

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

FABHALTA 200 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder iptacopanhydrochloridmonohydrat svarende til 200 mg iptacopan.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel)

Svagt gul, uigennemsigtig hård kapsel i størrelse 0 (21,2-22,2 mm) med "LNP200" på underdelen og "NVR" på overdelen, som indeholder et hvidt eller næsten hvidt til svagt lilla/lyserødt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Paroxysmisk nokturn hæmoglobinuri

FABHALTA er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med paroxysmisk nokturn hæmoglobinuri (PNH), som har hæmolytisk anæmi.

Komplement 3-glomerulopati

FABHALTA er indiceret til behandling af voksne patienter med komplement 3-glomerulopati (C3G) i kombination med en renin-angiotensinsystem (RAS)-hæmmer eller til patienter, som er RAS-hæmmer-intolerante, eller for hvem en RAS-hæmmer er kontraindiceret (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis er 200 mg taget oralt to gange dagligt.

Sundhedspersonalet skal informere patienterne om vigtigheden af at overholde doseringsplanen. Hos patienter med PNH er overholdelse vigtig for at minimere risikoen for hæmolyse (se pkt. 4.4).

Hvis patienten glemmer at tage en eller flere doser, skal patienten tage én dosis snarest muligt (også selvom der er kort tid til den næste planlagte dosis) og derefter genoptage den normale doseringsplan. Patienter med PNH, som har glemt at tage flere doser i træk, skal overvåges for potentielle tegn og symptomer på hæmolyse.

PNH er en sygdom, som kræver kontinuerlig behandling. Seponering af dette lægemiddel frarådes, medmindre det er klinisk indiceret (se pkt. 4.4).

Patienter med PNH, der skifter fra anti-C5 (eculizumab, ravulizumab) eller fra andre PNH-terapier til iptacopan

For at reducere den potentielle risiko for hæmolyse ved pludselig seponering af behandlingen gælder følgende:

- For patienter, der skifter fra eculizumab, skal behandling med iptacopan iværksættes senest 1 uge efter den sidste dosis eculizumab.
- For patienter, der skifter fra ravulizumab, skal behandling med iptacopan iværksættes senest 6 uger efter den sidste dosis ravulizumab.

Skift fra andre komplementhæmmere end eculizumab og ravulizumab er ikke blevet undersøgt.

Patienter med C3G efter nyretransplantation (recidiverende C3G)

Diagnose af recidiverende C3G bør stilles på baggrund af histologiske C3-aflejringer i glomeruli i den transplanterede nyre. C3-aflejringer kan ses ved rutinemæssige biopsi efter transplantation; ellers skal der udføres en biopsi, når kliniske tegn indikerer recidiverende C3G. Som set i studie X2202 (se pkt. 5.1) kan behandling med iptacopan startes inden opståede kliniske tegn som fald i estimerede glomerulær filtreringshastighed (eGFR) eller stigning i urin-protein-til-kreatinin-forhold (UPCR). Der er begrænset erfaring fra kliniske studier med brug af iptacopan til patienter med recidiverende C3G efter transplantation (se pkt. 5.1).

Særlige populationer

Ældre

Der kræves ingen dosisjustering for patienter i alderen 65 år og derover (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen dosisjustering for patienter med let nedsat nyrefunktion (eGFR på mellem 60 og < 90 ml/min) eller moderat (eGFR på mellem 30 and < 60 ml/min) nedsat nyrefunktion. Der foreligger i øjeblikket ingen data vedrørende patienter med svært nedsat nyrefunktion eller i dialyse, og der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Anvendelse af iptacopan er ikke anbefalet til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C). Der kræves ingen dosisjustering for patienter med let (Child-Pugh-klasse A) eller moderat (Child-Pugh-klasse B) nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Iptacopans sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral anvendelse.

Dette lægemiddel kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Patienter, som ikke allerede er vaccineret mod *Neisseria meningitidis* og *Streptococcus pneumoniae*, medmindre risikoen ved at udsætte behandlingen opvejer risikoen for at udvikle en infektion fra disse kapselbærende bakterier (se pkt. 4.4).
- Patienter som ved behandlingsstart fortsat lider af infektion forårsaget af kapselbærende bakterier, herunder *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* eller *Haemophilus influenzae* type B.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Alvorlige infektioner forårsaget af kapselbærende bakterier

Brugen af komplementhæmmere, såsom iptacopan, kan prædisponere patienten for alvorlige, livstruende eller letale infektioner forårsaget af kapselbærende bakterier. For at reducere risikoen for infektion skal alle patienter være vaccineret mod kapselbærende bakterier, herunder *Neisseria meningitidis* og *Streptococcus pneumoniae*. Det anbefales, at patienten desuden vaccineres mod *Haemophilus influenzae* type B, hvis vaccine er tilgængelig. Sundhedspersonalet skal følge de lokale anbefalede vaccinationsretningslinjer.

Vaccinerne skal administreres mindst 2 uger før administration af den første dosis iptacopan. Hvis behandlingen skal iværksættes forud for vaccination, skal patienten vaccineres snarest muligt og gives antibakteriel profylakse indtil 2 uger efter administration af vaccinen/vaccinerne.

Patienten kan om nødvendigt revaccineres i overensstemmelse med lokale anbefalede vaccinationsretningslinjer.

Vaccination reducerer, men eliminerer ikke, risikoen for alvorlige infektioner. Alvorlige infektioner, der ikke opdages og behandles tidligt, kan hurtigt blive livstruende eller letale. Patienten skal informeres om og overvåges for tidlige tegn og symptomer på alvorlig infektion. Patienten skal straks udredes og behandles ved mistanke om infektion. Anvendelse af iptacopan under behandling af alvorlig infektion kan overvejes efter en vurdering af risici og fordele (se pkt. 4.8).

Laboratorieovervågning af PNH

Patienter med PNH, der får iptacopan, skal overvåges jævnligt for tegn og symptomer på hæmolyse, herunder måling af laktatdehydrogenase (LDH) niveauer.

Overvågning af manifestationer af PNH efter seponering af behandlingen

Hvis behandlingen skal seponeres, skal patienter med PNH overvåges nøje for tegn og symptomer på hæmolyse i mindst 2 uger efter den sidste dosis. Disse tegn og symptomer omfatter, men er ikke begrænset til, forhøjede LDH-niveauer sammen med pludseligt fald i hæmoglobin eller PNH-klonstørrelse, fatigue, hæmoglobinuri, abdominalsmerter, dyspnø, dysfagi, erektil dysfunktion, eller alvorlige vaskulære bivirkninger (MAVE, *major adverse vascular events*), herunder venøs eller arteriel trombose. Hvis det er nødvendigt at seponere behandlingen, skal en alternativ behandling overvejes.

Hvis der forekommer hæmolyse efter seponering af iptacopan, skal det overvejes at genstarte behandlingen.

Samtidig administration med andre lægemidler

Samtidig administration af iptacopan med stærke induktorer af CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP og OATP1B1/3 er ikke blevet undersøgt klinisk. Derfor anbefales samtidig administration ikke på grund af potentialet for reduceret virkning af iptacopan (se pkt. 4.5). Hvis man ikke kan identificere et andet lægemiddel, som er blevet administreret samtidig, skal patienter med PNH overvåges for potentielle tegn og symptomer på hæmolyse.

Behandling af patienter med C3G

Patienter med C3G i behandling med immunsuppressive lægemidler kan udvise en beskedent reduktion af proteinuri med iptacopan, hvilket sandsynligvis er forbundet med en mere behandlingsresistent karakter af C3G hos disse patienter.

Der er ingen erfaring med brug af iptacopan hos patienter med C3G med native nyrer, som har proteinuri under 1 g/g ved behandlingsstart.

Uddannelsesmateriale

Alle læger, som har til hensigt at ordinere FABHALTA, skal sikre, at de har fået og har gjort sig bekendt med uddannelsesmateriale til lægen. Lægen skal forklare patienten om fordele og risici ved behandling med FABHALTA og drøfte dette samt udlevere patientinformationspakken. Patienten skal instrueres om at søge lægehjælp med det samme, hvis der opstår tegn eller symptomer på alvorlig infektion eller alvorlig hæmolyse (patienter med PNH) efter seponering af behandlingen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på iptacopan

Stærke induktorer af CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP og OATP1B1/3

Selvom samtidig administration af iptacopan med stærke induktorer af CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP og OATP1B1/3, såsom rifampicin, ikke er blevet undersøgt klinisk, anbefales samtidig administration ikke på grund af potentialet for reduceret virkning af iptacopan (se pkt. 4.4).

Iptacopans virkning på andre lægemidler

CYP3A4-substrater

In vitro-data viste, at iptacopan har et potentiale for induktion af CYP3A4 og kan reducere eksponeringen af følsomme CYP3A4-substrater. Samtidig administration af iptacopan og følsomme CYP3A4-substrater er ikke undersøgt klinisk. Der bør udvises forsigtighed, hvis samtidig administration af iptacopan med følsomme CYP3A4-substrater er nødvendig, især dem med et snævert terapeutisk indeks (fx carbamazepin, ciclosporin, ergotamin, fentanyl, pimozid, quinidin, sirolimus, tacrolimus).

CYP2C8-substrater

In vitro-data viste, at iptacopan har et potentiale for tidsafhængig hæmning af CYP2C8 og kan øge eksponeringen af følsomme CYP2C8-substrater, såsom repaglinid, dasabuvir eller paclitaxel. Samtidig administration af iptacopan og følsomme CYP2C8-substrater er ikke undersøgt klinisk. Der bør udvises forsigtighed, hvis samtidig administration af iptacopan med følsomme CYP2C8-substrater er nødvendig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af iptacopan til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet ved eksponeringer på 2- og 8-gange den humane eksponering ved den maksimale anbefalede humane dosis (MRHD) (se pkt. 5.3).

PNH under graviditet er forbundet med negative udfald for moderen, herunder forværring af cypopenier, trombotiske hændelser, infektioner, blødning, ufrivillig abort og forhøjet maternel mortalitet samt negative udfald for barnet, herunder fosterdød og præmatur fødsel.

C3G under graviditeten kan være forbundet med negative udfald for moderen, især præeklamsi og ufrivillig abort, samt negative udfald for fosteret, herunder præmaturitet og lav fødselsvægt.

Anvendelse af iptacopan til gravide kvinder eller kvinder, som planlægger graviditet, kan kun overvejes efter en nøje vurdering af risici og fordele hvis nødvendigt.

Amning

Det er ukendt, om iptacopan udskilles i human mælk. Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af iptacopan på det ammede barn eller på mælkeproduktionen.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med FABHALTA skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om iptacopans indvirkning på fertilitet hos mennesker. De foreliggende non-kliniske data tyder ikke på, at iptacopan har en indvirkning på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

FABHALTA påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt indberettede bivirkninger hos voksne patienter med PNH var infektion i de øvre luftveje (18,9 %), hovedpine (18,3 %) og diarré (11,0 %). Den mest almindeligt indberettede alvorlige bivirkning er urinvejsinfektion (1,2 %).

Den mest almindeligt indberettede bivirkning hos voksne patienter med C3G var infektion i de øvre luftveje (12,9 %). Den mest almindeligt indberettede alvorlige bivirkning var pneumokokinfektion (1 %).

Liste over bivirkninger i tabelform

Tabel 1 viser de bivirkninger, der er observeret i de kliniske studier med iptacopan hos patienter med PNH og C3G. Bivirkningerne er anført efter MedDRA-systemorganklasse (SOC) og -hyppighed vha. følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) eller meget sjælden ($< 1/10.000$).

Bivirkningerne er anført efter faldende sværhedsgrad inden for de enkelte hyppighedsgrupper.

Tabel 1 Bivirkninger

Systemorganklasse Bivirkning	Hyppighed	
	PNH	C3G
Infektioner og parasitære sygdomme		
Infektion i de øvre luftveje ¹	Meget almindelig	Meget almindelig
Urinvejsinfektion ²	Almindelig	
Bronkitis ³	Almindelig	
Pneumokokinfektion ⁴		Almindelig
Bakteriel pneumoni	Ikke almindelig	
Blod og lymfesystem		
Nedsat trombocytal	Almindelig	
Nervesystemet		
Hovedpine ⁵	Meget almindelig	
Svimmelhed	Almindelig	
Mave-tarm-kanalen		
Diarré	Meget almindelig	
Abdominal smerter ⁶	Almindelig	
Kvalme	Almindelig	
Hud og subkutane væv		
Urticaria	Ikke almindelig	
Knogler, led, muskler og bindevæv		
Artralgi	Almindelig	
¹ Infektion i de øvre luftveje omfatter de foretrukne termer influenza, nasopharyngitis, pharyngitis, rhinitis, sinuitis, og infektion i de øvre luftveje og virusinfektion i de øvre luftveje. ² Urinvejsinfektion omfatter de foretrukne termer urinvejsinfektion og cystitis escherichia. ³ Bronkitis omfatter de foretrukne termer bronkitis, haemophilus-bronkitis og bakteriel bronkitis. ⁴ Pneumokokinfektion omfatter de foretrukne termer pneumokokpneumoni og pneumokoksepsis. ⁵ Hovedpine omfatter de foretrukne termer hovedpine og hovedrelateret ubehag. ⁶ Abdominal smerter omfatter de foretrukne termer abdominalsmerter, smerter i øvre abdomen, abdominal ømhed og abdominalt ubehag.		

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner

I kliniske studier af PNH indberettede 1/164 (0,6 %) PNH-patienter alvorlig bakteriel pneumoni, mens vedkommende fik behandling med iptacopan. Patienten var blevet vaccineret mod *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae* type B og restituerede efter behandling med antibiotika, mens behandlingen med iptacopan blev fortsat.

I afsluttede kliniske studier af C3G indberettede 1 patient med C3G alvorlig pneumokokinfektion med pneumoni og sepsis, mens vedkommende fik behandling med iptacopan. Patienten var blevet vaccineret mod *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae* type B og restituerede efter behandling med antibiotika. Behandlingen med iptacopan blev afbrudt og genoptaget efter restitution.

Nedsat trombocytal hos patienter med PNH

Der blev indberettet hændelser med nedsat trombocytal hos 12/164 (7 %) patienter med PNH. Af disse havde 5 patienter hændelser af let sværhedsgrad, 5 havde moderate hændelser og 2 havde svære hændelser. Patienterne med svære hændelser havde samtidigt anti-trombocyt-antistoffer eller idiopatisk knoglemarvsaplasti med tidligere trombocytopeni. Hændelserne startede inden for de første 2 måneder af behandlingen med iptacopan hos 7/12 patienter og efter en længere eksponering (111 til 951 dage) hos 5/12 patienter. På tidspunktet for data cut-off var 7 (58 %) patienter restituerede eller på vej mod restitution, og behandlingen med iptacopan blev fortsat under hele forløbet hos alle patienter.

Stigninger i kolesterol i blodet og blodtryksforhøjelser hos patienter med PNH

Hos patienter, som fik behandling med iptacopan 200 mg to gange dagligt i kliniske studier af PNH, blev der set gennemsnitlige stigninger i forhold til *baseline* på ca. 0,7 mmol/l ved 6 måneder for total-kolesterol og LDL-kolesterol. Gennemsnitsværdierne holdt sig inden for normalområderne. Der blev observeret blodtryksforhøjelser (gennemsnitlig stigning 4,7 mmHg ved 6 måneder), især diastolisk blodtryk (DBT). Gennemsnitligt DBT overskred ikke 80 mmHg. Stigningerne i total-kolesterol, LDL-kolesterol og DBT korrelerede med stigninger i hæmoglobin (forbedring af anæmi) hos patienter med PNH (se pkt. 5.1).

Hos patienter, som fik behandling med iptacopan 200 mg to gange dagligt i det kliniske studie af C3G, blev der ikke set nogen klinisk relevante forskelle i total-kolesterol, LDL-kolesterol eller blodtryk sammenlignet med placebo.

Fald i hjerterefrekvens hos patienter med PNH

Hos patienter, som fik behandling med iptacopan 200 mg to gange dagligt i kliniske studier af PNH, blev der set et gennemsnitlig fald i hjerterefrekvens på omkring 5 bpm ved 6 måneder (gennemsnit på 68 bpm).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier tog nogle få patienter op til 800 mg iptacopan dagligt, og dette var veltolereret. Hos raske frivillige var den højeste dosis 1 200 mg administreret som en enkelt dosis, og dette var veltolereret.

Der skal iværksættes generelle understøttende foranstaltninger og symptomatisk behandling i tilfælde af mistanke om overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsupprimerende midler, komplementaktiveringshæmmere, ATC-kode: L04AJ08

Virkningsmekanisme

Iptacopan er en proksimal komplementhæmmer, som er rettet mod faktor B (FB) og som selektivt hæmmer den alternative signalvej. Ved PNH forhindrer hæmning af FB i den alternative signalvej i komplementkaskaden aktivering af C3-konvertase og den efterfølgende dannelse af C5-konvertase således, at både C3-medieret ekstravaskulær hæmolyse (EVH) og terminal komplement-medieret intravaskulær hæmolyse (IVH) kontrolleres.

Ved C3G fører overaktivering af den alternative komplementsignalvej til aflejring af C3 i glomeruli, hvilket udløser inflammation, glomerulære skader og nyrefibrose. Iptacopan blokerer selektivt overaktiveringen af den alternative signalvej ved at hæmme C3-konvertaseaktivitet relateret til den alternative signalvej, hvilket fører til nedsat spaltning af C3 og reduceret C3-aflejring i nyre.

Farmakodynamisk virkning

Hæmning af den alternative komplementvej, målt vha. en *ex vivo* alternativ signalvejsanalyse, Bb-niveauer (fragment b af faktor B) og plasmaniveauer af C5b-9, begyndte ≤ 2 timer efter en enkelt dosis af iptacopan hos raske frivillige.

Der blev set sammenlignelig virkning af iptacopan hos patienter med PNH, som tidligere var blevet eksponeret for anti-C5-midler, og behandlingsnaive patienter.

Hos behandlingsnaive patienter med PNH reducerede iptacopan 200 mg to gange dagligt LDH med > 60 % i forhold til *baseline* efter 12 uger, og virkningen blev bibeholdt indtil afslutningen af studiet.

Hos patienter med C3G steg det gennemsnitlige serumniveau af C3 med 249 % i forhold til *baseline* på dag 14 af behandlingen med iptacopan, hvilket afspejler hæmning af patologisk C3-spaltning. Plasmaopløseligt C5b-9 og urinopløseligt C5b-9 faldt i forhold til *baseline* med henholdsvis 71,8 % og 92,1 % ved den første observation på dag 30 af behandlingen med iptacopan 200 mg to gange dagligt. Virkningen blev opretholdt i hele observationsperioden på 12 måneder. Der blev desuden set en reduktion i glomerulær C3-aflejring efter 6 måneder, baseret på en ændring i C3-aflejringsscore.

Hjerteelektrofysiologi

I et klinisk QTc-studie med raske frivillige viste enkelte supratherapeutiske doser af iptacopan op til 1 200 mg (som gav en eksponering, der var over 4 gange i forhold til dosen på 200 mg to gange dagligt) ingen virkning på hjerterepolarisering eller QT-interval.

Klinisk virkning og sikkerhed

Paroksyttisk nokturn hæmoglobinuri

Iptacopans virkning og sikkerhed hos voksne patienter med PNH blev evalueret i to åbne fase III-multicenterstudier af 24 ugers varighed: Et aktiv komparator-kontrolleret studie (APPLY-PNH) og et enkeltarmet studie (APPOINT-PNH).

APPLY-PNH: tidligere anti-C5-behandlede patienter med PNH

APPLY-PNH inkluderede voksne patienter med PNH (RBC-klonstørrelse ≥ 10 %) med fortsat anæmi (hæmoglobin < 10 g/dl) på trods af tidligere behandling med et stabilt program af anti-C5-behandling (enten eculizumab eller ravulizumab) i mindst 6 måneder forud for randomisering.

Patienterne (N = 97) blev randomiseret i forholdet 8:5 til enten at få iptacopan 200 mg oralt to gange dagligt (N = 62) eller til at fortsætte med anti-C5-behandling (eculizumab N = 23 eller ravulizumab N = 12) i samtlige 24 uger af den randomiserede kontrollerede periode (RCP). Randomisering blev stratificeret på baggrund af tidligere anti-C5-behandling og transfusionshistorik inden for de seneste 6 måneder.

Demografi og sygdomskaraktetika ved *baseline* var generelt balanceret mellem behandlingsgrupperne. Ved baseline havde patienterne en gennemsnitsalder (standardafvigelse [SD]) på 51,7 (16,9) år (interval 22-84) og 49,8 (16,7) år (interval 20-82) i henholdsvis iptacopan- og anti-C5-gruppen, og 69 % af patienterne var kvinder i begge grupper. Gennemsnitlig (SD) hæmoglobin var 8,9 (0,7) g/dl og 8,9 (0,9) g/dl i henholdsvis iptacopan- og anti-C5-gruppen. Syvoghalvtreds procent (iptacopan-gruppen) og 60 % (anti-C5-gruppen) af patienterne modtog mindst én transfusion i løbet af 6 måneder forud for randomiseringen. Blandt disse patienter var det gennemsnitlige (SD) antal transfusioner 3,1 (2,6) og 4,0 (4,3) i henholdsvis iptacopan- og anti-C5-gruppen. Det gennemsnitlige (SD) LDH-niveau var 269,1 (70,1) U/l i iptacopan-gruppen og 272,7 (84,8) U/l i anti-C5-gruppen. Det gennemsnitlige (SD) absolutte retikulocytal var 193,2 (83,6) $10^9/l$ i iptacopan-gruppen og 190,6 (80,9) $10^9/l$ i anti-C5-gruppen. Den gennemsnitlige (SD) totale PNH RBC klonstørrelse (Type II + III) var 64,6 % (27,5 %) i iptacopan-gruppen og 57,4 % (29,7 %) i anti-C5-gruppen.

I RCP afsluttede 1 patient i iptacopan-gruppen behandlingen på grund af graviditet; ingen patienter i anti-C5-gruppen afsluttede behandlingen.

Virkningen var baseret på to primære endepunkter for at påvise iptacopans superioritet i forhold til anti-C5, med hensyn til at opnå hæmatologisk respons efter 24 ugers behandling uden behov for transfusion, ved at vurdere andelen af patienter, som udviste: 1) vedvarende stigning på ≥ 2 g/dl i hæmoglobinniveau i forhold til *baseline* (forbedring af hæmoglobinniveau) og/eller 2) vedvarende hæmoglobinniveau ≥ 12 g/dl.

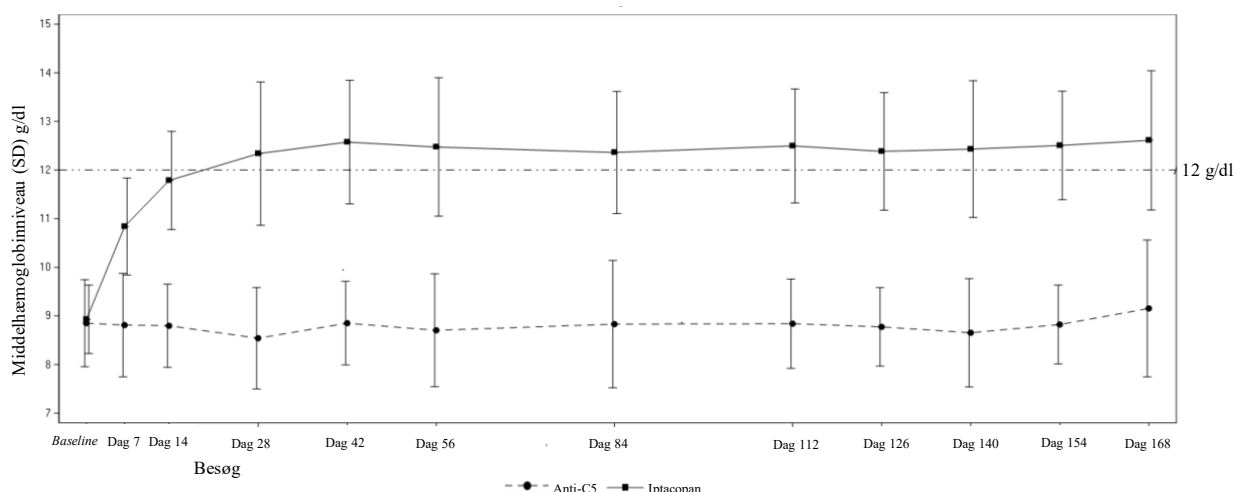
Iptacopan udviste superioritet i forhold til anti-C5-behandling for de to primære endepunkter samt for adskillige sekundære endepunkter, herunder undgåelse af transfusion, ændringer i hæmoglobinniveau i forhold til *baseline*, FACIT-fatigue score (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*), absolut retikulocytal (ARC) og årlig rate af klinisk gennembrudshæmolyse (se tabel 2).

Iptacopans behandlingseffekt på hæmoglobin blev set allerede så tidligt som dag 7 og blev bibeholdt i løbet af hele studiet (se figur 1).

Tabel 2 Virkningsresultater for den randomiserede behandlingsperiode på 24 uger i APPLY-PNH

Endepunkter	Iptacopan (N = 62)	Anti-C5 (N = 35)	Forskel (95 % CI) p-værdi
Primære endepunkter			
Antal patienter, der opnåede en forbedring i hæmoglobinniveau (vedvarende stigning i hæmoglobinniveau på ≥ 2 g/dl i forhold til <i>baseline</i> ^a i fravær af transfusioner) Responstrate ^c (%)	51/60 ^b 82,3	0/35 ^b 2,0	80,2 (71,2; 87,6) < 0,0001
Antal patienter, der opnåede et vedvarende hæmoglobinniveau på ≥ 12 g/dl ^a i fravær af transfusioner Responstrate ^c (%)	42/60 ^b 68,8	0/35 ^b 1,8	67,0 (56,4; 76,9) < 0,0001
Sekundære endepunkter			
Antal patienter, der undgik transfusion ^{d,e} Transfusionsundgåelsesrate ^c (%)	59/62 ^b 94,8	14/35 ^b 25,9	68,9 (51,4; 83,9) < 0,0001
Ændring i hæmoglobinniveau i forhold til <i>baseline</i> (g/dl) (justeret middel ^f)	3,60	-0,06	3,66 (3,20; 4,12) < 0,0001
Ændring i FACIT-fatigue score i forhold til <i>baseline</i> (justeret middel ^g)	8,59	0,31	8,29 (5,28; 11,29) < 0,0001
Klinisk gennembrudshæmolyse, ^{h,i} % (n/N) Årlig rate af klinisk gennembrudshæmolyse	3,2 (2/62) 0,07	17,1 (6/35) 0,67	RR = 0,10 (0,02; 0,61) 0,01
Ændring i absolut retikulocytal i forhold til <i>baseline</i> (10 ⁹ /l) (justeret middel ^g)	-115,8	0,3	-116,2 (-132,0; -100,3) < 0,0001
LDH-ratio i forhold til <i>baseline</i> (justeret geometrisk middel ^g)	0,96	0,98	Ratio = 0,99 (0,89; 1,10) 0,84
MAVE ^h % (n/N) Årlig rate af MAVE ^h	1,6 (1/62) 0,03	0 0	0,03 (-0,03; 0,10) 0,32
RR: rate-ratio, LDH: laktatdehydrogenase, MAVE: alvorlige vaskulære bivirkninger ^{a,d,h} Vurderet mellem dag 126 og 168 ^(a) , 14 og 168 ^(d) , 1 og 168 ^(h) . ^b Baseret på observerede data blandt evaluerbare patienter. (Det hæmatologiske respons kunne ikke entydigt bestemmes hos 2 patienter med delvis manglende central hæmaglobindata mellem dag 126 og 168. Det hæmatologiske respons blev udledt på baggrund af <i>multiple imputation</i> . Disse patienter afbrød ikke behandlingen). ^c Responstrate afspejler den model estimerede andel. ^e Transfusionsundgåelse defineres som fravær af administration af transfusion af pakkede erythrocytter mellem dag 14 og 168 eller opnåelse af kriterierne for transfusion mellem dag 14 og 168. ^{f,g} Justeret middel vurderet mellem dag 126 og 168, værdier inden for 30 dage efter transfusion blev udeladt ^(f) /medtaget ^(g) i analysen. ⁱ Klinisk gennembrudshæmolyse defineres som opnåelse af kliniske kriterier (enten fald i hæmoglobinniveau på ≥ 2 g/dl sammenlignet med den sidste måling eller inden for 15 dage, eller tegn eller symptomer på kraftig hæmoglobinuri, smertefuld krise, dysfagi eller alle andre signifikante kliniske PNH-relaterede tegn og symptomer) og laboratoriekriterier (LDH > 1,5 x ULN og stigning i forhold til de sidste 2 målinger).			

Figur 1 Middelhæmoglobinniveau* (g/dl) under den randomiserede behandlingsperiode på 24 uger i APPLY-PNH



*Bemærk: Figuren omfatter alle hæmoglobindata indsamlet i studiet, herunder værdier inden for 30 dage efter RBC-transfusion.

Behandlingsforlængelse

I alt 95 APPLY-PNH-patienter indgik i den 24-ugers behandlingsforlængelsesperiode, hvor alle patienter fik iptacopan, hvilket resulterede i en samlet eksponering på op til 48 uger. Effekteresultaterne ved uge 48 var i overensstemmelse med resultaterne ved uge 24 og viste vedvarende effekt af iptacopan-behandling.

APPOINT-PNH: Studie med komplementhæmmende patienter

APPOINT-PNH var et enkeltarmet studie med 40 voksne patienter med PNH (RBC-klonstørrelse $\geq 10\%$) med hæmoglobin < 10 g/dl og LDH $> 1,5 \times$ ULN, som ikke tidligere havde fået behandling med en komplementhæmmer. Alle 40 patienter fik iptacopan 200 mg oralt to gange dagligt i den åbne hovedbehandlingsperiode på 24 uger.

Ved baseline havde patienterne en gennemsnitsalder (SD) på 42,1 (15,9) år (interval 18-81), og 43 % var kvinder. Gennemsnitlig (SD) hæmoglobin var 8,2 (1,1) g/dl. Halvfjerds procent af patienterne modtog mindst én transfusion i løbet af 6 måneder forud for behandlingen. Blandt disse patienter var det gennemsnitlige (SD) antal transfusioner 3,1 (2,1). Det gennemsnitlige (SD) LDH-niveau var 1 698,8 (683,3) U/l, og det gennemsnitlige (SD) absolutte retikulocytal var 154,3 (63,7) $10^9/l$. Den gennemsnitlige (SD) totale PNH RBC klonstørrelse (Type II + III) var 42,7 % (21,2 %). Ingen patienter afsluttede behandlingen i hovedbehandlingsperioden i studiet.

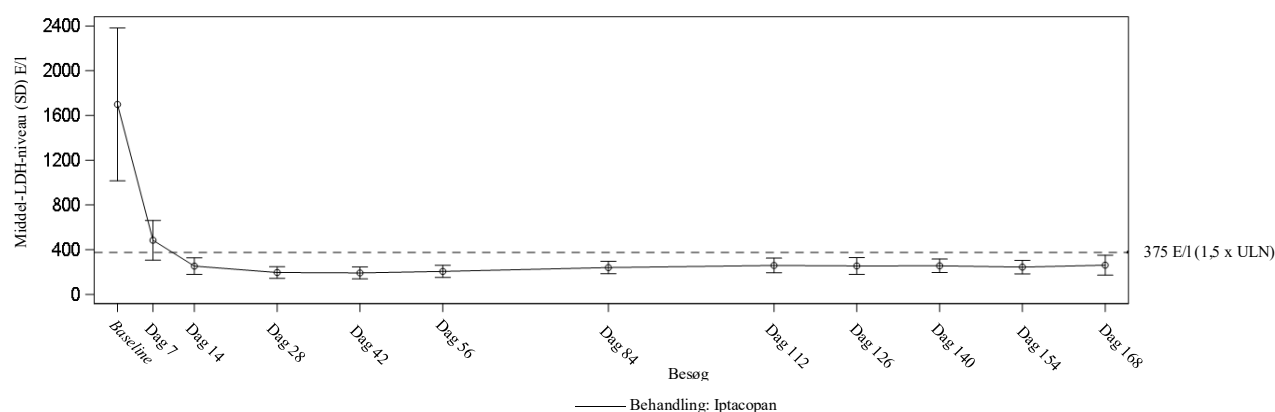
Virkning var baseret på det primære endepunkt for at vurdere effekten af behandling med iptacopan for den andel af patienter, der opnåede forbedring af hæmoglobinniveau (vedvarende stigning på ≥ 2 g/dl i hæmoglobinniveau i forhold til *baseline*, uden behov for RBC-transfusion efter 24 uger).

Se tabel 3 for detaljerede oplysninger om virkningen, og se figur 2 for ændring i middels-LDH-niveau i hovedbehandlingsperioden på 24 uger.

Tabel 3 Virkningsresultater for hovedbehandlingsperioden på 24 uger i APPOINT-PNH

Endepunkter	Iptacopan (N = 40) 95 % CI
Primært endepunkt	
Antal patienter, der opnåede en forbedring i hæmoglobinniveau (vedvarende stigning i hæmoglobinniveau på ≥ 2 g/dl i forhold til <i>baseline</i> ^a i fravær af transfusioner) Responstrate ^c (%)	31/33 ^b 92,2 (82,5; 100,0) ^d
Sekundære endepunkter	
Antal patienter, der opnåede et vedvarende hæmoglobinniveau ≥ 12 g/dl ^a i fravær af transfusioner Responstrate ^c (%)	19/33 ^b 62,8 (47,5; 77,5)
Antal patienter, der undgik transfusion ^{e,f} Transfusionsundgåelsesrate ^c (%)	40/40 ^b 97,6 (92,5; 100,0)
Ændring i hæmoglobinniveau i forhold til <i>baseline</i> (g/dl) (justeret middel ^g)	+4,3 (3,9; 4,7)
Klinisk gennembrudshæmolyse ^{ij} , % (n/N) Årlig rate af klinisk gennembrudshæmolyse	0/40 0,0 (0,0; 0,2)
Ændring i absolut retikulocytal i forhold til <i>baseline</i> (10 ⁹ /l) (justeret middel ^h)	-82,5 (-89,3; -75,6)
Ændring i LDH-procent i forhold til <i>baseline</i> (justeret middel ^h)	-83,6 (-84,9; -82,1)
Procentdel af patienter med MAVE ^j	0,0
^{a,c,j} Vurderet mellem dag 126 og 168^(a), 14 og 168^(c), 1 og 168^(j). ^b Baseret på observerede data blandt evaluerbare patienter. (Det hæmatologiske respons kunne ikke entydigt bestemmes hos 7 patienter med delvis manglende central hæmaglobindata mellem dag 126 og 168. Det hæmatologiske respons blev udledt på baggrund af <i>multiple imputation</i>. Disse patienter afbrød ikke behandlingen). ^c Responstrate afspejler den model estimerede andel. ^d Tærsklen for påvisning af gavn var 15 %, hvilket repræsenterer den rate, man ville forvente ved anti-C5-behandling. ^f Transfusionsundgåelse defineres som fravær af administration af transfusion af pakkede erythrocytter mellem dag 14 og 168 eller opnåelse af kriterierne for transfusion mellem dag 14 og 168. ^{g,h} Justeret middelværdi vurderet mellem dag 126 og 168, værdier inden for 30 dage efter transfusion blev udeladt^(f)/medtaget^(g) i analysen. ⁱ Klinisk gennembrudshæmolyse defineres som opnåelse af kliniske kriterier (enten fald i hæmoglobinniveau på ≥ 2 g/dl sammenlignet med den sidste måling eller inden for 15 dage, eller tegn eller symptomer på kraftig hæmoglobinuri, smertefuld krise, dysfagi eller alle andre signifikante kliniske PNH-relaterede tegn og symptomer) og laboratoriekriterier (LDH > 1,5 x ULN og stigning i forhold til de sidste 2 målinger).	

Figur 2 Middel-LDH-niveau (E/l) under hovedbehandlingsperioden på 24 uger i APPOINT-PNH



Behandlingsforlængelse

Alle 40 APPOINT-PNH-patienter indgik i den 24-ugers behandlingsforlængelsesperiode, hvor alle patienter fortsatte med iptacopan-behandling, hvilket resulterede i en samlet eksponering på op til 48 uger. Effektsresultaterne ved uge 48 var i overensstemmelse med resultaterne ved uge 24, hvilket viste vedvarende effekt af iptacopan-behandling.

Komplement 3-glomerulopati

Iptacopans virkning og sikkerhed til behandling af C3G blev evalueret hos i alt 101 patienter med C3G i et pivotal fase III-studie (APPEAR-C3G, med patienter med native nyrer, N = 74), og to understøttende ublindede studier (studie X2202 med patienter med native nyrer (N = 16) og patienter med recidiverende C3G (N = 11), samt et rollover-forlængelsesstudie).

APPEAR-C3G

APPEAR-C3G, et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie, som inkluderede 74 voksne patienter med biopsibekræftet C3G, UPCr ≥ 1 g/g og eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten iptacopan 200 mg oralt to gange dagligt (N = 38) eller placebo (N = 36) i 6 måneder, efterfulgt af en 6-måneders ublindet behandlingsperiode, i hvilken patienterne fik iptacopan 200 mg oralt to gange dagligt. Alle 74 patienter gennemførte den dobbeltblindede periode, og 73 patienter gennemførte den ublindede behandlingsperiode med iptacopan.

Patienterne var på en stabil maksimalt tolereret dosis af en renin-angiotensinsystem (RAS)-hæmmer. Randomisering blev stratificeret ud fra, om patienten fik samtidig immunsuppressiv behandling (dvs. kortikosteroider og/eller mycophenolatmofetil/natrium [MMF/MPS]). Alle disse behandlinger (dvs. RAS-hæmmere, kortikosteroider og MMF/MPS) skulle være på stabile doser 90 dage før randomiseringen og gennem hele studiet.

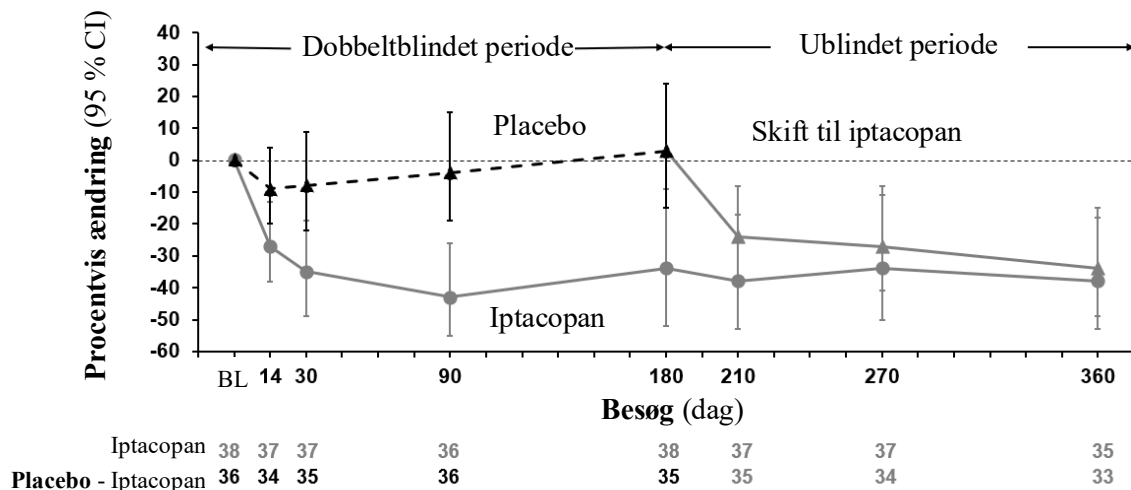
Ved *baseline* havde patienterne en gennemsnitsalder (standardafvigelse [SD]) på 26,1 (10,4) år (interval 18-52) og 29,8 (10,8) år (interval 18-60) i henholdsvis iptacopan- og placebogrupeerne. 40 % (iptacopan) og 17 % (placebo) af patienterne var < 18 år på tidspunktet for diagnosticering af C3G. 29 % (iptacopan) og 44 % (placebo) af patienterne var kvinder. Den geometriske middelværdi for UPCr var 3,33 g/g og 2,58 g/g i henholdsvis iptacopan- og placebogrupeerne. Den gennemsnitlige modellerede eGFR-hældning i anamnesen inden randomisering var henholdsvis -10,75 vs. -7,64 ml/min/1,73 m² per år for iptacopan- og placebogrupeerne. Gennemsnitlig (SD) eGFR var 89,3 (35,2) ml/min/1,73 m² og 99,2 (26,9) ml/min/1,73 m² i henholdsvis iptacopan- og placebogrupeerne. 68 % (iptacopan) og 89 % (placebo) af patienterne havde undertypen C3 glomerulonefritis (C3GN), og 23,7 % (iptacopan) og 2,8 % (placebo) af patienterne havde undertypen *dense deposit disease* (DDD). 42 % (iptacopan) og 47 % (placebo) af patienterne var på en stabil dosis af immunsuppressiv behandling med kortikosteroider og/eller MMF/MPS.

Det primære effektendepunkt var procentvis reduktion i 24-timers UPCR i forhold til *baseline* efter 6 måneders behandling.

Iptacopan udviste superioritet i forhold til placebo, med en statistisk signifikant 35,1 % reduktion (95 % CI: 13,8 %; 51,1 %, 1-sidet $p = 0,0014$) i 24-timers UPCR i forhold til *baseline* sammenlignet med placebo efter 6 måneders behandling (-30,2 % og +7,6 % for henholdsvis iptacopan og placebo). Iptacopans effekt på 24-timers UPCR blev opretholdt i op til 12 måneder (-40,0 % i forhold til *baseline*). Patienter, som skiftede fra placebo til iptacopan i den 6 måneder lange ublindede behandlingsperiode, oplevede en 31,0 % reduktion i 24-timers UPCR fra måned 6 til måned 12. Grafen for første morgenurin (FMV) UPCR er beskrevet i figur 3.

I en *post-hoc*-analyse reducerede iptacopan procentdelen af patienter med nefrotisk proteinuri (defineret som $UPCR \geq 3$ g/g) fra 55,3 % ved *baseline* til 31,6 % og 36,8 % i henholdsvis måned 6 og måned 12. Procentdelen af patienter randomiseret til placebo, som havde nefrotisk proteinuri, steg fra 30,6 % ved *baseline* til 41,7 % i måned 6. Efter skift til iptacopanbehandling faldt det til 27,8 % i måned 12.

Figur 3 Geometrisk middelværdi for procentvis ændring i FMV UPCR op til 12 måneder i forhold til *baseline* (APPEAR-C3G)



Behandling med iptacopan i 6 måneder resulterede i en numerisk forbedring på 2,2 ml/min/1,73 m² (95 % CI: -2,7; 7,1, 1-sidet $p = 0,3241$) i eGFR i forhold til *baseline* sammenlignet med placebo (1,3 og -0,9 ml/min/1,73 m² for henholdsvis iptacopan og placebo). eGFR forblev stabil i iptacopanarmen i de 12 måneder i studiet (+0,4 ml/min/1,73 m² i forhold til *baseline*).

Behandling med iptacopan i 6 måneder førte til en reduktion i glomerulær C3-aflejring på -1,9 (95 % CI: -3,3; -0,5; nominal 1-sidet $p = 0,0053$) fra *baseline* sammenlignet med placebo. Iptacopans ændring fra *baseline* var på -0,78 (95 % CI: -1,81; 0,25), sammenlignet med en stigning på 1,09 (95 % CI: 0,11; 2,08) med placebo.

X2202 og rollover-forlængelsesstudie

Iptacopans virkning hos voksne med C3G blev understøttet af et ublindt fase II-studie X2202 med patienter med C3G i native nyre (N = 16) og patienter med recidiverende C3G efter nyretransplantation (N = 11) i 3 måneder.

Diagnose af recidiverende C3G krævede histologisk vurdering af C3-farvningsintensitet i glomerulus ved en nylig nyrebiopsi af den transplanterede nyre. Den gennemsnitlige *baseline*-alder var 35 år (interval 18-70), den geometriske gennemsnitlige UPCR var 0,32 g/g, den gennemsnitlige (SD) eGFR var 52,2 (17,29) ml/min/1,73 m², og den gennemsnitlige C3-aflejringsscore var 3 på en skala fra 0-12 ved *baseline*. Alle patienter fik MMF/MPS og/eller kortikosteroider ud over calcineurinhæmmere.

Hos patienter med native nyrer førte iptacopan til en statistisk signifikant reduktion på 45 % (-162,6 g/mol) i 24-timers UPCR ($p = 0,0003$) ved 3 måneder. Hos patienter med recidiverende C3G reducerede iptacopan signifikant den histologiske C3-aflejringscore med 2,50 ($p = 0,0313$) ved 3 måneder.

De fleste ($N = 26$) patienter fra studiet overgik til et *rollover*-forlængelsesstudie, hvor de fik iptacopan 200 mg to gange dagligt i op til 39 måneder. Gennemsnitlig UPCR og eGFR forblev stabile i hele studiet hos de 16 patienter med C3G i native nyrer. Blandt 10 patienter med recidiverende C3G efter transplantation udgik 2 patienter på grund af forværret nyrefunktion. For de andre 8 patienter forblev eGFR og UPCR i hovedsageligt stabile indtil slutningen af observationsperioden (48 måneder).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med FABHALTA i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med PNH og C3G (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration nåede iptacopan den højeste plasmakonzentration ca. 2 timer efter dosering. Ved det anbefalede doseringsprogram på 200 mg to gange dagligt opnås *steady state* efter ca. 5 dage, med ophobning i mindre grad (ca. 1,4 gange). Hos raske frivillige var *steady state* $C_{\max,ss}$ (geo-middel (%CV)) 4020 ng/ml (23,8 %) og $AUC_{\tau,ss}$ var 25.400 ng*t/ml (15,2 %). Variation af iptacopans farmakokinetik mellem personer og hos de enkelte personer er lav til moderat.

Resultater fra et studie af fødepåvirkning med et fedtrigt, kalorierigt måltid givet til raske frivillige tydede på, at iptacopans $C_{\max}$ og areal under kurven (AUC) ikke blev påvirket af mad. Derfor kan iptacopan tages med eller uden mad.

Fordeling

Iptacopan udviste koncentrationsafhængig plasmaproteinbinding som følge af binding til target-FB i det systemiske kredsløb. Iptacopan var 75 til 93 % proteinbundet *in vitro* ved de relevante kliniske plasmakonzentrationer. Efter administration af iptacopan 200 mg to gange dagligt var geo-middel fordelingsvolumen ved *steady state* ca. 265 liter.

Biotransformation

Metabolisme er en dominerende eliminationsvej for iptacopan, og ca. 50 % tilskrives oxidative veje. Iptacopans metabolisme omfatter N-dealkylering, O-deethylering, oxidering og dehydrogenering, overvejende drevet af CYP2C8, med et lille bidrag fra CYP2D6. Direkte glukuronidering (af UGT1A1, UGT1A3 og UGT1A8) er en mindre metabolismevej. I plasma var iptacopan den primære komponent og tegnede sig for 83 % af $AUC_{0-48\text{ t}}$. To acylglukuronider var de eneste metabolitter, der blev påvist i plasma, og tegnede sig for blot 8 % og 5 % af $AUC_{0-48\text{ t}}$. Iptacopans metabolitter anses ikke for at være farmakologisk aktive.

Elimination

I et studie med raske frivillige var middelværdien for total udskillelse af radioaktivitet (iptacopan og metabolitter) efter en enkelt 100 mg oral dosis af [^{14}C]-iptacopan 71,5 % i fæces og 24,8 % i urin. Specifikt blev 17,9 % af dosis udskilt som uomdannet iptacopan i urin og 16,8 % i fæces. Den tilsyneladende clearance (CL/F) efter administration af iptacopan 200 mg to gange dagligt ved *steady state* er 7.960 ml/t. Iptacopans halveringstid ($t_{1/2}$) ved *steady state* er ca. 25 timer efter administration af iptacopan 200 mg to gange dagligt.

Linearitet/non-linearitet

Ved doser på mellem 25 og 100 mg to gange dagligt var iptacopans farmakokinetik i det store hele mindre end dosisproportional. Orale doser på 100 mg og 200 mg var imidlertid ca. dosisproportional. Non-linearitet blev primært tilskrevet mætning af iptacopans binding til sit target-FB i plasma.

Lægemedelinteraktioner

Der blev udført et dedikeret interaktionsstudie, hvor iptacopan blev administreret sammen med andre lægemidler til raske frivillige, og der blev ikke påvist nogen klinisk relevante interaktioner.

Iptacopan som et substrat

CYP2C8-hæmmere

Når iptacopan blev administreret samtidig med clopidogrel (en moderat CYP2C8-hæmmer) steg iptacopans $C_{\max}$ og AUC med henholdsvis 5 % og 36 %.

OATP1B1-/OATP1B3-hæmmere

Når iptacopan blev administreret samtidig med ciclosporin (en potent OATP 1B1-/1B3-hæmmer og en PgP- og BCRP-hæmmer) steg iptacopans $C_{\max}$ og AUC med henholdsvis 41 % og 50 %.

Iptacopan som en hæmmer

PgP-substrater

Ved tilstedeværelse af iptacopan steg digoxins (et PgP-substrat) $C_{\max}$ med 8 %, mens dets AUC forblev uændret.

OATP-substrater

Ved tilstedeværelse af iptacopan forblev rosuvastatins (et OATP-substrat) $C_{\max}$ og AUC uændret.

Særlige populationer

Der blev udført en farmakokinetisk populationsanalyse med data fra 234 patienter. Alder (18 til 84 år), legemsvægt, eGFR, race og køn havde ingen signifikant indflydelse på iptacopans farmakokinetik. Studier, som omfattede asiatiske forsøgspatienter, viste, at iptacopans farmakokinetik var den samme som hos kaukasiske (hvide) forsøgspatienter.

Nedsat nyrefunktion

Virningen af nedsat nyrefunktion på iptacopans clearance blev vurderet vha. en farmakokinetisk populationsanalyse. Der var ingen klinisk relevante forskelle i iptacopans clearance mellem patienter med normal nyrefunktion og patienter med let (eGFR mellem 60 og 90 ml/min) eller moderat (eGFR mellem 30 og 60 ml/min) nedsat nyrefunktion, og dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.2). Patienter med svært nedsat nyrefunktion eller i dialyse er ikke blevet undersøgt.

Nedsat leverfunktion

Baseret på et studie med forsøgspersoner med let (Child-Pugh A, $n = 8$), moderat (Child-Pugh B, $n = 8$) eller svært (Child-Pugh C, $n = 6$) nedsat leverfunktion blev der observeret en ubetydelig virkning på den totale systemiske eksponering for iptacopan sammenlignet med forsøgspatienter med normal leverfunktion. Ubundet iptacopans $C_{\max}$ steg 1,4, 1,7 og 2,1 gange, og ubundet iptacopans AUC_{inf} steg 1,5, 1,6 og 3,7 gange hos forsøgspatienter med henholdsvis let, moderat og svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Reproduktionstoksicitet

I studier af dyrefertilitet ved orale doser påvirkede iptacopan ikke fertiliteten hos hanrotter op til den højeste undersøgte dosis (750 mg/kg/dag), hvilket svarer til 6 gange MRHD baseret på AUC. Der blev observeret reversible effekter på handyrenes reproduktionssystem (testikulær tubulær degeneration og hypospermatogenese) i studier af toksicitet efter gentagne doser efter oral administration hos rotter og hunde ved doser på > 3 gange MRHD baseret på AUC, uden nogen tydelig effekt på sædcellernes antal, morfologi eller mobilitet, eller på fertiliteten.

I studiet af hundyrers fertilitet og tidlig embryoudvikling hos rotter var iptacopan-relaterede fund kun begrænset til stigninger i præ- og postimplantationstab, og dermed fald i antal levende embryoner ved den højeste dosis på 1.000 mg/kg/dag oralt, hvilket svarer til ~5 gange MRHD baseret på total AUC. Dosis på 300 mg/kg/dag er niveauet uden observerede bivirkninger (NOAEL, *no-observed-adverse-effect level*), hvilket svarer til ~2 gange MRHD baseret på AUC.

Studier af dyrereproduktion med rotter og kaniner påviste, at oral administration af iptacopan under organogenese ikke inducerede negativ embryonal eller føtal toksicitet op til de højeste doser, som svarer til 5 gange (for rotter) og 8 gange (for kaniner) MRHD for 200 mg to gange dagligt baseret på AUC.

I studiet af præ- og postnatal udvikling hos rotter, hvor iptacopan blev administreret oralt til hundyr under gestation, nedkomst og laktation (fra gestationsdag 6 til laktationsdag 21), var der ingen negative virkninger på drægtige moderdyr eller afkom op til den højeste testede dosis på 1.000 mg/kg/dag (anslået til 5 gange MRHD baseret på AUC).

Toksicitet efter gentagne doser

I studiet af kronisk toksicitet blev en hanhund ved det højeste dosisniveau (margin til klinisk eksponering nær 20-gange) aflivet 103 dage efter fuldendt administration med iptacopan grundet irreversibel ikke-regenerativ svær anæmi associeret med knoglemarvsfibrose. Under behandlingsfasen blev hæmatologifund, der indikerede inflammation, og dyserythropoiese observeret. Der er ikke identificeret en mekanisme for de observerede fund og en sammenhæng med behandlingen kan ikke udelukkes.

Mutagenicitet og karcinogenicitet

Iptacopan var ikke genotoksisk eller mutagent i et væld af *in vitro*- og *in vivo*-analyser.

Studier af karcinogenicitet udført med iptacopan hos mus og rotter via oral administration påviste ikke noget karcinogent potentiale. De højeste doser af iptacopan, der blev undersøgt hos mus (1.000 mg/kg/dag) og rotter (750 mg/kg/dag), var henholdsvis ca. 4 og 12 gange MRHD baseret på AUC.

Fototoksicitet

In vitro og *in vivo* fototoksicitetstest var tvetydige. I *in vivo* fototoksicitetsstudiet med iptacopan i doser mellem 100 og 1.000 mg/kg (svarende til 38 gange den humane totale $C_{\max}$ ved MRHD) viste nogle mus et *non-dosis-respons* mønster af forbigående minimal erytem, sårskorper, tørhed og en lille stigning i den gennemsnitlige ørevægt efter bestråling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselskal

Gelatine

Rød jernoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

Trykfarve

Sort jernoxid (E172)

Ammoniumhydroxid (E527)

Kaliumhydroxid (E525)

Propylenglycol (E1520)

Shellac (E904)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

FABHALTA leveres i PVC/PE/PVDC-blistere med aluminiumsfolie på bagsiden.

Pakninger med 28 eller 56 hårde kapsler.

Multipakninger med 168 (3 pakninger med 56) hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1802/001-003

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

17. maj 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Forud for markedsføring af FABHALTA i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blive enig med den relevante myndighed om indholdet og udformningen af uddannelsesmateriale, inklusive kommunikationsmedier, distributionsmetoder og andre aspekter af programmet.

Uddannelsesprogrammet er beregnet til at give sundhedspersoner og patienter/omsorgspersoner oplysninger om følgende aspekter af sikkerheden:

- infektioner, der skyldes kapselbærende bakterier
- alvorlig hæmolyse efter seponering af iptacopan hos patienter med PNH.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal i hver medlemsstat, hvor FABHALTA markedsføres, sørge for, at alle sundhedspersoner og patienter/omsorgspersoner, som forventes at ville ordinere eller bruge FABHALTA, har adgang til/forsynes med den følgende uddannelsespakke:

- Uddannelsesmateriale til lægen
- Patientinformationspakke.

Uddannelsesmateriale til lægen:

- Produktresumé
- Vejledning til sundhedspersoner.

- **Vejledningen til sundhedspersoner skal indeholde følgende nøglebudskaber:**

- FABHALTA kan øge risikoen for alvorlige infektioner med kapselbærende bakterier, herunder *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae*.
- Det skal sikres, at patienten er vaccineret mod *N. meningitidis* og *S. pneumoniae*, før behandling iværksættes, og/eller at patienten får antibiotika som profylakse indtil 2 uger efter vaccination.
- Patienten skal anbefales vaccination mod *H. influenzae*, hvor en sådan vaccine foreligger.
- Det skal sikres, at FABHALTA kun udleveres efter skriftlig bekræftelse af, at patienten er vaccineret mod *N. meningitidis* og *S. pneumoniae*, i overensstemmelse med gældende nationale vaccinationsretningslinjer, og/eller at patienten får antibiotika som profylakse.
- Det skal sikres, at ordinerende læger eller apotekspersonalet får årlige påmindelser om obligatoriske revaccinationer i overensstemmelse med gældende nationale vaccinationsretningslinjer (herunder *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* og, hvis relevant, *H. influenzae*).
- Patienten skal overvåges for tegn og symptomer på sepsis, meningitis eller pneumoni, som for eksempel: feber med eller uden kulderystelser eller kuldegysninger, hovedpine og feber, feber og udslæt, feber med brystsmerte og hoste, feber med åndenød/hurtig vejrtrækning, feber med høj hjerterefrekvens, hovedpine med kvalme eller opkastning, hovedpine med nakke- eller rygstivhed, konfusion, ømhed i kroppen med influenzalignende symptomer, klam hud, øjenlysfølsomhed. Ved mistanke om bakterieinfektion skal der straks iværksættes antibiotikabehandling.
- Seponering af FABHALTA hos patienter med PNH kan øge risikoen for alvorlig hæmolyse, og derfor er det vigtigt at informere patienten om at overholde doseringsplanen og at overvåge patienten nøje for tegn på hæmolyse efter seponering af behandlingen. Hvis det er nødvendigt at seponere FABHALTA, skal det overvejes at iværksætte alternativ behandling. Hvis der forekommer hæmolyse efter seponering af FABHALTA, skal det overvejes at genstarte behandling med FABHALTA. Mulige tegn og symptomer at være opmærksom på er: forhøjede LDH-niveauer (laktatdehydrogenase) sammen med et pludseligt fald i hæmoglobin eller PNH-klonstørrelse, fatigue, hæmoglobinuri, abdominalsmerter, dyspnø,

dysfagi, erektil dysfunktion eller alvorlige vaskulære bivirkninger, herunder trombose.

- Der skal udleveres nærmere oplysninger om PASS til patienter med PNH og indskrivning af patienter, hvis relevant.

Patientinformationspakken:

- Indlægsseddel
- Vejledning til patienter og omsorgspersoner
- Patientsikkerhedskort.

• **Vejledningen til patienter og omsorgspersoner skal indeholde følgende nøglebudskaber:**

- Behandling med FABHALTA kan øge risikoen for alvorlige infektioner.
- Lægen vil informere om, hvilke vaccinationer der kræves før behandling, og/eller behovet for at få antibiotika som profylakse (forebyggende behandling).
- Tegn og symptomer på alvorlig infektion er: feber med eller uden kulderystelser eller kuldegysninger, hovedpine og feber, feber og udslæt, feber med brystmerter og hoste, feber med åndenød/hurtig vejrtrækning, feber med høj puls, hovedpine med kvalme eller opkastning, hovedpine med nakke- eller rygstivhed, forvirring, ømhed i kroppen med influenzalignende symptomer, klam hud, øjenlysfølsomhed.
- Kontakt lægen, hvis du oplever et eller flere af ovenstående symptomer, og søg lægehjælp med det samme på nærmeste akutmodtagelse.
- Hvis du har PNH, kan behandlingsophør med FABHALTA øge risikoen for alvorlig nedbrydning af røde blodlegemer (hæmolyse). Det er vigtigt, at du overholder den aftalte behandlingsplan. Mulige tegn og symptomer, som du skal være opmærksom på, er: træthed, blod i urinen, mavesmerter, åndenød, synkebesvær, rejsningsbesvær eller alvorlige bivirkninger i karsystemet, herunder blodpropper (trombose).
- Tal med lægen, før du holder op med at tage FABHALTA.
- Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kan, også selvom det snart er tid til at tage den næste dosis.
- Du vil få udleveret et patientsikkerhedskort, som du altid skal have på dig. Du skal fortælle alle sundhedspersoner, der behandler dig, at du er i behandling med FABHALTA.
- Det er vigtigt, at du straks indberetter alle bivirkninger, herunder infektioner eller alvorlig hæmolyse.
- Du vil få nærmere oplysninger om indskrivning i PASS, hvis du har PNH.

• **Patientsikkerhedskort:**

- En erklæring om, at patienten får FABHALTA.
- Tegn og symptomer på alvorlig infektion, der skyldes kapselbærende bakterier, og en advarsel om straks at søge behandling med antibiotika, hvis der er mistanke om infektion.
- Kontaktoplysninger, hvor en sundhedsperson kan få yderligere oplysninger.

• **System for kontrolleret tilgang**

- Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at der i hver medlemsstat, hvor FABHALTA markedsføres, findes et system som har til formål at kontrollere tilgang, som omfatter mere end blot rutinemæssig risikominimering. Følgende krav skal være opfyldt, før produktet udleveres:
- Indsendelse af en skriftlig bekræftelse på, at patienten er vaccineret mod infektion med *N. meningitidis* og *S. pneumoniae* og/eller har fået ordineret antibiotika som profylakse i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

• **Årlig påmindelse om obligatoriske revaccinationer:**

- Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sende en årlig påmindelse til læger, som ordinerer FABHALTA, eller apotekspersonale, som udleverer FABHALTA,

om, at den ordinerende læge/apotekspersonalet skal huske at kontrollere, om der er behov for en revaccination (boostervaccination) mod infektion med *N. meningitidis* og *S. pneumoniae* for deres patienter, som får behandling med FABHALTA, i overensstemmelse med gældende nationale vaccinationsretningslinjer.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON TIL PAKNING MED 28 HÅRDE KAPSLER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

FABHALTA 200 mg hårde kapsler
iptacopan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder iptacopanhydrochloridmonohydrat svarende til 200 mg iptacopan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hård kapsel

28 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1802/001 28 hårde kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

FABHALTA 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**INDERKARTON TIL PAKNING MED 28 HÅRDE KAPSLER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

FABHALTA 200 mg hårde kapsler
iptacopan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder iptacopanhydrochloridmonohydrat svarende til 200 mg iptacopan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hård kapsel

14 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

‘QR-kode skal medtages’

www.fabhalta.eu

Scan koden

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1802/001 28 hårde kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

FABHALTA 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON TIL PAKNING MED 56 HÅRDE KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

FABHALTA 200 mg hårde kapsler
iptacopan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder iptacopanhydrochloridmonohydrat svarende til 200 mg iptacopan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel

56 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

‘QR-kode skal medtages’

www.fabhalta.eu

Scan koden

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1802/002 56 hårde kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

FABHALTA 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON TIL MULTIPAKNING (MED BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

FABHALTA 200 mg hårde kapsler
iptacopan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder iptacopanhydrochloridmonohydrat svarende til 200 mg iptacopan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hård kapsel

Multipakning 168 (3 × 56) kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1802/003 168 (3 x 56) hårde kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

FABHALTA 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**INDERKARTON TIL MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

FABHALTA 200 mg hårde kapsler
iptacopan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder iptacopanhydrochloridmonohydrat svarende til 200 mg iptacopan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hård kapsel

56 kapsler
Del af en multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

‘QR-kode skal medtages’
www.fabhalta.eu
Scan koden

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1802/003 168 (3 × 56) hårde kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

FABHALTA 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

FABHALTA 200 mg kapsler
iptacopan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

FABHALTA 200 mg hårde kapsler iptacopan

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage FABHALTA
3. Sådan skal du tage FABHALTA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

FABHALTA indeholder det aktive stof iptacopan, som tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes komplementhæmmere.

FABHALTA anvendes:

- som monoterapi til voksne til at behandle paroksysatisk nokturn hæmoglobinuri (PNH), en sygdom, hvor immunsystemet (kroppens naturlige forsvarssystem) angriber og ødelægger røde blodlegemer. FABHALTA anvendes til voksne, som har anæmi (mangel på røde blodlegemer) på grund af nedbrydningen af deres røde blodlegemer.
- til voksne til at behandle patienter med en sygdom kaldet komplement 3 glomerulopati (C3G)
 - sammen med en renin-angiotensin-systemhæmmer (RAS-hæmmer), eller
 - alene hvis en RAS-hæmmer ikke virker godt eller ikke kan bruges.

Iptacopan, som er det aktive stof i FABHALTA, retter sig mod et protein kaldet faktor B, der er involveret i en del af kroppens immunsystem kaldet "komplementsystemet".

Patienter med PNH har et overaktivt komplementsystem, der ødelægger og nedbryder de røde blodlegemer, hvilket kan føre til anæmi, træthed, problemer med at fungere, smerter, mavesmerter, mørkfarvet urin, åndenød, synkebesvær, rejsningsbesvær (impotens) og blodpropper. Ved at binde sig til og blokere faktor B-proteinet, kan iptacopan få komplementsystemet til at stoppe med at angribe de røde blodlegemer. Det er påvist, at dette lægemiddel øger antallet af røde blodlegemer og dermed kan afhjælpe symptomer på anæmi.

Patienter med C3G har et overaktivt komplementsystem, der fører til aflejring af C3 i glomeruli (en del af nyrene), hvilket forårsager betændelse og fibrose (ardannelse og fortykkelse af væv). Som følge heraf har patienter med C3G ofte høje niveauer af protein i deres urin (proteinuri) og gradvist fald i

nyrefunktionen over tid. Iptacopan kan begrænse aflejringen af C3 i nyren ved at binde sig til faktor B-proteinet. Det er påvist, at dette lægemiddel mindsker niveauer af protein i urinen samt faldet i nyrefunktionen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage FABHALTA

Tag ikke FABHALTA

- hvis du er allergisk over for iptacopan eller et af de øvrige indholdsstoffer i FABHALTA (angivet i punkt 6).
- hvis du ikke er blevet vaccineret mod *Neisseria meningitidis* og *Streptococcus pneumoniae*, medmindre lægen beslutter, at det er nødvendigt at give dig akut behandling med FABHALTA.
- hvis du har en infektion, der skyldes en type bakterie, som kaldes kapselbærende bakterier, herunder *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* eller *Haemophilus influenzae* type B, før behandling med FABHALTA iværksættes.

Advarsler og forsigtighedsregler

Alvorlig infektion, der skyldes kapselbærende bakterier

FABHALTA kan øge risikoen for at få infektioner, der skyldes kapselbærende bakterier, herunder *Neisseria meningitidis* (bakterie, der forårsager meningokoksygdom, herunder alvorlig infektion af hjernebinderne og blodet) og *Streptococcus pneumoniae* (bakterie, der forårsager pneumokoksygdom, herunder infektion af lungerne, ører og blod).

Tal med lægen, før du begynder at tage FABHALTA, for at være sikker på, at du bliver vaccineret mod *Neisseria meningitidis* og *Streptococcus pneumoniae*. Du vil muligvis også blive vaccineret mod *Haemophilus influenzae* type B, hvis en sådan vaccine fås i dit land. Hvis du allerede har fået disse vacciner tidligere, kan det stadig være, at du skal vaccineres igen, før du begynder at tage FABHALTA.

Disse vacciner skal gives mindst 2 uger før, du begynder at tage FABHALTA. Hvis dette ikke er muligt, vil du blive vaccineret, så snart det kan lade sig gøre, efter at du er begyndt at tage FABHALTA, og din læge vil udskrive antibiotika, som du skal tage indtil 2 uger efter, at du er blevet vaccineret, for at mindske risikoen for infektion.

Du skal være opmærksom på, at vaccination mindsker risikoen for alvorlige infektioner, men den kan muligvis ikke forebygge alle alvorlige infektioner. Du bør blive nøje overvåget af din læge for symptomer på infektion.

Fortæl det til lægen med det samme, hvis du får et eller flere af nedenstående symptomer på alvorlig infektion, mens du er i behandling med FABHALTA:

- feber med eller uden kulderystelser eller kuldegysninger
- hovedpine og feber
- feber og udslæt
- feber med brystmerter og hoste
- feber med åndenød/hurtig vejtrækning
- feber med høj puls
- hovedpine med kvalme eller opkastning
- hovedpine med nakke- eller rygstivhed
- forvirring
- ømhed i kroppen med influenzalignende symptomer
- klam hud
- lysfølsomhed i øjnene.

Børn og unge

Giv ikke FABHALTA til børn eller unge under 18 år. Der foreligger ingen data om FABHALTAs sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med FABHALTA

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler, herunder håndkøbslægemidler.

Du skal især fortælle det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger visse lægemidler, da de kan forhindre FABHALTA i at virke korrekt:

- visse lægemidler, som bruges til at behandle bakterieinfektioner – såsom rifampicin

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler, da FABHALTA kan forhindre disse lægemidler i at virke korrekt:

- visse lægemidler, som bruges til at behandle epilepsi – såsom carbamazepin
- visse lægemidler, som bruges til at forhindre organafstødning efter en organtransplantation – såsom ciclosporin, sirolimus, tacrolimus
- visse lægemidler, som bruges til at behandle migræne – såsom ergotamin
- visse lægemidler, som bruges til at behandle kroniske smerter – såsom fentanyl
- visse lægemidler, som bruges til at kontrollere ufrivillige bevægelser og lyde – såsom pimozid
- visse lægemidler, som bruges til at behandle en unormal hjerterytme – såsom quinidin
- visse lægemidler, som bruges til at behandle type 2 diabetes – såsom repaglinid
- visse lægemidler, som bruges til at behandle hepatitis C infektion – såsom dasabuvir
- visse lægemidler, som bruges til at behandle kræft – såsom paclitaxel

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du tager dette lægemiddel. Du skal også fortælle det til lægen, hvis du bliver gravid, mens du er i behandling med FABHALTA. Lægen vil tale med dig om de risici, der kan være, ved at tage FABHALTA under graviditet eller amning.

Lægen vil kun beslutte, om du skal tage FABHALTA, mens du er gravid, efter en nøje vurdering af risici og fordele.

Det vides ikke om iptacopan, det aktive stof i FABHALTA, udskilles i modermælk og kan påvirke det ammede barn/spædbarn.

Lægen vil beslutte, om du skal stoppe med at amme eller om din behandling med FABHALTA skal ophøre, ved at overveje fordelene ved amning for barnet og fordelene ved behandling for dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage FABHALTA

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Tag ikke mere end den ordinerede dosis.

Den anbefalede dosis er 200 mg (én kapsel) oralt to gange dagligt (en gang om morgenen og en gang om aftenen). FABHALTA kapslen skal synkes med et glas vand.

Hvis du tager FABHALTA på samme tid hver dag, vil det være nemmere for dig at huske, hvornår du skal tage lægemidlet.

Det er vigtigt, at du tager FABHALTA efter lægens anvisning. For patienter med PNH er dette vigtigt for at nedsætte risikoen for nedbrydning af røde blodlegemer på grund af PNH.

Brug af FABHALTA sammen med mad

FABHALTA kan tages med eller uden mad.

Skift fra andre lægemidler mod PNH til FABHALTA

Hvis du skifter fra et hvilket som helst andet lægemiddel mod PNH, skal du spørge lægen om, hvornår du skal begynde at tage FABHALTA.

Så længe skal du tage FABHALTA

PNH er en livslang sygdom, og det forventes, at du skal tage FABHALTA i lang tid. Lægen vil jævnligt overvåge din tilstand for at sikre, at behandlingen har den ønskede virkning.

Tal med lægen, hvis du har spørgsmål om, hvor længe du skal tage FABHALTA.

Hvis du har taget for meget FABHALTA

Kontakt lægen med det samme, hvis du kommer til at tage for mange kapsler ved et uheld, eller hvis en anden kommer til at tage dit lægemiddel ved et uheld.

Hvis du har glemt at tage FABHALTA

Hvis du har glemt at tage en eller flere doser, skal du tage én dosis FABHALTA, så snart du kommer i tanke om det (også selvom der er kort tid til den næste planlagte dosis). Tag derefter den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Hvis du har PNH og har glemt at tage flere doser i træk, skal du kontakte lægen, som skal beslutte, om du skal overvåges for tegn på nedbrydningen af røde blodlegemer (se afsnit "Hvis du holder op med at tage FABHALTA" nedenfor).

Hvis du holder op med at tage FABHALTA

Din tilstand kan blive værre, hvis du holder op med at tage FABHALTA. Hold ikke op med at tage FABHALTA uden først at tale med lægen.

Hvis du har PNH, og lægen beslutter at stoppe din behandling med dette lægemiddel, vil du blive overvåget nøje i mindst 2 uger efter ophør af behandlingen for at se, om der er tegn på nedbrydning af røde blodlegemer. Lægen vil muligvis ordinere et andet lægemiddel mod PNH eller genstarte din behandling med FABHALTA.

Symptomer eller problemer, der kan forekomme på grund af nedbrydning af røde blodlegemer, omfatter:

- lave niveauer af hæmoglobin i dit blod, som set i blodprøver
- træthed
- blod i urinen
- mavesmerter
- åndenød
- synkebesvær
- rejsningsproblemer (impotens)
- blodpropper (trombose).

Kontakt lægen, hvis du oplever et eller flere af disse symptomer/problemer, efter at behandlingen er ophørt.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Den mest alvorlige bivirkning er alvorlig infektion. Fortæl det straks til lægen, hvis du oplever et eller flere af symptomerne på alvorlig infektion, der er anført under "Alvorlig infektion, der skyldes kapselbærende bakterier" i punkt 2 i denne indlægsseddel.

Bivirkninger ved PNH

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- infektioner i næse og hals (infektion i de øvre luftveje)
- hovedpine
- diarré

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- vedvarende hoste eller irritation i luftvejene (bronkitis)
- lave niveauer af blodplader (der hjælper blodet med at størkne) i blodet (trombocytopeni), som kan forårsage, at du bløder eller lettere får blå mærker
- svimmelhed
- mavesmerter
- kvalme
- ledsmerter (artralgi)
- urinvejsinfektion

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- lungebetændelse, der kan give brystmerter, hoste og feber
- kløende udslæt (nældefeber)

Bivirkninger ved C3G

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- infektioner i næse og hals (infektion i de øvre luftveje)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- pneumokokinfektion inklusive lungeinfektion (lungebetændelse) og blodinfektion (sepsis)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisteren efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

FABHALTA indeholder:

- Aktivt stof: iptacopan.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Kapselskal: gelatine, rød jemoxid (E172), titandioxid (E171), gul jemoxid (E172)
 - Trykfarve: sort jemoxid (E172), ammoniumhydroxid (E527), kaliumhydroxid (E525), propylenglycol (E1520), shellac (E904).

Udseende og pakningsstørrelser

Svagt gule, uigennemsigtige hårde kapsler med "LNP200" på underdelen og "NVR" på overdelen, som indeholder et hvidt eller næsten hvidt til svagt lilla/lyserødt pulver. Kapslernes størrelse er ca. 21 til 22 mm.

FABHALTA leveres i PVC/PE/PVDC-blister med aluminiumsfolie på bagsiden.

FABHALTA fås i

- pakninger med 28 eller 56 hårde kapsler
- multipakninger med 3 æsker, som hver indeholder 56 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merlion Road
Dublin 4
Irland

Fremstiller

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD

Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S

Tlf.: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH

Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal

Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.

Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.

Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.

Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.

Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited

Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.

Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.

Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics

Tel: +371 67 887 070

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.

Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.

Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS

Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH

Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.

Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL

Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy

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

Sverige

Novartis Sverige AB

Tel: +46 8 732 32 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.