 mg-tabletter

Hur du tar detta läkemedel

Du ska ta tabletterna med mat (måltid eller mellanmål).

Om du har fått Voydeya i blisterförpackning ska du ta ut tabletterna ur förpackningen genom att följa nedanstående anvisningar:

1. Tryck igenom den svarta halvcirkeln.
2. Vänd på kortet och dra av fliken så att folien syns.
3. Tryck på plastblistern för att ta ut tabletterna.



Om du har tagit för stor mängd av Voydeya

Om du har tagit för stor mängd av Voydeya ska du omedelbart kontakta läkare. Ta med dig läkemedelsförpackningen så att du enkelt kan beskriva vad du har tagit.

Om du har glömt att ta Voydeya

Om du har glömt en dos, ta den så snart du kommer ihåg. Om det snart är tid för nästa dos, hoppa över den glömda dosen. Ta sedan nästa dos vid den normala tidpunkten. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Voydeya

Sluta inte ta Voydeya om inte din läkare säger att du ska det. Om du slutar att ta detta läkemedel kan symtom på kvarstående hemolytisk anemi komma tillbaka. Om du måste sluta att ta detta läkemedel kommer läkaren att sänka dosen gradvis.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Om du får något symtom på meningokockinfektion (se avsnitt 2, Symtom på meningokockinfektion) ska du omedelbart kontakta läkare.

- huvudvärk med illamående eller kräkningar
- huvudvärk och feber
- huvudvärk med stel nacke eller stel rygg
- feber
- feber och hudutslag
- förvirring
- muskelvärk med influensaliknande symptom
- ljuskänsliga ögon

Andra biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- feber eller hög temperatur (pyrexia)

- huvudvärk
- blodprover som visar förhöjda leverenzzymer
- smärta i armar och ben (smärta i extremiteter)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- kräkningar
- högt blodtryck

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Voydeya ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken eller plånboksförpackningen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar. Efter första öppnandet av burken ska läkemedlet användas inom 48 dagar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är danikopan. Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg eller 100 mg danocipan.

Övriga innehållsämnen är:

- Tablettkärna: laktosmonohydrat, cellulosa, mikrokristallin, kroskarmellosnatrium, natriumlaurilsulfat, magnesiumstearat, kiseldioxid (hydrofob, kolidial), hypromellosacetatsuccinat. Se avsnitt 2 Voydeya innehåller laktosmonohydrat och natrium.
- Filmdragering: polyvinylalkohol, titandioxid (E171), makrogol 4000, talk.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Voydeya 50 mg filmdragerade tabletter är vita till benvita, runda filmdragerade tabletter som är märkta med ”DCN” ovanför ”50” på ena sidan och släta på den andra sidan.

Voydeya 100 mg filmdragerade tabletter är vita till benvita, runda filmdragerade tabletter som är märkta med ”DCN” över ”100” på ena sidan och släta på den andra sidan.

Tabletterna kan tillhandahållas antingen i en burk eller i en blisterförpackning.

Burk

- Voydeya 50 mg filmdragerade tabletter + 100 mg filmdragerade tabletter: Varje förpackning innehåller 180 tabletter (1 burk som innehåller 90 × 50 mg tabletter och 1 burk som innehåller 90 × 100 mg tabletter).
- Voydeya 100 mg filmdragerade tabletter: Varje förpackning innehåller 180 tabletter (2 burkar som innehåller 90 × 100 mg tabletter).

Blister

- Voydeya 50 mg filmdragerade tabletter + 100 mg filmdragerade tabletter: Varje förpackning innehåller 168 tabletter (4 blisterkartor i plånboksförpackningar som vardera innehåller 21 × 50 mg tabletter och 21 × 100 mg tabletter).
- Voydeya 100 mg filmdragerade tabletter: Varje förpackning innehåller 168 tabletter (4 blisterkartor i plånboksförpackningar som vardera innehåller 42 × 100 mg tabletter).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Frankrike

Tillverkare

Alexion Pharma International Operations Limited
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15
D15 R925
Irland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

Alexion Pharma Nordics AB
Tlf: +46 0 8 557 727 50

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Deutschland

Alexion Pharma Germany GmbH
Tel: +49 (0) 89 45 70 91 300

Nederland

Alexion Pharma Netherlands B.V.
Tel: +32 (0)2 548 36 67

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

Alexion Pharma Nordics AB
Tlf: +46 (0)8 557 727 50

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

Alexion Pharma Austria GmbH
Tel: +41 44 457 40 00

España

Alexion Pharma Spain, S.L.
Tel: +34 93 272 30 05

France

Alexion Pharma France SAS
Tél: +33 1 47 32 36 21

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

Alexion Pharma Nordics AB
Sími: +46 0 8 557 727 50

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em Portugal
Tel: +34 93 272 30 05

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

Alexion Pharma Nordics AB
Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50

Sverige

Alexion Pharma Nordics AB
Tel: +46 0 8 557 727 50

United Kingdom (Northern Ireland)

Alexion Europe SAS
Tel: +44 (0) 800 028 4394

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.