

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FABHALTA 200 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat iptacopanhydrochloridemonohydraat overeenkomend met 200 mg iptacopan.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule)

Lichtgele, ondoorzichtige harde capsule (21,2 tot 22,2 mm), maat 0, met “LNP200” op de romp en “NVR” op de dop, die wit of bijna wit tot licht paarsroze poeder bevat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

FABHALTA is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) die hemolytische anemie hebben.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is tweemaal daags 200 mg, oraal in te nemen.

Zorgverleners moeten patiënten met PNH adviseren over het belang van naleving van het doseringsschema om het risico op hemolyse te minimaliseren (zie rubriek 4.4).

Als een dosis of meerdere doses worden vergeten, moet de patiënt worden geadviseerd om zo snel mogelijk één dosis in te nemen (zelfs als dit kort voor de volgende geplande dosis is) en daarna het normale doseringsschema te hervatten. Patiënten die meerdere opeenvolgende doses vergeten hebben, moeten gecontroleerd worden op mogelijke tekenen en symptomen van hemolyse.

PNH is een ziekte die een chronische behandeling vereist. Stopzetting van dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen tenzij klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.4).

Patiënten die van anti-C5-middelen (eculizumab, ravulizumab) of andere PNH-therapieën overstappen op iptacopan

Om het potentiële risico op hemolyse bij abrupt stopzetten van de behandeling te verminderen:

- Bij patiënten die overstappen van eculizumab moet iptacopan uiterlijk 1 week na de laatste dosis eculizumab worden gestart.
- Bij patiënten die overstappen van ravulizumab moet iptacopan uiterlijk 6 weken na de laatste dosis ravulizumab worden gestart.

Het overstappen van andere complementremmers dan eculizumab en ravulizumab is niet onderzocht.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] 60-90 ml/min) of matige (eGFR 30-60 ml/min) nierfunctiestoornis. Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of patiënten die dialyse ondergaan en er kunnen geen aanbevelingen worden gedaan voor de dosering (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Het gebruik van iptacopan wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C). Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) of matige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van iptacopan bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Dit geneesmiddel mag met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten die momenteel niet gevaccineerd zijn tegen *Neisseria meningitidis* en *Streptococcus pneumoniae*, tenzij het risico van uitstel van behandeling opweegt tegen het risico van het ontwikkelen van een infectie door deze ingekapselde bacteriën (zie rubriek 4.4).
- Patiënten die bij de start van de behandeling een niet opgeloste infectie hebben die veroorzaakt wordt door ingekapselde bacteriën, zoals *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* of *Haemophilus influenzae* type B.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige infecties veroorzaakt door ingekapselde bacteriën

Het gebruik van complementremmers, zoals iptacopan, kan personen extra vatbaar maken voor ernstige, levensbedreigende of dodelijke infecties veroorzaakt door ingekapselde bacteriën. Om het risico op infectie te verminderen, moeten alle patiënten gevaccineerd worden tegen ingekapselde bacteriën, zoals *Neisseria meningitidis* en *Streptococcus pneumoniae*. Het wordt aanbevolen om patiënten te vaccineren tegen *Haemophilus influenzae* type B indien een vaccin beschikbaar is. Zorgverleners moeten de aanbevelingen in de lokale vaccinatierichtlijnen raadplegen.

Vaccins moeten minimaal 2 weken voor toediening van de eerste dosis iptacopan zijn toegediend. Als de behandeling voorafgaand aan de vaccinatie moet worden gestart, moeten patiënten zo snel mogelijk worden gevaccineerd en antibacteriële profylaxe krijgen tot 2 weken na toediening van het vaccin.

Indien nodig kunnen patiënten opnieuw gevaccineerd worden in overeenstemming met de aanbevelingen in lokale vaccinatierichtlijnen.

Vaccinatie vermindert het risico op ernstige infectie, maar sluit het niet uit. Een ernstige infectie kan snel levensbedreigend of fataal worden als deze niet vroegtijdig wordt herkend en behandeld. Patiënten moeten worden geïnformeerd over en gecontroleerd op vroege tekenen en symptomen van een ernstige infectie. Als een infectie wordt vermoed, moeten patiënten onmiddellijk worden onderzocht en behandeld. Het gebruik van iptacopan tijdens de behandeling van een ernstige infectie kan worden overwogen na een beoordeling van de risico's en voordelen (zie rubriek 4.8).

PNH-laboratoriummonitoring

Patiënten met PNH die iptacopan krijgen, moeten regelmatig worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van hemolyse, waaronder het meten van de lactaatdehydrogenasespiegels (LDH-spiegels).

Monitoren van manifestaties van PNH na staken van de behandeling

Als de behandeling moet worden gestaakt, moeten patiënten gedurende ten minste 2 weken na de laatste dosis nauwkeurig worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van hemolyse. Deze tekenen en symptomen omvatten, maar zijn niet beperkt tot, verhoogde LDH-spiegels samen met een plotse afname in hemoglobine of PNH-kloongrootte, vermoeidheid, hemoglobinurie, buikpijn, dyspneu, dysfagie, erectiestoornissen of belangrijke ongewenste vasculaire voorvallen (MAVE's), waaronder veneuze of arteriële trombose. Als de behandeling moet worden gestaakt, moet een alternatieve therapie worden overwogen.

Als hemolyse optreedt na stopzetting van iptacopan, moet worden overwogen de behandeling opnieuw te starten.

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van iptacopan met sterke inductoren van CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP en OATP1B1/3 is niet klinisch onderzocht; daarom wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen vanwege de mogelijke verminderde werkzaamheid van iptacopan (zie rubriek 4.5). Als er geen alternatief geneesmiddel voor gelijktijdig gebruik kan worden gevonden, moeten patiënten worden gecontroleerd op mogelijke tekenen en symptomen van hemolyse.

Educatief materiaal

Alle artsen die van plan zijn FABHALTA voor te schrijven, moeten ervoor zorgen dat zij het educatieve materiaal voor artsen hebben ontvangen en ermee vertrouwd zijn. Artsen moeten de voordelen en risico's van FABHALTA-therapie uitleggen en bespreken met de patiënt en hen het patiënteninformatiepakket geven. De patiënt moet worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp te zoeken bij tekenen of symptomen van ernstige infectie of ernstige hemolyse na het staken van de behandeling.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op iptacopan

Sterke inductoren van CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP en OATP1B1/3

Hoewel gelijktijdige toediening van iptacopan met sterke inductoren van CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP en OATP1B1/3, zoals rifampicine, niet klinisch is onderzocht, wordt gelijktijdig gebruik met iptacopan niet aanbevolen wegens de mogelijke verminderde werkzaamheid van iptacopan (zie rubriek 4.4).

Effecten van iptacopan op andere geneesmiddelen

CYP3A4-substraten

In vitro gegevens toonden aan dat iptacopan potentieel heeft om CYP3A4 te induceren en de blootstelling aan gevoelige CYP3A4-substraten kan verminderen. Het gelijktijdige gebruik van iptacopan en gevoelige CYP3A4-substraten is niet klinisch onderzocht. Voorzichtigheid is geboden indien gelijktijdige toediening van iptacopan met gevoelige CYP3A4-substraten vereist is, vooral in geval van een smalle therapeutische index (bijv. carbamazepine, ciclosporine, ergotamine, fentanyl, pimozide, kinidine, sirolimus, tacrolimus).

CYP2C8-substraten

In vitro gegevens toonden aan dat iptacopan potentieel heeft voor tijdsafhankelijke remming van CYP2C8 en de blootstelling aan gevoelige CYP2C8-substraten, zoals repaglinide, dasabuvir of paclitaxel, kan verhogen. Het gelijktijdige gebruik van iptacopan en gevoelige CYP2C8-substraten is niet klinisch onderzocht. Voorzichtigheid is geboden indien gelijktijdige toediening van iptacopan met gevoelige CYP2C8-substraten vereist is.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van iptacopan bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit bij blootstellingen tussen 2 en 8 maal de menselijke blootstelling bij de maximaal aanbevolen dosis bij de mens (*maximum recommended human dose* - MRHD) (zie rubriek 5.3).

PNH tijdens de zwangerschap wordt in verband gebracht met ongunstige gevolgen voor de moeder, waaronder verergering van cytopenieën, trombotische voorvallen, infecties, bloedingen, miskramen en verhoogde maternale mortaliteit, evenals ongunstige gevolgen voor de foetus, waaronder foetale sterfte en vroeggeboorte.

Het gebruik van iptacopan bij zwangere vrouwen of vrouwen die van plan zijn zwanger te worden, kan, indien nodig, alleen worden overwogen na een zorgvuldige beoordeling van de risico's en voordelen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of iptacopan in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er zijn geen gegevens over de effecten van iptacopan op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen of op de productie van moedermelk.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met FABHALTA moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van iptacopan op de vruchtbaarheid bij de mens. De beschikbare niet-klinische gegevens wijzen niet op een effect van de behandeling met iptacopan op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

FABHALTA heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen waren bovensteluchtweginfectie (18,9%), hoofdpijn (18,3%) en diarree (11,0%). De meest gemelde ernstige bijwerking was urineweginfectie (1,2%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1 toont de bijwerkingen die zijn waargenomen in de klinische onderzoeken met iptacopan bij patiënten met PNH. Bijwerkingen worden vermeld per MedDRA-systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentie, volgens de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) of zeer zelden ($< 1/10.000$).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1 Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse Bijwerking	Frequentie categorie
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Bovensteluchtweginfectie ¹	Zeer vaak
Urineweginfectie ²	Vaak
Bronchitis ³	Vaak
Bacteriële pneumonie	Soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Verlaagd aantal bloedplaatjes	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	
Hoofdpijn ⁴	Zeer vaak
Duizeligheid	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Diarree	Zeer vaak
Buikpijn ⁵	Vaak
Nausea	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Urticaria	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen	
Artralgie	Vaak
¹ Bovensteluchtweginfectie omvat de voorkeurstermen griep, nasofaryngitis, faryngitis, rhinitis, sinusitis en bovensteluchtweginfectie.	
² Urineweginfectie omvat de voorkeurstermen urineweginfectie en Escherichia-cystitis.	
³ Bronchitis omvat de voorkeurstermen bronchitis, bronchitis Haemophilus en bacteriële bronchitis.	
⁴ Hoofdpijn omvat de voorkeurstermen hoofdpijn en ongemak aan het hoofd.	
⁵ Buikpijn omvat de voorkeurstermen buikpijn, bovenbuikpijn, buikgevoeligheid en abdominaal ongemak.	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Verlaagd aantal bloedplaatjes

Een daling van het aantal bloedplaatjes werd gemeld bij 12/164 (7%) patiënten met PNH. Hiervan hadden 5 patiënten lichte voorvallen, 5 matige voorvallen en 2 ernstige voorvallen. Patiënten met ernstige voorvallen hadden gelijktijdig antistoffen tegen bloedplaatjes of idiopathische beenmergaplasie met reeds bestaande trombocytopenie. De voorvallen begonnen bij 7/12 patiënten binnen de eerste 2 maanden van de behandeling met iptacopan, en bij 5/12 patiënten na een langere blootstelling (111 tot 951 dagen). Op de *cut-off*-datum waren 7 (58%) patiënten hersteld of waren de voorvallen aan het verdwijnen en bij alle patiënten werd de behandeling met iptacopan voortgezet.

Infecties

In klinische onderzoeken naar PNH meldde 1/164 (0,6%) PNH-patiënten ernstige bacteriële pneumonie tijdens de behandeling met iptacopan; de patiënt was gevaccineerd tegen *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae* type B en herstelde na behandeling met antibiotica terwijl de behandeling met iptacopan werd voortgezet.

Stijgingen van bloedcholesterol en bloeddruk

Bij patiënten die tweemaal daags met iptacopan 200 mg werden behandeld in klinische onderzoeken naar PNH, werd in maand 6 een gemiddelde stijging ten opzichte van de baseline van ongeveer 0,7 mmol/l gezien voor totaalcholesterol en LDL-cholesterol. De gemiddelde waarden bleven binnen het normale bereik. Stijgingen in bloeddruk, vooral diastolische bloeddruk (DBD), werden waargenomen (gemiddelde stijging 4,7 mmHg in maand 6). De gemiddelde DBD was niet hoger dan 80 mmHg. Stijgingen van totaalcholesterol, LDL-cholesterol en DBD correleerden met stijgingen van hemoglobine (verbetering van anemie) bij patiënten met PNH (zie rubriek 5.1).

Daling hartfrequentie

Bij patiënten die werden behandeld met iptacopan 200 mg tweemaal daags in klinische onderzoeken naar PNH, werd een gemiddelde daling van de hartfrequentie van ongeveer 5 spm waargenomen in maand 6 (gemiddelde van 68 spm).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Tijdens klinische onderzoeken namen enkele patiënten tot 800 mg iptacopan per dag in en dit werd goed verdragen. Bij gezonde vrijwilligers was de hoogste dosis 1.200 mg die in één keer werd toegediend en deze werd goed verdragen.

In gevallen van vermoedelijke overdosering moeten algemene ondersteunende maatregelen worden genomen en symptomatische behandeling worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, complementremmers, ATC-code: L04AJ08

Werkingsmechanisme

Iptacopan is een proximale complementremmer die zich richt op Factor B (FB) om selectief de alternatieve route van het complementsysteem te remmen. Remming van FB in de alternatieve route van de complementcascade voorkomt de activering van C3-convertase en de daaropvolgende vorming van C5-convertase en controleert zo zowel C3-gemedieerde extravasculaire hemolyse (EVH) als terminale complement-gemedieerde intravasculaire hemolyse (IVH).

Farmacodynamische effecten

Het begin van remming van de alternatieve complementroute, gemeten met een *ex vivo* uitgevoerde alternatieve route-assay, Bb-spiegels (fragment b van Factor B) en plasmaspiegels van C5b-9, trad op ≤ 2 uur na een eenmalige dosis iptacopan bij gezonde vrijwilligers.

Een vergelijkbaar effect van iptacopan werd waargenomen bij patiënten met PNH die eerder waren blootgesteld aan anti-C5-middelen en bij patiënten die nog geen behandeling hadden ondergaan.

Bij therapienaïeve PNH-patiënten verlaagde iptacopan 200 mg tweemaal daags het LDH na 12 weken met $>60\%$ ten opzichte van de baseline en bleef dit effect behouden tot het einde van de studie.

Elektrofysiologisch onderzoek

In een klinische QTc-studie bij gezonde vrijwilligers vertoonden eenmalige suprathérapeutische doses iptacopan tot 1.200 mg (wat een meer dan 4-voudige blootstelling opleverde van de dosis van 200 mg tweemaal daags) geen effect op de cardiale repolarisatie of het QT-interval.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van iptacopan bij volwassen patiënten met PNH werden geëvalueerd in twee multicenter, open-label fase III-onderzoeken van 24 weken: een vergelijkend onderzoek met een actieve controlearm (APPLY-PNH) en een éénarmig onderzoek (APPOINT-PNH).

APPLY-PNH: patiënten met PNH die eerder zijn behandeld met een anti-C5-middel

In APPLY-PNH werden volwassen PNH-patiënten geïnccludeerd (RBC-kloongrootte $\geq 10\%$) met resterende anemie (hemoglobine < 10 g/dl) ondanks eerdere behandeling met een stabiel anti-C5-regime (eculizumab of ravulizumab) gedurende ten minste 6 maanden voorafgaand aan de randomisatie.

Patiënten (N=97) werden in een 8:5-verhouding gerandomiseerd om ofwel iptacopan 200 mg tweemaal daags oraal te ontvangen (N=62) of om de anti-C5-behandeling voort te zetten (eculizumab N=23; of ravulizumab N=12) gedurende de 24 weken durende gerandomiseerde gecontroleerde periode (RCP). De randomisatie werd gestratificeerd op basis van eerdere anti-C5 behandeling en transfusiegeschiedenis in de afgelopen 6 maanden.

De demografische kenmerken en de ziektekenmerken bij baseline waren in het algemeen evenwichtig verdeeld over de onderzoeksgroepen. Bij baseline hadden patiënten een gemiddelde (standaarddeviatie [SD]) leeftijd van 51,7 (16,9) jaar (bereik 22-84) en 49,8 (16,7) jaar (bereik 20-82) in respectievelijk de iptacopan- en anti-C5-groepen en in beide groepen was 69% van de patiënten vrouw. Het gemiddelde (SD) hemoglobine was 8,9 (0,7) g/dl en 8,9 (0,9) g/dl in respectievelijk de iptacopan- en anti-C5-groep. Zevenenvijftig procent (iptacopangroep) en 60% (anti-C5-groep) van de patiënten ontving ten minste één transfusie in de zes maanden voorafgaand aan de randomisatie. Onder deze

patiënten was het gemiddelde (SD) aantal transfusies 3,1 (2,6) en 4,0 (4,3) in respectievelijk de iptacopan- en anti-C5-groep. Het gemiddelde (SD) LDH-gehalte was 269,1 (70,1) E/l in de iptacopangroep en 272,7 (84,8) E/l in de anti-C5-groep. Het gemiddelde (SD) absoluut aantal reticulocyten was 193,2 (83,6) $10^9/l$ in de iptacopangroep en 190,6 (80,9) $10^9/l$ in de anti-C5-groep. De gemiddelde (SD) totale PNH RBC-kloongrootte (Type II + III) was 64,6% (27,5%) in de iptacopangroep en 57,4% (29,7%) in de anti-C5-groep.

Tijdens de RCP stopte 1 patiënt in de iptacopangroep met de behandeling vanwege zwangerschap; geen patiënten in de anti-C5-groep stopten met de behandeling.

De werkzaamheid was gebaseerd op twee primaire eindpunten om de superioriteit aan te tonen van iptacopan ten opzichte van een anti-C5-regime in het bereiken van hematologische respons na 24 weken behandeling, zonder noodzaak voor transfusie, door het beoordelen van het percentage patiënten dat het volgende vertoonde: 1) aanhoudende stijging van het hemoglobinegehalte met ≥ 2 g/dl ten opzichte van de baseline (verbetering van hemoglobinewaarden) en/of 2) aanhoudend hemoglobinegehalte ≥ 12 g/dl.

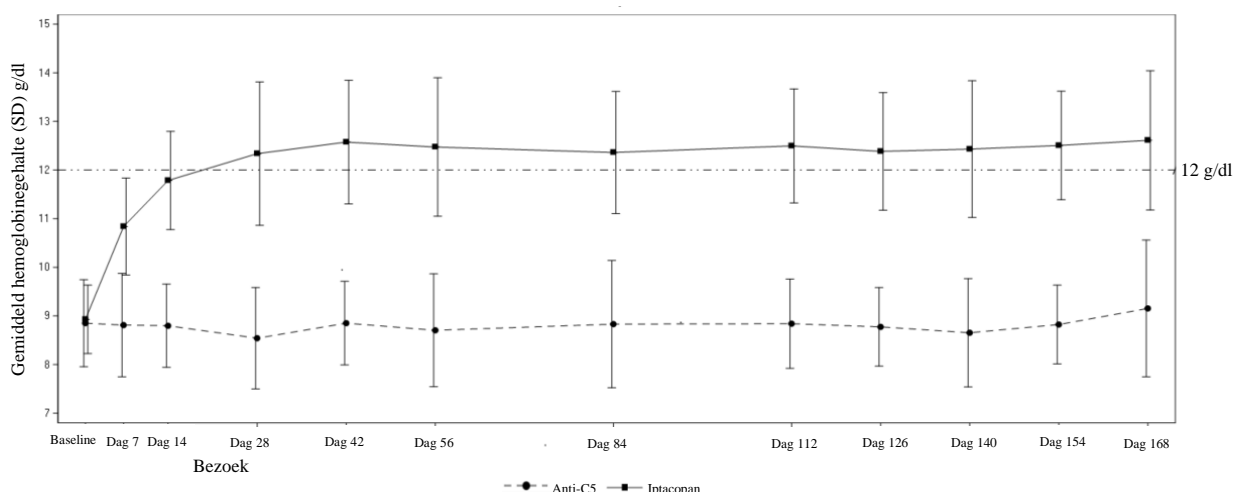
Iptacopan vertoonde superioriteit ten opzichte van anti-C5-therapie voor de twee primaire eindpunten, evenals voor verschillende secundaire eindpunten, waaronder transfusievermijding, veranderingen ten opzichte van de baseline in hemoglobinespiegels, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue*-scores, absolute reticulocytentellingen (ARC's) en geannualiseerd percentage klinische doorbraakhemolyse (zie tabel 2).

Het behandelingseffect van iptacopan op hemoglobine werd al op dag 7 gezien en hield aan gedurende het onderzoek (zie figuur 1).

Tabel 2 Werkzaamheidsresultaten voor de 24 weken durende gerandomiseerde behandelingsperiode in APPLY-PNH

Eindpunten	Iptacopan (N=62)	Anti-C5 (N=35)	Vershil (95%-BI) p-waarde
Primaire eindpunten			
Aantal patiënten dat een verbetering van het hemoglobinegehalte bereikte (aanhoudende stijging van het hemoglobinegehalte ≥ 2 g/dl ten opzichte van baseline ^a zonder transfusies) Responspercentage ^c (%)	51/60 ^b 82,3	0/35 ^b 2,0	 80,2 (71,2; 87,6) <0,0001
Aantal patiënten met een aanhoudend hemoglobinegehalte ≥ 12 g/dl ^a zonder transfusies Responspercentage ^c (%)	42/60 ^b 68,8	0/35 ^b 1,8	 67,0 (56,4; 76,9) <0,0001
Secundaire eindpunten			
Aantal patiënten waarbij transfusie is vermeden ^{d,e} Transfusievermijdingspercentage ^c (%)	59/62 ^b 94,8	14/35 ^b 25,9	 68,9 (51,4; 83,9) <0,0001
Verandering in hemoglobinegehalte ten opzichte van baseline (g/dl) (gecorrigeerd gemiddelde ^f)	3,60	-0,06	3,66 (3,20; 4,12) <0,0001
Verandering in <i>FACIT-Fatigue</i> -score ten opzichte van baseline (gecorrigeerd gemiddelde ^g)	8,59	0,31	8,29 (5,28; 11,29) <0,0001
Klinische doorbraakhemolyse ^{h,i} , % (n/N) Geannualiseerd percentage klinische doorbraakhemolyse	3,2 (2/62) 0,07	17,1 (6/35) 0,67	 RR=0,10 (0,02; 0,61) 0,01
Verandering in het absolute aantal reticulocyten ten opzichte van baseline ($10^9/l$) (gecorrigeerd gemiddelde ^g)	-115,8	0,3	-116,2 (-132,0; -100,3) <0,0001
LDH-verhouding t.o.v. baseline (gecorrigeerd geometrisch gemiddelde ^g)	0,96	0,98	Verhouding = 0,99 (0,89; 1,10) 0,84
MAVE's ^h % (n/N) Geannualiseerd percentage MAVE's ^h	1,6 (1/62) 0,03	0 0	 0,03 (-0,03; 0,10) 0,32
RR: percentage verhouding; LDH: lactaatdehydrogenase; MAVE's: belangrijke ongunstige vasculaire voorvallen ^{a,d,h} Beoordeeld tussen dag 126 en 168 ^(a) , 14 en 168 ^(d) , 1 en 168 ^(h) . ^b Gebaseerd op waargenomen gegevens onder evalueerbare patiënten. (Bij 2 patiënten waarvan de centrale hemoglobinegegevens tussen dag 126 en 168 gedeeltelijk ontbraken, kon de hematologische respons niet ondubbelzinnig worden vastgesteld. De hematologische respons werd afgeleid met behulp van meervoudige imputatie. Deze patiënten stopten niet met de behandeling.) ^c Responspercentage geeft het door het model geschatte percentage weer. ^e Transfusievermijding wordt gedefinieerd als het niet toedienen van transfusies met rode bloedcellen tussen dag 14 en 168 of het voldoen aan de criteria voor transfusie tussen dag 14 en 168. ^{f,g} Gecorrigeerd gemiddelde beoordeeld tussen dag 126 en 168, waarden binnen 30 dagen na transfusie werden uitgesloten ^(f) /meegenomen ^(g) in de analyse. ⁱ Klinische doorbraakhemolyse wordt gedefinieerd als het voldoen aan klinische criteria (ofwel daling van het hemoglobinegehalte ≥ 2 g/dl vergeleken met de laatste beoordeling of binnen 15 dagen, of tekenen of symptomen van ernstige hemoglobinurie, pijnlijke crisis, dysfagie of andere significante klinische PNH-gerelateerde tekenen en symptomen) en laboratoriumcriteria (LDH >1,5 x ULN en verhoogd vergeleken met de laatste 2 beoordelingen).			

Figuur 1 Gemiddelde hemoglobinespiegel* (g/dl) gedurende de 24 weken durende gerandomiseerde behandelingsperiode in APPLY-PNH



*Opmerking: De figuur omvat alle hemoglobinegegevens die in het onderzoek zijn verzameld, inclusief de waarden binnen 30 dagen na een RBC-transfusie.

APPOINT-PNH: Onderzoek bij complementremmer-naïeve patiënten

APPOINT-PNH was een eenarmig onderzoek bij 40 volwassen PNH-patiënten (RBC-kloongroote $\geq 10\%$) met hemoglobine < 10 g/dl en LDH $> 1,5 \times \text{ULN}$ die niet eerder waren behandeld met een complementremmer. Alle 40 patiënten kregen tweemaal daags iptacopan 200 mg oraal toegediend tijdens de 24 weken durende open-label kernbehandelingsperiode.

Bij baseline hadden de patiënten een gemiddelde (SD) leeftijd van 42,1 (15,9) jaar (bereik 18-81) en 43% was vrouw. De gemiddelde (SD) hemoglobine was 8,2 (1,1) g/dl. Zeventig procent van de patiënten ontving in de zes maanden voorafgaand aan de behandeling minimaal één transfusie. Daarvan bedroeg het gemiddelde (SD) aantal transfusies 3,1 (2,1). Het gemiddelde (SD) LDH-gehalte was 1.698,8 (683,3) E/l, en het gemiddelde (SD) absoluut aantal reticulocyten was 154,3 (63,7) $10^9/l$. De gemiddelde (SD) totale PNH-RBC-kloongroote (Type II + III) was 42,7% (21,2%). Geen enkele patiënt stopte met de kernbehandelingsperiode van het onderzoek.

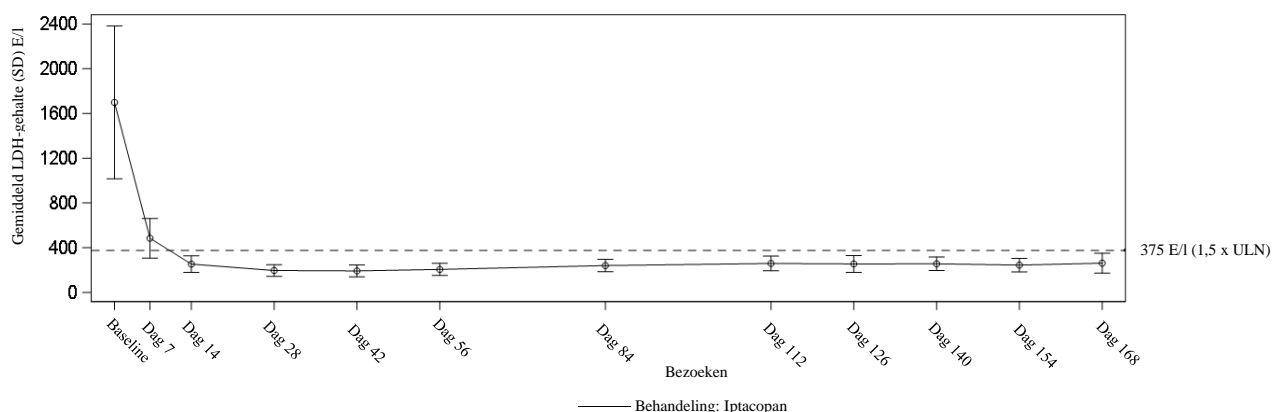
De werkzaamheid was gebaseerd op het primaire eindpunt waarbij het effect werd beoordeeld van de behandeling met iptacopan op het percentage patiënten dat een hemoglobineverbetering bereikte (aanhoudende stijging van ≥ 2 g/dl in hemoglobinespiegels ten opzichte van de baseline, zonder behoefte aan RBC-transfusie, na 24 weken).

Zie tabel 3 voor gedetailleerde resultaten over de werkzaamheid en zie figuur 2 voor de gemiddelde verandering van het LDH-gehalte tijdens de kernbehandelingsperiode van 24 weken.

Tabel 3 Werkzaamheidsresultaten voor de 24 weken durende kernbehandelingsperiode in APPOINT-PNH

Eindpunten	Iptacopan (N=40) 95%-BI
Primair eindpunt	
Aantal patiënten dat een verbetering van het hemoglobinegehalte bereikte (aanhoudende stijging van het hemoglobinegehalte ≥ 2 g/dl ten opzichte van baseline ^a zonder transfusies) Responspercentage ^c (%)	31/33 ^b 92,2 (82,5; 100,0) ^d
Secundaire eindpunten	
Aantal patiënten met een aanhoudend hemoglobinegehalte ≥ 12 g/dl ^a zonder transfusies Responspercentage ^c (%)	19/33 ^b 62,8 (47,5; 77,5)
Aantal patiënten waarbij transfusie is vermeden ^{e,f} Transfusievermijdingspercentage ^c (%)	40/40 ^b 97,6 (92,5; 100,0)
Verandering in hemoglobinegehalte ten opzichte van baseline (g/dl) (gecorrigeerd gemiddelde ^g)	+4,3 (3,9; 4,7)
Klinische doorbraakhemolyse ^{i,j} , % (n/N) Geannualiseerd percentage klinische doorbraakhemolyse	0/40 0,0 (0,0; 0,2)
Verandering in het absolute aantal reticulocyten ten opzichte van baseline (10 ⁹ /l) (gecorrigeerd gemiddelde ^h)	-82,5 (-89,3; -75,6)
Percentage verandering van LDH ten opzichte van baseline (gecorrigeerd gemiddelde ^h)	-83,6 (-84,9; -82,1)
Percentage patiënten met MAVE's ^j	0,0
^{a,e,j} Beoordeeld tussen dag 126 en 168 ^(a) , 14 en 168 ^(e) , 1 en 168 ^(j) . ^b Gebaseerd op waargenomen gegevens onder evalueerbare patiënten. (Bij 7 patiënten waarvan de centrale hemoglobinegegevens tussen dag 126 en 168 gedeeltelijk ontbraken, kon de hematologische respons niet ondubbelzinnig worden vastgesteld. De hematologische respons werd afgeleid met behulp van meervoudige imputatie. Deze patiënten stopten niet met de behandeling.) ^c Responspercentage geeft het door het model geschatte percentage weer. ^d De drempel voor het aantonen van voordeel was 15%, wat overeenkomt met het percentage dat verwacht zou worden bij behandeling met anti-C5-middelen. ^f Transfusievermijding wordt gedefinieerd als het niet toedienen van transfusies met rode bloedcellen tussen dag 14 en 168 of het voldoen aan de criteria voor transfusie tussen dag 14 en 168. ^{g,h} Gecorrigeerd gemiddelde beoordeeld tussen dag 126 en 168, waarden binnen 30 dagen na transfusie werden uitgesloten ^(g) /meengenomen ^(h) in de analyse. ⁱ Klinische doorbraakhemolyse wordt gedefinieerd als het voldoen aan klinische criteria (ofwel daling van het hemoglobinegehalte ≥ 2 g/dl vergeleken met de laatste beoordeling of binnen 15 dagen, of tekenen of symptomen van ernstige hemoglobinurie, pijnlijke crisis, dysfagie of andere significante klinische PNH-gerelateerde tekenen en symptomen) en laboratoriumcriteria (LDH $>1,5$ x ULN en verhoogd vergeleken met de laatste 2 beoordelingen).	

Figuur 2 Gemiddeld LDH-gehalte (E/l) tijdens de kernbehandelingsperiode van 24 weken in APPOINT-PNH



Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met FABHALTA in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met PNH (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening bereikte iptacopan ongeveer 2 uur na inname piekplasmaconcentraties. Bij het aanbevolen doseringsschema van 200 mg tweemaal daags wordt steady-state bereikt na ongeveer 5 dagen met een geringe accumulatie (1,4-voudig). Bij gezonde vrijwilligers was de steady-state $C_{max,ss}$ (geometrisch gemiddelde [%CV]) 4.020 ng/ml (23,8%) en de $AUC_{tau,ss}$ 25.400 ng*uur/ml (15,2%). De variabiliteit in de farmacokinetiek van iptacopan tussen en binnen de proefpersonen is laag tot matig.

Resultaten van een voedsel-effectstudie met een vetrijke calorierijke maaltijd bij gezonde vrijwilligers gaven aan dat de C_{max} en het gebied onder de curve (AUC) van iptacopan niet werden beïnvloed door voedsel. Daarom kan iptacopan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

Iptacopan vertoonde een concentratieafhankelijke plasma-eiwitbinding door binding aan het doelwit (factor B) in de systemische circulatie. Iptacopan was *in vitro* bij de relevante klinische plasmaconcentraties voor 75 tot 93% eiwitgebonden. Na toediening van iptacopan 200 mg tweemaal daags was het geometrisch gemiddelde schijnbare distributievolume bij steady-state ongeveer 265 liter.

Biotransformatie

Metabolisme is een belangrijke eliminatieroute voor iptacopan, waarbij ongeveer 50% van de dosis wordt toegeschreven aan oxidatieve routes. Het metabolisme van iptacopan omvat N-dealkylering, O-de-ethylering, oxidatie en dehydrogenatie, voornamelijk aangestuurd door CYP2C8 met een kleine bijdrage van CYP2D6. Directe glucuronidatie (door UGT1A1, UGT1A3 en UGT1A8) is een minder belangrijke route. In plasma was iptacopan het belangrijkste bestanddeel, goed voor 83% van de $AUC_{0-48 h}$. Twee acylglucuroniden waren de enige metabolieten die in plasma werden gedetecteerd en waren minder belangrijk, goed voor 8% en 5% van de $AUC_{0-48 h}$. Metabolieten van iptacopan worden niet beschouwd als farmacologisch actief.

Eliminatie

In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers bedroeg na een orale eenmalige dosis van 100 mg [¹⁴C]-iptacopan de gemiddelde totale uitscheiding van radioactiviteit (iptacopan en metabolieten) 71,5% in de feces en 24,8% in de urine. Meer specifiek werd 17,9% van de dosis uitgescheiden als ongewijzigd iptacopan in de urine en 16,8% in de feces. De schijnbare klaring (CL/F) na toediening van iptacopan 200 mg tweemaal daags bij steady-state is 7.960 ml/min. De halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van iptacopan bij steady-state is ongeveer 25 uur na toediening van iptacopan 200 mg tweemaal daags.

Lineariteit/non-lineariteit

Bij doses tussen 25 en 100 mg tweemaal daags was de farmacokinetiek van iptacopan over het algemeen minder dan dosisproportioneel. Orale doses van 100 mg en 200 mg waren echter ongeveer dosisproportioneel. De non-lineariteit werd voornamelijk toegeschreven aan de verzadigbare binding van iptacopan aan zijn doel-FB in plasma.

Geneesmiddelinteracties

Een speciaal interactieonderzoek, waarbij iptacopan gelijktijdig met andere geneesmiddelen werd toegediend, werd uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers en toonde geen klinisch relevante interacties aan.

Iptacopan als een substraat

CYP2C8-remmers

Wanneer iptacopan gelijktijdig wordt toegediend met clopidogrel (een matige CYP2C8-remmer), stegen de C_{max} en de AUC van iptacopan met respectievelijk 5% en 36%.

OATP1B1/OATP1B3-remmers

Wanneer iptacopan gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine (een sterke OATP1B1/1B3-remmer, en een PgP- en BCRP-remmer), stegen de C_{max} en AUC van iptacopan met respectievelijk 41% en 50%.

Iptacopan als een remmer

PgP-substraten

In aanwezigheid van iptacopan steeg de C_{max} van digoxine (een PgP-substraat) met 8%, terwijl de AUC onveranderd bleef.

OATP-substraten

In aanwezigheid van iptacopan bleven de C_{max} en AUC van rosuvastatine (een OATP-substraat) onveranderd.

Speciale populaties

Er werd een farmacokinetische populatieanalyse uitgevoerd op gegevens van 234 patiënten. Leeftijd (18 tot 84 jaar), lichaamsgewicht, eGFR, ras en geslacht hadden geen significante invloed op de farmacokinetiek van iptacopan. Onderzoeken met Aziatische proefpersonen toonden aan dat de farmacokinetiek van iptacopan vergelijkbaar was met die van Kaukasische (witte) proefpersonen.

Nierfunctiestoornis

Het effect van een verminderde nierfunctie op de klaring van iptacopan werd beoordeeld met behulp van een farmacokinetische populatieanalyse. Er waren geen klinisch relevante verschillen in de klaring van iptacopan tussen patiënten met een normale nierfunctie en patiënten met een lichte (eGFR 60-90 ml/min) of matige (eGFR 30-60 ml/min) nierfunctiestoornis en er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.2). Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of die dialyse ondergaan zijn niet onderzocht.

Leverfunctiestoornis

Op basis van een onderzoek bij proefpersonen met een lichte (Child-Pugh A, n=8), matige (Child-Pugh B, n=8) of ernstige (Child-Pugh C, n=6) leverfunctiestoornis werd in vergelijking met proefpersonen met een normale leverfunctie een verwaarloosbaar effect op de totale systemische blootstelling van iptacopan waargenomen. De C_{\max} van ongebonden iptacopan steeg 1,4-, 1,7- en 2,1-voudig, en de AUC_{inf} van ongebonden iptacopan steeg 1,5-, 1,6- en 3,7-voudig bij proefpersonen met respectievelijk een licht, matig en ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogene potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Voortplantingstoxiciteit

In vruchtbaarheidsstudies bij dieren bij orale toediening had iptacopan geen effect op de vruchtbaarheid bij mannelijke ratten tot de hoogste geteste dosis (750 mg/kg/dag), wat overeenkomt met 6 maal de MRHD op basis van de AUC. Omkeerbare effecten op het mannelijke voortplantingssysteem (testiculaire tubulaire degeneratie en hypospermatogenese) werden waargenomen in toxiciteitsstudies met herhaalde dosering na orale toediening bij ratten en honden bij doses >3-voudige van de MRHD op basis van de AUC, zonder duidelijke effecten op het aantal, de morfologie of motiliteit van de zaadcellen, of de vruchtbaarheid.

In het onderzoek naar de vrouwelijke vruchtbaarheid en de vroege embryonale ontwikkeling bij ratten bleven de bevindingen met betrekking tot iptacopan beperkt tot verhoogde pre- en post-implantatieverliezen en, met als gevolg, verminderde aantallen levende embryo's, enkel bij de hoogste dosis van 1.000 mg/kg/dag oraal, wat overeenkomt met ~5-voudige van de MRHD op basis van de totale AUC. De dosis van 300 mg/kg/dag is de *no-observed-adverse-effect level* (NOAEL), hetgeen overeenkomt met ~2 maal de MRHD op basis van de AUC.

Uit voortplantingsstudies bij ratten en konijnen is gebleken dat orale toediening van iptacopan tijdens de organogenese geen schadelijke embryo- of foetale toxiciteit veroorzaakte tot de hoogste doses, die overeenkomen met het 5-voudige (voor ratten) en het 8-voudige (voor konijnen) van de MRHD van 200 mg tweemaal daags op basis van de AUC.

In het onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten, waarbij iptacopan oraal werd toegediend aan vrouwtjes tijdens de dracht, de baring en de lactatie (vanaf dag 6 van de dracht tot en met dag 21 van de lactatie), waren er tot de hoogste geteste dosis van 1.000 mg/kg/dag (naar schatting 5-maal de MRHD op basis van de AUC) geen schadelijke effecten op drachtige moederdieren of nakomelingen.

Toxiciteit bij herhaalde dosering

In het chronische toxiciteitsonderzoek werd één reu met het hoogste dosisniveau (marge tot klinische blootstelling bijna 20-voudig) 103 dagen na voltooiing van de toediening van iptacopan opgeofferd vanwege onomkeerbare, niet-regeneratieve ernstige anemie geassocieerd met beenmergfibrose. Tijdens de behandelingsfase werden hematologische bevindingen waargenomen die wezen op ontsteking en dyserythropoëse. Er werd geen mechanisme voor de waargenomen bevindingen geïdentificeerd en een verband met de behandeling kan niet worden uitgesloten.

Mutageniciteit en carcinogeniciteit

Iptacopan was niet genotoxisch of mutageen in een reeks van *in vitro* en *in vivo* uitgevoerde testen.

Carcinogeniteitsstudies met iptacopan bij muizen en ratten via orale toediening hebben geen carcinogeen potentieel aangetoond. De hoogste doses iptacopan die werden onderzocht bij muizen (1.000 mg/kg/dag) en ratten (750 mg/kg/dag) waren respectievelijk ongeveer 4 en 12 maal de MRHD op basis van de AUC.

Fototoxiciteit

In vitro en *in vivo* uitgevoerde fototoxiciteitstesten waren niet eenduidig. In het *in vivo* uitgevoerde fototoxiciteitsonderzoek, met iptacopan in doses tussen 100 en 1.000 mg/kg (equivalent aan 38 maal de menselijke totale C_{\max} bij de MRHD), vertoonden sommige muizen een niet-dosis-responspatroon van tijdelijk minimaal erytheem, korstjes en droogheid en lichte toename van het gemiddelde oorgewicht na bestraling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Omhulsel van de capsule

Gelatine
Rood ijzeroxide (E172)
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)

Drukinkt

Zwart ijzeroxide (E172)
Geconcentreerde ammoniakoplossing (E527)
Kaliumhydroxide (E525)
Propyleenglycol (E1520)
Schellak (E904)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

FABHALTA wordt geleverd in PVC/PE/PVDC-blisters met een omhullende folie van aluminium.

Verpakkingen met 28 of 56 harde capsules.

Multiverpakkingen met 168 (3 verpakkingen van 56) harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1802/001-003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

17 mei 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenië

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Duitsland

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Vóór de introductie van FABHALTA moet in elke lidstaat de vergunninghouder (MAH) met de nationaal bevoegde autoriteit (NCA) afspraken maken over de inhoud en opmaak van het educatieve programma, inclusief de communicatiemiddelen en distributiekkanalen en elk ander aspect van het programma.

Het educatieve programma is erop gericht om zorgverleners (HCP's) en patiënten/verzorgers te voorzien van educatieve informatie over de volgende belangrijke veiligheidsgebieden:

- Infecties veroorzaakt door ingekapselde bacteriën
- Ernstige hemolyse na stopzetting van iptacopan

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat in elke lidstaat waar FABHALTA in de handel wordt gebracht, alle professionele zorgverleners en patiënten/verzorgers die FABHALTA naar verwachting voorschrijven of gebruiken het volgende educatieve materiaal krijgen of daar toegang toe hebben:

- Educatief materiaal voor artsen
- Informatiepakket voor de patiënt

Educatief materiaal voor artsen:

- De samenvatting van de productkernmerken
- Gids voor professionele zorgverleners

- **De gids voor professionele zorgverleners dient de volgende belangrijke boodschappen te bevatten:**

- FABHALTA kan het risico op ernstige infecties met ingekapselde bacteriën, zoals *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae*, verhogen.
- Zorg ervoor dat patiënten voor aanvang van de behandeling gevaccineerd zijn tegen *N. meningitidis* en *S. pneumoniae* en/of antibioticaprofylaxe krijgen tot 2 weken na vaccinatie.
- Beveel vaccinatie tegen *H. influenzae* aan bij patiënten waar vaccins beschikbaar zijn.
- Zorg ervoor dat FABHALTA alleen wordt verstrekt na een schriftelijke bevestiging dat de patiënt is gevaccineerd tegen *N. meningitidis* en *S. pneumoniae*, in overeenstemming met de huidige nationale vaccinatierichtlijnen, en/of profylactische antibiotica krijgt.
- Zorg ervoor dat voorschrijvers of apothekers jaarlijks herinneringen ontvangen over verplichte hervaccinaties in overeenstemming met de huidige nationale vaccinatierichtlijnen (inclusief *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, en, indien van toepassing, *H. influenzae*).
- Controleer patiënten op tekenen en symptomen van sepsis, meningitis of longontsteking, zoals: koorts met of zonder rillingen, hoofdpijn en koorts, koorts met uitslag, koorts met pijn op de borst en hoesten, koorts met ademnood/snelle ademhaling, koorts met hoge hartslag, hoofdpijn met misselijkheid of braken, hoofdpijn met stijve nek of stijve rug, verwardheid, lichaamspijn met griepachtige symptomen, klamme huid, lichtgevoelige ogen. Als er een bacteriële infectie wordt vermoed, behandel deze dan onmiddellijk met antibiotica.

- Stoppen met FABHALTA kan het risico op ernstige hemolyse verhogen, daarom is advies over naleving van het doseringsschema belangrijk, evenals nauwkeurige controle op tekenen van hemolyse na het stoppen van de behandeling. Als FABHALTA moet worden gestaakt, moet een alternatieve therapie worden overwogen. Als hemolyse optreedt na stopzetting van FABHALTA, moet worden overwogen de behandeling met FABHALTA opnieuw te starten. Mogelijke tekenen en symptomen waar u op moet letten zijn: verhoogde lactaatdehydrogenasespiegels (LDH-spiegels) samen met een plotselinge afname in hemoglobine of PNH-kloongrootte, vermoeidheid, hemoglobinurie, buikpijn, dyspneu, dysfagie, erectiestoornissen of belangrijke ongewenste vasculaire voorvallen (MAVE's), waaronder trombose.
- Details over de PASS en hoe patiënten in te voeren, indien van toepassing.

Het informatiepakket voor de patiënt:

- Bijsluiter
 - Handleiding voor de patiënt/verzorger
 - Patiëntenveiligheidskaart
- **De handleiding voor de patiënt/verzorger dient de volgende belangrijke elementen bevatten:**
 - Behandeling met FABHALTA kan het risico op ernstige infecties verhogen.
 - Artsen zullen u informeren over welke vaccinaties nodig zijn voorafgaand aan de behandeling en/of de noodzaak om antibiotische profylaxe te krijgen.
 - Teken en symptomen van een erge infectie zijn: koorts met of zonder rillingen, hoofdpijn en koorts, koorts en huiduitslag, koorts met pijn op de borst en hoesten, koorts met benauwdheid/snel ademen, koorts met hoge hartslag, hoofdpijn met misselijk zijn of overgeven, hoofdpijn met stijve nek of stijve rug, in de war zijn, lichaamsspijn met klachten die op griep lijken, klamme huid, lichtgevoelige ogen.
 - Neem contact op met uw arts als u een van de bovenstaande tekenen en symptomen ervaart en zoek onmiddellijk medische hulp in het dichtstbijzijnde medisch centrum.
 - Stopzetting van FABHALTA kan het risico op ernstige afbraak van rode bloedcellen (hemolyse) verhogen. Het is belangrijk dat u zich aan het geplande behandelingsschema houdt. Mogelijke tekenen en symptomen waar u op moet letten zijn: moe zijn, bloed in uw plas (urine), pijn in de maag (buik), benauwd zijn, moeite met slikken, geen stijve penis krijgen bij seksuele opwinding (impotentie) of belangrijke ongewenste vasculaire voorvallen waaronder bloedstolsels (trombose).
 - Vertel het uw arts voordat u stopt met FABHALTA.
 - Als u een dosis heeft gemist, neem die dan zo snel mogelijk in, zelfs als dat vlak voor de volgende dosis is.
 - U ontvangt een patiëntenveiligheidskaart en moet deze bij u dragen en elke behandelende zorgverlener vertellen dat u met FABHALTA wordt behandeld.
 - Als u bijwerkingen krijgt, waaronder infecties of ernstige hemolyse, is het belangrijk dat u dit onmiddellijk meldt.
 - U wordt op de hoogte gebracht van de details om deel te nemen aan de PASS.
 - **Patiëntenveiligheidskaart:**
 - Verklaring dat de patiënt FABHALTA krijgt.
 - Teken en symptomen van erge infectie veroorzaakt door ingekapselde bacteriën en waarschuwing om direct behandeling met antibiotica te krijgen als bacteriële infectie wordt vermoed.
 - Contactgegevens waar een zorgverlener meer informatie kan krijgen.

- **Systeem voor gecontroleerde toegang:**
 - De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar FABHALTA op de markt wordt gebracht, een systeem wordt toegepast om de toegang te controleren dat verder gaat dan het niveau van routinematige risicobeperkende maatregelen. Voordat het product wordt verstrekt, moet aan de volgende eis worden voldaan:
 - Indiening van schriftelijke bevestiging van vaccinatie van de patiënt tegen *N. meningitidis*- en *S. pneumoniae*-infecties en/of ontvangst van profylactisch antibioticum volgens nationale richtlijnen.
- **Jaarlijkse herinnering aan verplichte hervaccinaties:**
 - De vergunninghouder zal voorschrijvers of apothekers die FABHALTA voorschrijven/verstrekken een jaarlijkse herinnering sturen zodat de voorschrijver/apotheker kan controleren of een hervaccinatie (boostervaccinatie) tegen *N. meningitidis*- en *S. pneumoniae*-infecties nodig is voor hun patiënten die behandeld worden met FABHALTA, in overeenstemming met de huidige nationale vaccinatierichtlijnen.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VAN VERPAKKING MET 28 HARDE CAPSULES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

FABHALTA 200 mg harde capsules
iptacopan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat iptacopanhydrochloridemonohydraat overeenkomend met 200 mg iptacopan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

28 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1802/001 28 harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

FABHALTA 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TUSSENVERPAKKING VAN VERPAKKING MET 28 HARDE CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FABHALTA 200 mg harde capsules
iptacopan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat iptacopanhydrochloridemonohydraat overeenkomend met 200 mg iptacopan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule

14 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

‘QR-code op te nemen’

www.fabhalta.eu

Scan mij

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1802/001 28 harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

FABHALTA 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VAN VERPAKKING MET 56 HARDE CAPSULES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

FABHALTA 200 mg harde capsules
iptacopan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat iptacopanhydrochloridemonohydraat overeenkomend met 200 mg iptacopan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

56 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

‘QR-code op te nemen’

www.fabhalta.eu

Scan mij

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1802/002 56 harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

FABHALTA 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FABHALTA 200 mg harde capsules
iptacopan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat iptacopanhydrochloridemonohydraat overeenkomend met 200 mg iptacopan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule

Multiverpakking: 168 (3 x 56) capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1802/003 168 (3 x 56) harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

FABHALTA 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TUSSENVERPAKKING VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FABHALTA 200 mg harde capsules
iptacopan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat iptacopanhydrochloridemonohydraat overeenkomend met 200 mg iptacopan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule

56 capsules
Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

‘QR-code op te nemen’
www.fabhalta.eu
Scan mij

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1802/003 168 (3 x 56) harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

FABHALTA 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FABHALTA 200 mg capsules
iptacopan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

ma
di
woe
don
vrij
zat
zon

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

FABHALTA 200 mg harde capsules iptacopan

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is FABHALTA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is FABHALTA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

FABHALTA bevat de werkzame stof iptacopan. Iptacopan hoort bij de groep geneesmiddelen die complementremmers worden genoemd.

FABHALTA wordt gebruikt als enige middel (monotherapie) bij volwassenen voor de behandeling van paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (PNH). Dit is een ziekte waarbij de natuurlijke afweer van het lichaam (immuunsysteem) rode bloedcellen aanvalt en beschadigt. FABHALTA wordt gebruikt bij volwassenen met bloedarmoede (weinig rode bloedcellen) doordat hun eigen rode bloedcellen worden afgebroken.

De werkzame stof in FABHALTA, iptacopan, richt zich op een eiwit met de naam Factor B. Dit eiwit is betrokken bij een deel van het immuunsysteem van het lichaam dat het “complementsysteem” wordt genoemd. Bij patiënten met PNH werkt het complementsysteem te hard. Hierdoor worden rode bloedcellen vernietigd en afgebroken. U kunt dan last krijgen van: bloedarmoede, moe zijn, moeite met functioneren, pijn, pijn in de maag (buik), donkere plas (urine), benauwd zijn, moeite met slikken, geen stijve penis krijgen bij seksuele opwindning (impotentie) en bloedstolsels. De werkzame stof in dit middel hecht zich vast aan het factor B-eiwit en blokkeert zo het eiwit. Op deze manier kan het complementsysteem de rode bloedcellen niet aanvallen. Het is aangetoond dat dit geneesmiddel zorgt voor meer rode bloedcellen en zo klachten van bloedarmoede minder erg kan maken.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent niet ingeënt (gevaccineerd) tegen *Neisseria meningitidis* en *Streptococcus pneumoniae*, tenzij uw arts beslist dat een dringende behandeling met FABHALTA nodig is.

- Voordat u aan de behandeling met FABHALTA begint, heeft u al een infectie door ingekapselde bacteriën (zoals *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* of *Haemophilus influenzae* type B).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Erge infectie door ingekapselde bacteriën

FABHALTA kan het risico hoger maken dat u een infectie krijgt door ingekapselde bacteriën, zoals *Neisseria meningitidis* (bacteriën die meningokokkenziekte veroorzaken, waaronder erge infectie van het hersenvlies en het bloed) en *Streptococcus pneumoniae* (bacteriën die pneumokokkenziekte veroorzaken, waaronder infectie van de longen, oren en bloed).

Praat met uw arts voordat u met FABHALTA begint om zeker te weten dat u ingeënt bent tegen *Neisseria meningitidis* en *Streptococcus pneumoniae*. U kunt ook ingeënt worden tegen *Haemophilus influenzae* type B als dit in uw land beschikbaar is. Heeft u vroeger deze inenting al gehad? Dan moet u misschien opnieuw worden ingeënt voordat u begint met FABHALTA.

Deze inenting moeten minimaal 2 weken voor het starten met FABHALTA worden gegeven. Is dit niet mogelijk? Dan wordt u zo snel mogelijk nadat u met FABHALTA bent begonnen ingeënt. Uw arts zal u ook antibiotica voorschrijven die u tot 2 weken na de inenting moet gebruiken. Op deze manier wordt het risico op infectie minder groot.

U moet weten dat inenting het risico op erge infecties vermindert, maar misschien niet alle erge infecties voorkomt. Uw arts moet u heel goed controleren op klachten van infectie.

Vertel het uw arts direct als u tijdens de behandeling met FABHALTA last krijgt van:

- koorts met of zonder rillingen
- hoofdpijn en koorts
- koorts en huiduitslag
- koorts met pijn op de borst en hoesten
- koorts met benauwd zijn/snel ademhalen
- koorts met hoge hartslag
- hoofdpijn met misselijk zijn of overgeven
- hoofdpijn met stijve nek of stijve rug
- in de war zijn
- lichaamspijn met klachten die op griep lijken
- klamme huid
- uw ogen zijn gevoelig voor licht

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef FABHALTA niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar of FABHALTA veilig is en goed werkt in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast FABHALTA nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt kopen. In het bijzonder:

Vertel het uw arts of apotheker als u sommige geneesmiddelen gebruikt. Want deze geneesmiddelen kunnen er voor zorgen dat FABHALTA minder goed werkt:

- sommige geneesmiddelen voor de behandeling van bacteriële infecties – zoals rifampicine

Vertel het uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt. Want FABHALTA kan er voor zorgen dat deze geneesmiddelen minder goed werken:

- sommige geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie – zoals carbamazepine
- sommige geneesmiddelen om er voor te zorgen dat het lichaam een nieuw orgaan accepteert (geen orgaanafstoting na orgaantransplantatie) – zoals ciclosporine, sirolimus, tacrolimus
- sommige geneesmiddelen voor de behandeling van migraine – zoals ergotamine

- sommige geneesmiddelen voor de behandeling van langdurende pijn – zoals fentanyl
- sommige geneesmiddelen om onvrijwillige bewegingen of geluiden onder controle te houden – zoals pimozide
- sommige geneesmiddelen voor de behandeling van een afwijkend hartritme – zoals kinidine
- sommige geneesmiddelen voor de behandeling van suikerziekte (diabetes) type 2 – zoals repaglinide
- sommige geneesmiddelen voor de behandeling van leverontsteking (hepatitis C infectie) – zoals dasabuvir
- sommige geneesmiddelen voor de behandeling van kanker – zoals paclitaxel

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Vertel het uw arts ook als u zwanger wordt tijdens de behandeling met FABHALTA. Bespreek met uw arts wat voor risico's u misschien loopt als u FABHALTA inneemt tijdens de zwangerschap of de borstvoeding.

Uw arts beslist na een zorgvuldige afweging van de risico's en de voordelen of u FABHALTA mag gebruiken terwijl u zwanger bent.

Het is niet bekend of iptacopan, de werkzame stof in FABHALTA, in de moedermelk komt. Het is ook niet bekend of het invloed kan hebben op pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen.

Uw arts zal beslissen of u moet stoppen met het geven van borstvoeding of met de behandeling met FABHALTA. Uw arts houdt dan rekening met het voordeel van borstvoeding voor uw baby en het voordeel van de behandeling voor uzelf.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft geen of weinig invloed op hoe goed u kunt autorijden en hoe goed u machines kunt bedienen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Gebruik geen hogere dosis dan de voorgeschreven dosis.

De aanbevolen dosering is 200 mg (1 capsule) in te nemen via de mond, 2 keer per dag (1 keer in de ochtend en 1 keer in de avond). Slik de FABHALTA-capsule door met een glas water.

Neem FABHALTA iedere dag in op hetzelfde tijdstip. Zo onthoudt u gemakkelijker wanneer u het geneesmiddel moet innemen.

Het is belangrijk dat u FABHALTA inneemt volgens het advies van uw arts. Zo wordt het risico dat rode bloedcellen worden afgebroken, lager.

Waarop moet u letten met eten?

FABHALTA kan met of zonder eten worden ingenomen.

Overstappen van andere PNH-geneesmiddelen naar FABHALTA

Schakelt u over van een ander PNH-geneesmiddel? Vraag uw arts dan wanneer u moet beginnen met het innemen van FABHALTA.

Hoe lang moet u FABHALTA innemen?

PNH is een ziekte die niet meer overgaat en er wordt verwacht dat u FABHALTA lange tijd zult moeten gebruiken. Uw arts controleert regelmatig uw gezondheidstoestand om te zien of de behandeling goed werkt.

Heeft u vragen over hoe lang u FABHALTA moet innemen? Neem dan contact op met uw arts.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u per ongeluk te veel capsules ingenomen of heeft iemand anders per ongeluk uw geneesmiddel ingenomen? Neem dan direct contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Bent u een dosis of meerdere doses vergeten? Neem dan één dosis FABHALTA in zodra u zich dat herinnert (zelfs als dat kort voor de volgende geplande dosis is). Neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Bent u meerdere doses achter elkaar vergeten? Neem dan contact op met uw arts. Uw arts kan beslissen u te controleren op klachten die horen bij de afbraak van rode bloedcellen (zie de rubriek “Als u stopt met het innemen van dit middel” hieronder).

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stopt u met de behandeling met FABHALTA? Dan kan uw ziekte erger worden. Stop niet met het innemen van FABHALTA zonder eerst met uw arts te overleggen.

Besluit uw arts dat u moet stoppen met de behandeling met dit geneesmiddel? Dan zal u minimaal 2 weken lang na het stoppen van de behandeling heel goed gecontroleerd worden op klachten die horen bij de afbraak van rode bloedcellen. Uw arts kan een ander PNH-geneesmiddel voorschrijven of uw FABHALTA behandeling opnieuw starten.

Klachten die kunnen optreden door de afbraak van rode bloedcellen kunnen zijn:

- weinig hemoglobine in uw bloed. Dit is te zien in bloedtesten
- moe zijn
- bloed in uw plas (urine)
- pijn in de maag (buik)
- benauwd zijn
- moeite met slikken
- geen stijve penis krijgen bij seksuele opwindings (impotentie)
- bloedstolsels (trombose)

Stopt u met de behandeling en krijgt u last van een van deze klachten? Neem dan contact op met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

De meest gemelde ernstige bijwerking is urineweginfectie.

Krijgt u een van de klachten die staan vermeld onder “Erge infectie veroorzaakt door ingekapselde bacteriën” in rubriek 2 van deze bijsluiters en die horen bij een erge infectie? Dan moet u direct uw arts waarschuwen.

Andere bijwerkingen

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- infecties van de neus en keel (infectie van de bovenste luchtwegen)
- hoofdpijn
- diarree

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoest die niet overgaat of irritatie van de luchtwegen (bronchitis)
- weinig bloedplaatjes in het bloed (trombocytopenie). Hierdoor krijgt u gemakkelijker bloedingen of blauwe plekken. Bloedplaatjes zorgen dat het bloed stolt.
- duizelig zijn
- pijn in de maag (buik)
- misselijk zijn
- gewrichtspijn (artralgie)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- longinfectie, die pijn op de borst, hoesten en koorts kan veroorzaken
- jeukende huiduitslag (urticaria)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en blister na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is iptacopan.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Omhulsel van de capsule: gelatine, rood ijzeroxide (E172), titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172)
 - Drukinkt: zwart ijzeroxide (E172), geconcentreerde ammonia-oplossing (E527), kaliumhydroxide (E525), propyleenglycol (E1520), schellak (E904)

Hoe ziet FABHALTA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Lichtgele, ondoorzichtige harde capsules, met “LNP200” op de romp en “NVR” op de dop. De capsules bevatten wit of bijna wit tot licht paarsroze poeder. De capsule is ongeveer 21 tot 22 mm groot.

FABHALTA wordt geleverd in blisterverpakkingen van PVC/PE/PVDC met een omhullende folie van aluminium.

FABHALTA is verkrijgbaar in

- verpakkingen met 28 of 56 harde capsules en in
- multiverpakkingen met 3 dozen, elk met 56 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenië

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Neurenberg
Duitsland

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.