I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FABHALTA 200 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab iptakopaanvesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 200 mg iptakopaanile (*iptacopanum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).

Kahvatukollane läbipaistmatu kõvakapsel suuruses 0 (21,2...22,2 mm), mille korpusel on märgistus „LNP200“ ja kaanel „NVR“ ning mis sisaldab valget või peaaegu valget kuni kahvatu-lillakasroosat pulbrit.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Paroksüsmaalne öine hemoglobinuuria

FABHALTA monoteraapia on näidustatud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga täiskasvanutele, kellel on hemolüütiline aneemia.

Komplement-3 glomerulopaatia

FABHALTA kombinatsioonis reniin-angiotensiin süsteemi (RAS) inhibiitoriga on näidustatud raviks komplement-3 glomerulopaatiaga täiskasvanutele või patsientidele, kes ei talu ravi RAS-inhibiitoriga või kellele RAS-inhibiitor on vastunäidustatud (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitatav annus on 200 mg suu kaudu kaks korda ööpäevas.

Tervishoiutöötajad peavad patsientidele selgitama annustamisskeemi järgimise olulisust. Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel on oluline järgida annustamisskeemi hemolüüsi riski vähendamiseks (vt lõik 4.4).

Kui annus või annused on vahele jäänud, tuleb patsiendil soovitada võtta üks annus niipea kui võimalik (isegi kui see on vahetult enne järgmist ettenähtud annust) ja seejärel jätkata tavapärase annustamisskeemiga. Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiente, kellel on vahele jäänud mitmeid järjestikuseid annuseid, tuleb jälgida hemolüüsi võimalike nähtude ja sümptomite suhtes.

Paroksüsmaalne öine hemoglobinuuria on haigus, mis vajab pikaajalist ravi. Selle ravimi võtmise katkestamine on soovitatav üksnes juhul, kui selleks on kliiniline näidustus (vt lõik 4.4).

Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiendid, kes lähevad C5 inhibiitorilt (ekulizumab, ravulizumab) või teistelt paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ravimitelt üle iptakopaanile
Hemolüüsi võimaliku riski vähendamiseks ravi järsul katkestamisel:

- patsientidel, kes lähevad üle ekulizumabilt, tuleb ravi iptakopaaniga alustada hiljemalt 1 nädal pärast ekulizumabi viimast annust;
- patsientidel, kes lähevad üle ravulizumabilt, tuleb ravi iptakopaaniga alustada hiljemalt 6 nädalat pärast ravulizumabi viimast annust.

Üleminekuid teistelt komplemendi inhibiitoritelt peale ekulizumabi ja ravulizumabi ei ole uuritud.

Komplement-3 glomerulopaatiaga (C3G, complement 3 glomerulopathy) patsiendid pärast neerusiirdamist (korduv C3G)
Korduva komplement-3 glomerulopaatia diagnoosi otsus tehakse histoloogilisel hindamisel C3 ladestumise põhjal siirdatud neeru glomeerulites. C3 ladestumist võib tuvastada rutiinses siirdamisjärgses biopsias; muul juhul tuleb teha biopsia, kui kliinilised nähud viitavad korduvale C3G-le. Nagu tehti uuringus X2202 (vt lõik 5.1), võib ravi iptakopaaniga alustada enne selliste kliiniliste nähtude ilmnemist, nagu hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiiruse (eGFR) vähenemine või uriinis sisalduva valgu ja kreatiniini suhte (UPCR) suurenemine. Kliinilistes uuringutes on iptakopaani kasutamise kogemus pärast siirdamist korduva C3G-ga patsientidel piiratud (vt lõik 5.1).

Erirühmad
Eakad
65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus
Kerge neerukahjustusega (eGFRvahemikus 60...< 90 ml/min) või mõõduka neerukahjustusega (eGFR vahemikus 30...< 60 ml/min) patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Andmed raske neerukahjustusega või dialüüsi vajavate patsientide kohta praegu puuduvad ja soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus
Iptakopaani ei soovitata kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh’ klass C). Kerge (Childi-Pugh' klass A) või mõõduka (Childi-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed
Iptakopaani ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Seda ravimit võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Tegemata vaktsineerimine *Neisseria meningitidis*'e ja *Streptococcus pneumoniae* vastu, välja arvatud juhul, kui ravi edasilükkamisest tulenev risk patsiendile on suurem kui kapseldunud bakterite põhjustatud infektsiooni tekkimise risk (vt lõik 4.4).
- Kapseldunud bakterite, sealhulgas *Neisseria meningitidis*'e, *Streptococcus pneumoniae* või *Haemophilus influenzae* tüüp B põhjustatud infektsioon, mis ei ole patsiendil veel möödunud ravi alustamise hetkeks.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kapseldunud bakterite põhjustatud rasked infektsioonid

Komplemendi inhibiitorite (nt iptakopaan) kasutamine võib tekitada soodumuse kapseldunud bakterite põhjustatud raskete, eluohtlike või surmaga lõppevate infektsioonide tekkeks. Infektsioonide riski vähendamiseks peab kõiki patsiente vaktsineerima kapsliga bakterite, sealhulgas *Neisseria meningitidis*'e ja *Streptococcus pneumoniae* põhjustatud nakkuste vastu. Vaktsiini saadavuse korral on soovitatav patsiente vaktsineerida *Haemophilus influenzae* tüüp B vastu. Tervishoiutöötajad peavad lähtuma kohalikest vaktsineerimisjuhistest.

Vaktsiinid tuleb manustada vähemalt 2 nädalat enne iptakopaani esimese annuse manustamist. Kui ravi tuleb alustada enne vaktsineerimist, tuleb patsient vaktsineerida võimalikult kiiresti ja kasutada antibakteriaalset profülaktikat, kuni vaktsiini manustamisest on möödas 2 nädalat.

Vajaduse korral võib patsiente revaktsineerida, järgides kohalikke vaktsineerimisjuhiseid.

Vaktsineerimine vähendab raske infektsiooni riski, kuid ei kõrvalda seda. Kui rasket infektsiooni varakult ei tuvastata ega ravita, võib see kiiresti muutuda eluohtlikuks või lõppeda surmaga. Patsientidele tuleb rääkida, millised on raske infektsiooni varased nähud ja sümptomid, ning neid selles osas jälgida. Infektsiooni kahtluse korral tuleb patsiente kohe hinnata ja ravida. Iptakopaani kasutamist raske infektsiooni ravimise ajal võib kaaluda pärast riski ja kasu hindamist (vt lõik 4.8).

Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria laboratoorne jälgimine

Iptakopaani saavaid paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiente tuleb regulaarselt jälgida hemolüüsi nähtude ja sümptomite suhtes, sealhulgas mõõta laktaadi dehüdrogenaasi (LDH) taset.

Jälgimine paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria avaldumise suhtes pärast ravi lõpetamist

Kui ravi tuleb lõpetada, peab paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiente vähemalt 2 nädalat pärast viimast annust hoolikalt jälgima hemolüüsi nähtude ja sümptomite suhtes. Nende nähtude ja sümptomite hulka kuuluvad muu hulgas LDH sisalduse suurenemine koos hemoglobiini taseme või paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria klooni suuruse järsu vähenemisega, väsimus, hemoglobinuuria, kõhuvalu, düspnoe, düsfaagia, erektsioonihäired või olulised vaskulaarsed tüsistused (*major adverse vascular events*, MAVE), sealhulgas veeni või arteri tromboos. Kui ravi on vaja katkestada, tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi.

Kui pärast iptakopaaniga ravimise lõpetamist tekib hemolüüs, tuleb kaaluda ravi taasalustamist.

Manustamine koos teiste ravimitega

Iptakopaani samaaegset kasutamist koos tugevate CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP ja OATP1B1/3 indutseerijatega ei ole kliiniliselt uuritud; seetõttu ei ole samaaegne kasutamine soovitatav iptakopaani võimaliku efektiivsuse vähenemise tõttu (vt lõik 4.5). Juhul kui alternatiivset samaaegselt kasutatavat ravimit ei ole võimalik leida, tuleb paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiente jälgida hemolüüsi võimalike nähtude ja sümptomite suhtes.

Komplement-3 glomerulopaatiaga patsientide ravi

Immunosupressiivsete ravimitega ravitud komplement-3 glomerulopaatiaga patsientidel võib iptakopaani kasutamisel ilmneda mõõdukas proteinuuria vähenemine, mis on tõenäoliselt seotud nende patsientide komplement-3 glomerulopaatia raviresistentsema iseloomuga.

Kogemused puuduvad iptakopaani kasutamise kohta natiivse neeruga komplement-3 glomerulopaatiaga patsientidel, kelle proteinuuria on ravi alguses alla 1 g/g.

Teabematerjalid

Kõik arstid, kes kavatsevad FABHALTAt välja kirjutada, peavad kindlasti saama arsti teabematerjalid ja need läbi lugema. Arstid peavad patsiendile selgitama FABHALTAga ravimise kasu ja riske, neid temaga arutama ning andma talle patsiendi teabepaketi. Patsiendile tuleb öelda, et kui tal pärast ravi lõpetamist tekivad mis tahes nähud või sümptomid, mis viitavad raskele infektsioonile või raskele hemolüüsile (paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiendid), peab ta kiiresti arstiabi otsima.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite mõju iptakopaanile

Tugevad CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP ja OATP1B1/3 indutseerijad
Kuigi samaaegset manustamist koos tugevate CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP ja OATP1B1/3 indutseerijatega, nagu rifampitsiin, pole kliiniliselt uuritud, ei ole iptakopaaniga samaaegne manustamine soovitatav, sest see võib põhjustada iptakopaani efektiivsuse vähenemist (vt lõik 4.4).

Iptakopaani mõju teistele ravimitele

CYP3A4 substraadid
In vitro andmed näitasid, et iptakopaan võib indutseerida CYP3A4 ja vähendada CYP3A4 tundlike substraatide ekspositsiooni. Iptakopaani samaaegset manustamist CYP3A4 tundlike substraatidega ei ole kliiniliselt uuritud. Kui iptakopaani manustamine koos tundlike CYP3A4 substraatide, eriti kitsa terapeutilise vahemikuga ravimitega (karbamasepiin, tsüklosporiin, ergotamiin, fentanüül, pimosiid, kinidiin, siroliimus, takroliimus) on vajalik, tuleb rakendada ettevaatust.

CYP2C8 substraadid
In vitro andmed näitasid, et iptakopaan võib ajast sõltuvalt inhibeerida CYP2C8 ja võib suurendada CYP2C8 tundlike substraatide ekspositsiooni, näiteks repagliniidil, dasabuviiril või paklitakseelil. Ipakopaani samaaegset manustamist CYP2C8 tundlike substraatidega ei ole kliiniliselt uuritud. Kui iptakopaani manustamine tundlike CYP2C8 substraatidega on vajalik, tuleb rakendada ettevaatust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Iptakopaani kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele annustega, mis on 2...8 korda suuremad kui inimese maksimaalne soovitatav annus (vt lõik 5.3).

Paroksüsmaalset öist hemoglobinuuriat raseduse ajal seostatakse emale ebasoodsate tagajärgedega, sealhulgas tsütopeeniate süvenemise, trombootilisted tüsistuste, infektsioonide, verejooksu, raseduse katkemise ja emade suurenenud suremusega, aga ka ebasoodsate tagajärgedega lootele, sealhulgas loote surma ja enneaegse sünnitusega.

Komplement-3 glomerulopaatia võib raseduse ajal põhjustada emale ebasoodsaid tagajärgi, eriti pre-eklampsia ja raseduse katkemist, aga ka ebasoodsaid tagajärgi lootele, sealhulgas enneaegsust ja madala sünnikaalu.

Vajaduse korral võib iptakopaani kasutamist rasedatel või rasestuda planeerivatel naistel kaaluda ainult pärast riski ja kasu hoolikat hindamist.

Imetamine

Ei ole teada, kas iptakopaan eritub rinnapiima. Andmed iptakopaani toime kohta rinnapiima saavale vastsündinule/imikule või piimatekkele puuduvad.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/mittealustamine FABHALTAga tuleb otsustada, arvestades imetamisest tulenevat kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Andmed iptakopaani mõju kohta inimese fertiilsusele puuduvad. Olemasolevad mittekliinilised andmed ei näita iptakopaaniga ravimise toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

FABHALTA ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga täiskasvanud patsientidel olid ülemiste hingamisteede infektsioon (18,9%), peavalu (18,3%) ja kõhulahtisus (11,0%). Kõige sagedam tõsine kõrvaltoime oli kuseteede infektsioon (1,2%).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime komplement-3 glomerulopaatiaga täiskasvanud patsientidel oli ülemiste hingamisteede infektsioon (12,9%). Kõige sagedam tõsine kõrvaltoime oli pneumokokk-infektsioon (1%).

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelina

Tabelis 1 on esitatud iptakopaani kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga ja komplement-3 glomerulopaatiaga patsientidel. Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kaupa. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000) või väga harv (< 1/10 000).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass Kõrvaltoime	Esinemissageduse kategooria	
	Paroksüsmaalne öine hemoglobinuuria (PNH)	**C3G**
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Ülemiste hingamisteede infektsioon[1]	Väga sage	Väga sage
Kuseteede infektsioon[2]	Sage	
Bronhiit[3]	Sage	
Pneumokokk-infektsioon[4]		Sage
Bakteriaalne pneumoonia	Aeg-ajalt	
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Trombotsüütide arvu vähenemine	Sage	
Närvisüsteemi häired		
Peavalu[5]	Väga sage	
Pearinglus	Sage	
Seedetrakti häired		
Kõhulahtisus	Väga sage	
Kõhuvalu[6]	Sage	
Iiveldus	Sage	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Urtikaaria	Aeg-ajalt	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
Artralgia	Sage	

[1] Ülemiste hingamisteede infektsioonid hõlmavad eelistermineid gripp, nasofarüngiit, farüngiit, riniit, sinusiit, ülemiste hingamisteede infektsioon ja ülemiste hingamisteede viirusinfektsioon.
[2] Kuseteede infektsioon hõlmab eelistermineid kuseteede infektsioon ja *Escherichia coli* põhjustatud tsüstiit.
[3] Bronhiit hõlmab eelistermineid bronhiit, *Haemophilus influenzae* põhjustatud bronhiit ja bakteriaalne bronhiit.
[4] Pneumokokk-infektsioon hõlmab eelistermineid pneumokokk-pneumoonia ja pneumokokk-sepsis.
[5] Peavalu hõlmab eelistermineid peavalu ja ebamugavustunne peas.
[6] Kõhuvalu hõlmab eelistermineid kõhuvalu, ülakõhuvalu, kõhu valulikkus ja ebamugavustunne kõhus.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid
Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria kliinilistes uuringutes esines ühel patsiendil 164-st (0,6%) paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiendist ravi ajal iptakopaaniga raskest bakteriaalsest pneumooniast; patsient oli vaktsineeritud *Neisseria meningitidis*'e, *Streptococcus pneumoniae* ja *Haemophilus influenzae* tüüp B vastu ning paranes pärast ravi antibiootikumidega, samal ajal jätkates ravi iptakopaaniga.

Komplement-3 glomerulopaatia lõpetatud kliinilistes uuringutes esines ühel komplement-3 glomerulopaatiaga patsiendil ravi ajal iptakopaaniga raske pneumoonia ja sepsis pneumokokk-infektsioonist; patsient oli vaktsineeritud *Neisseria meningitidis*'e, *Streptococcus pneumoniae* ja *Haemophilus influenzae* tüüp B vastu ning paranes pärast ravi antibiootikumidega. Ravi iptakopaaniga katkestati ning taasalustati pärast paranemist.

Trombotsüütide arvu vähenemine paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel
Trombotsüütide arvu vähenemisest teatati kaheteistkümnel 164-st (7%) paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiendil. Neist viiel patsiendil oli see kerge, viiel patsiendil mõõdukas ja kahel patsiendil raske. Raskete nähtudega patsientidel olid samaaegselt trombotsüütide vastased antikehad või idiopaatiline luuüdi aplaasia koos olemasoleva trombotsütopeeniaga. Seitsmel patsiendil 12-st algas kõrvaltoime iptakopaaniga ravi esimese 2 kuu jooksul ja viiel patsiendil 12-st pärast

pikemat ravi (111...951 päeva). Andmekogumise lõppkuupäevaks oli seitsmel (58%) patsiendil kõrvaltoime möödunud või lahenemas ja ravi iptakopaaniga jätkati kõigil patsientidel.

Vere kolesteroolisisalduse suurenemine ja vererõhu tõus paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel
Patsientidel, kes paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria kliinilistes uuringutes said raviks iptakopaani 200 mg kaks korda ööpäevas, täheldati 6. kuul üldkolesterooli ja LDL-kolesterooli sisalduse keskmist suurenemist ligikaudu 0,7 mmol/l võrra võrreldes ravieelsega. Keskmised väärtused jäid normivahemikku. Täheldati vererõhu, eriti diastoolse vererõhu tõusu (6. kuul keskmine tõus 4,7 mmHg). Keskmine diastoolne vererõhk ei ületanud 80 mmHg. Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel oli üldkolesterooli ja LDL-kolesterooli sisalduse suurenemine ning diastoolse vererõhu tõus korrelatsioonis hemoglobiini taseme tõusuga (aneemia paranemine) (vt lõik 5.1).

Komplement-3 glomerulopaatia kliinilises uuringus 200 mg iptakopaani kaks korda ööpäevas saavatel patsientidel ei täheldatud olulisi muutusi üld-kolesterooli, LDL-kolesterooli või vererõhu väärtustes võrreldes platseeboga.

Südame löögisageduse langus paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel
Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria kliinilistes uuringutes patsientidel, keda raviti iptakopaani 200 mg annustega kaks korda ööpäevas, täheldati 6. kuul südame löögisageduse keskmist langust ligikaudu 5 löögi võrra minutis (keskmine löögisagedus 68 lööki minutis).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes võtsid mõned patsiendid kuni 800 mg iptakopaani ööpäevas ja see oli hästi talutav. Tervetel vabatahtlikel oli suurim annus 1200 mg manustatuna ühekordse annusena ja see oli hästi talutav.

Üleannustamise kahtluse korral tuleb rakendada üldisi toetavaid võtteid ja alustada sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, komplemendi inhibiitorid, ATC-kood: L04AJ08

Toimemehhanism

Iptakopaan on proksimaalse komplemendi inhibiitor, mille sihtmärk on faktor B (FB), et inhibeerida selektiivselt alternatiivset rada. Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria korral takistab FB inhibeerimine komplemendi kaskaadi alternatiivses rajas C3 konvertaasi aktiveerumist ja sellele järgnevat C5 konvertaasi moodustumist, mis omakorda takistab nii C3 vahendatud ekstravaskulaarset hemolüüsi kui ka terminaalse komplemendi vahendatud intravaskulaarset hemolüüsi.

Komplement-3 glomerulopaatia korral esineb komplemendi alternatiivse raja üleaktiveerumisest C3 ladestumine neerupäsmakestes, vallandades põletiku, päsmakeste kahjustumise ja neerufibroosi. Iptakopaan blokeerib selektiivselt alternatiivse raja üleaktiveerumist, pärssides alternatiivses rajas C3 konvertaasi aktiveerumist, mis omakorda vähendab C3 lõhustumist ja C3 ladestumist neerus.

Farmakodünaamilised toimed

Tervetel vabatahtlikel algas alternatiivse komplemendi raja pärssimine, mida mõõdeti *ex vivo* alternatiivse raja analüüsi abil, Bb (faktor B fragment b) sisalduse ja C5b-9 plasmakontsentratsiooni järgi, ≤ 2 tundi pärast iptakopaani ühekordse annuse manustamist.

Võrreldavat iptakopaani toimet täheldati paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel, kes olid varem saanud C5-vastaseid ravimeid, ja neil, kes ei olnud varem ravi saanud.

Varem ravimata paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel vähendas iptakopaan 200 mg kaks korda ööpäevas LDH-sisaldust 12 nädalaga > 60% võrreldes ravieelse väärtusega ja see mõju püsis kuni uuringu lõpuni.

Komplement-3 glomerulopaatiaga patsientidel suurenes C3 keskmine tase seerumis 249% võrreldes algväärtusega 14. ravipäeval, peegeldades patoloogilise C3 lõhustumise pärssimist. Plasmas lahustuv C5b-9 ja uriinis lahustuv C5b-9 vähenesid algväärtusest vastavalt 71,8% ja 92,1% esimese jälgimisperioodi 30. ravipäeval 200 mg iptakopaaniga kaks korda ööpäevas. See toime püsis kogu 12-kuulise jälgimisperioodi vältel. Täheldati ka C3 ladestumise vähenemist päsmakestes 6. kuul C3 ladestumise skoori muutuse põhjal.

Südame elektrofüsioloogia

Tervete vabatahtlikega läbi viidud QTc kliinilises uuringus ei ilmnenud iptakopaani ühekordse supraterapeutilise annusega kuni 1200 mg (mis tekitas kaks korda ööpäevas manustatava 200 mg annusega võrreldes enam kui 4 korda suurema ekspositsiooni) toimet südame repolarisatsioonile ega QT-intervallile.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Paroksüsmaalne öine hemoglobinuuria
Iptakopaani efektiivsust ja ohutust paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga täiskasvanud patsientidel hinnati kahes mitmekeskuselises avatud 24-nädalases III faasi uuringus: aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus (APPLY-PNH) ja ühe rühmaga uuringus (APPOINT-PNH).

APPLY-PNH: paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiendid, kes olid saanud C5-vastast ravi
Uuringusse APPLY-PNH kaasati paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga täiskasvanud patsiendid (erütrotsüütide klooni suurus ≥ 10%), kellel oli vähemalt 6 kuud enne randomiseerimist residuaalne aneemia (hemoglobiin < 10 g/dl) hoolimata eelnevast ravist C5-vastase stabiilse raviskeemiga (ekulizumab või ravulizumab).

Patsiendid (n = 97) randomiseeriti suhtega 8 : 5 saama kogu 24-nädalase randomiseeritud, kontrolliga perioodi jooksul kas iptakopaani 200 mg kaks korda ööpäevas suu kaudu (n = 62) või jätkama C5-vastast ravi (ekulizumab, n = 23, või ravulizumab, n = 12). Randomiseerimine kihitati eelneva C5-vastase ravi ja viimase 6 kuu vereülekannete anamneesi järgi.

Demograafilised andmed ja ravieelsed haiguse näitajad olid uuringurühmade vahel üldiselt tasakaalus. Patsientide keskmine (standardhälve, SD) vanus iptakopaani ja C5-vastase ravi rühmas oli ravieelselt vastavalt 51,7 (16,9) aastat (vahemikus 22...84 aastat) ja 49,8 (16,7) aastat (vahemikus 20...82 aastat) ning mõlemas rühmas 69% patsientidest olid naissoost. Keskmine (SD) hemoglobiini tase iptakopaani ja C5-vastase ravi rühmas oli vastavalt 8,9 (0,7) g/dl ja 8,9 (0,9) g/dl. 57% (iptakopaani rühmas) ja 60% patsientidest (C5-vastase ravi rühmas) said vähemalt ühe vereülekande 6 kuu jooksul enne randomiseerimist. Nende hulgas oli keskmine (SD) vereülekannete arv 3,1 (2,6) ja 4,0 (4,3) vastavalt iptakopaani rühmas ja C5-vastase ravi rühmas. Keskmine (SD) LDH-sisaldus oli iptakopaani rühmas 269,1 (70,1) U/l ja 272,7 (84,8) U/l C5-vastase ravi rühmas. Keskmine (SD) retikulotsüütide absoluutarv oli iptakopaani rühmas 193,2 (83,6) 10^9/l ja C5-vastase ravi rühmas 190,6 (80,9) 10^9/l.

Keskmine (SD) PNH erütrosüütide klooni suurus (II + III tüüp) oli iptakopaani rühmas 64,6% (27,5%) ja C5-vastase ravi rühmas 57,4% (29,7%).

Randomiseeritud kontrolliga perioodi ajal katkestas iptakopaani rühma üks patsient ravi raseduse tõttu; ükski C5-vastase rühma patsient ravi ei katkestanud.

Efektiivsus põhines kahel esmasel tulemusnäitajal, et näidata iptakopaani paremust võrreldes C5-vastase raviga hematoloogilise ravivastuse saavutamisel pärast 24-nädalast ravi (ilma vereülekande vajaduseta), hinnates patsientide osakaalu, kellel ilmnes: 1) püsiv hemoglobiini taseme tõus algväärtusest ≥ 2 g/dl võrra (hemoglobiini taseme paranemine) ja/või 2) püsiv hemoglobiini tase ≥ 12 g/dl.

Iptakopaan osutus C5-vastasest ravist paremaks kahe esmase tulemusnäitaja osas, samuti mitme teisese tulemusnäitaja osas, sealhulgas vereülekande vajaduse puudumine, hemoglobiini taseme muutus ravieelsest, kroonilise haiguse ravi funktsionaalse hindamise väsimuse skoorid (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT-Fatigue), retikulotsüütide absoluutarv (*absolute reticulocyte counts*, ARC) ja kliinilise läbimurde-hemolüüsi annualiseeritud esinemissagedus (vt tabel 2).

Iptakopaani ravitoimet hemoglobiinile täheldati juba 7. päeval ja see jäi uuringu ajal püsima (vt joonis 1).

Tabel 2. Uuringu APPLY-PNH 24-nädalase randomiseeritud raviperioodi efektiivsustulemused

Tulemusnäitajad	Iptakopaan (n = 62)	C5-vastane ravi (n = 35)	Erinevus (95% usaldusvahemik) p-väärtus
Esmased tulemusnäitajad			
Patsientide arv, kes saavutasid hemoglobiini taseme paranemise (püsiv hemoglobiini taseme tõus algväärtusest[a] ≥ 2 g/dl võrra vereülekanneteta) Ravivastuse määr[c] (%)	51/60[b] 82,3	0/35[b] 2,0	80,2 (71,2; 87,6) < 0,0001
Patsientide arv, kes saavutasid vereülekanneteta püsiva hemoglobiini taseme ≥ 12 g/dl[a] Ravivastuse määr[c] (%)	42/60[b] 68,8	0/35[b] 1,8	67,0 (56,4; 76,9) < 0,0001
Teisesed tulemusnäitajad			
Vereülekannet mittevajanud patsientide arv[d,e] Vereülekannet mittevajanute määr[c] (%)	59/62[b] 94,8	14/35[b] 25,9	68,9 (51,4; 83,9) < 0,0001
Hemoglobiini taseme muutus ravieelsest (g/dl) (kohandatud keskmine[f])	3,60	–0,06	3,66 (3,20; 4,12) < 0,0001
FACIT-Fatigue'i skoori muutus ravieelsest (kohandatud keskmine[g])	8,59	0,31	8,29 (5,28; 11,29) < 0,0001
Kliiniline läbimurde-hemolüüs[h,i], % (n/N) Kliinilise läbimurde-hemolüüsi annualiseeritud määr	3,2 (2/62) 0,07	17,1 (6/35) 0,67	RR = 0,10 (0,02; 0,61) 0,01
Retikulotsüütide absoluutarvu muutus ravieelsest (10^9/l) (kohandatud keskmine[g])	–115,8	0,3	–116,2 (–132,0; –100,3) < 0,0001
LDH suhe ravieelsega (korrigeeritud geomeetriline keskmine[g])	0,96	0,98	Suhe = 0,99 (0,89; 1,10) 0,84
MAVE[h] % (n/N) MAVE annualiseeritud määr[h]	1,6 (1/62) 0,03	0 0	0,03 (–0,03; 0,10) 0,32

RR – kordajate suhe (*rate ratio*); LDH – laktaadi dehüdrogenaas; MAVE – olulised vaskulaarsed tüsistused

[a, d, h] Hinnatud 126. ja 168. päeva[(a)], 14. ja 168. päeva[(d)], 1. ja 168. päeva[(h)] vahel.

[b] Hinnatavatel patsientidel täheldatud andmete põhjal. (Kahel patsiendil, kellel tsentraalsed hemoglobiini andmed puudusid osaliselt 126. ja 168. päeva vahel, ei olnud hematoloogilist ravivastust üheselt kindlaks tehtud. Hematoloogiline ravivastus tuletati mitmese imputatsiooni teel. Need patsiendid ei katkestanud ravi.)

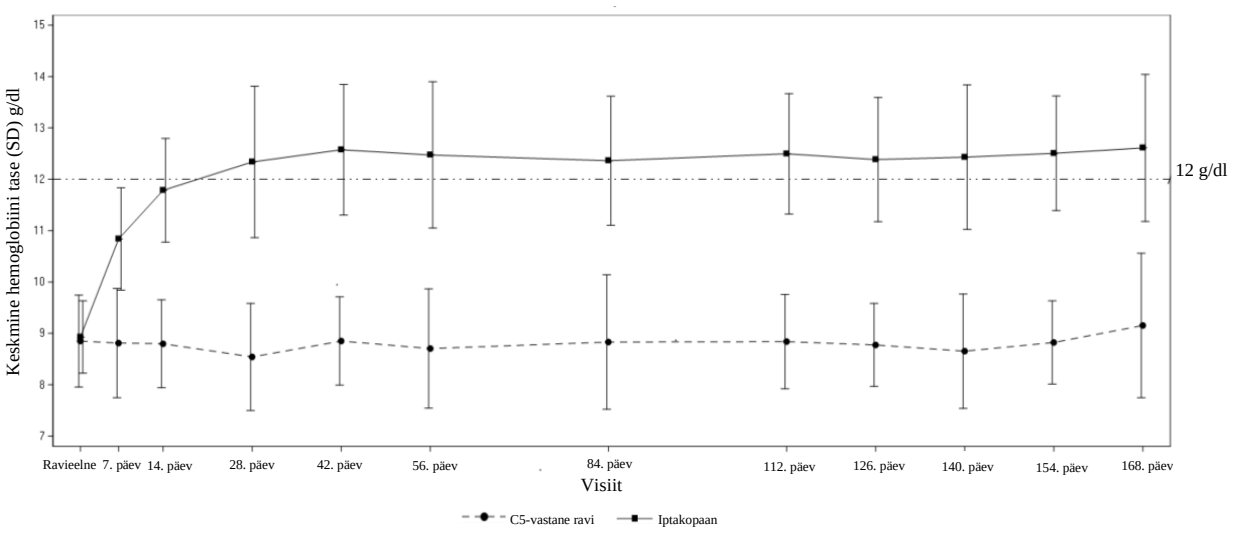
[c] Ravivastuse määr kajastab mudeldatud hinnangulist osakaalu.

[e] Vereülekande vajaduse puudumine on määratletud kui erütrotsüütide suspensiooni ülekannete mittemanustamine 14. kuni 168. päeval või vereülekande kriteeriumidele vastamine 14. kuni168. päeval.

[f, g] Korrigeeritud keskmine, mida hinnati 126. ja 168. päeva vahel; väärtused 30 päeva jooksul pärast vereülekannet jäeti analüüsist välja[(f)] / lisati analüüsi[(g)].

[i] Kliiniline läbimurde-hemolüüs on määratletud kui vastavus kliinilistele kriteeriumidele (kas hemoglobiini taseme alanemine ≥ 2 g/dl võrreldes viimase hindamisega või 15 päeva jooksul või makroskoopiline hemoglobinuuria, valulik kriis, düsfaagia või muud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga seotud olulised kliinilised nähud ja sümptomid) ning laboratoorsetele kriteeriumidele (LDH väärtus > 1,5 x ULN ja võrreldes 2 viimase hindamisega suurenenud).

Joonis 1. Keskmine hemoglobiini tase* (g/dl) 24-nädalase randomiseeritud raviperioodi jooksul uuringus APPLY-PNH



* Märkus. Joonisel kajastuvad kõik uuringus hemoglobiini kohta kogutud andmed, sealhulgas 30 päeva jooksul pärast erütrotsüütide ülekannet mõõdetud väärtused.

APPOINT-PNH: uuring varem komplemendi inhibiitoreid mittesaanud osalejatega
APPOINT-PNH oli ühe rühmaga uuring, milles osales 40 paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga täiskasvanud patsienti (erütrotsüütide klooni suurus ≥ 10%), kellel oli hemoglobiin < 10 g/dl ja LDH > 1,5 x ULN ning kes ei olnud varem saanud ravi komplemendi inhibiitoriga. 24-nädalase avatud ravi põhiperioodi jooksul said kõik 40 patsienti iptakopaani 200 mg kaks korda ööpäevas suu kaudu.

Patsientide keskmine (SD) vanus oli ravieelselt 42,1 (15,9) aastat (vanuses 18...81) ja 43% olid naissoost. Keskmine (SD) hemoglobiini tase oli 8,2 (1,1) g/dl. 70% patsientidest said vähemalt ühe vereülekande viimase 6 kuu jooksul enne ravi. Nende hulgas keskmine (SD) vereülekannete arv oli 3,1 (2,1). Keskmine (SD) LDH-sisaldus oli 1698,8 (683,3) U/l ja keskmine (SD) retikulotsüütide absoluutarv oli 154,3 (63,7) 10^9/l. Keskmine (SD) PNH erütrotsüütide klooni suurus (II + III tüüp) oli 42,7% (21,2%). Uuringu põhiperioodil ei katkestanud ravi ükski patsient.

Efektiivsus põhines esmasel tulemusnäitajal, milles hinnati iptakopaaniga ravi mõju nende patsientide osakaalule, kes saavutasid hemoglobiini taseme paranemise (24 nädala pärast ravieelsega võrreldes ≥ 2 g/dl võrra suurenenud stabiilne hemoglobiini tase ilma erütrotsüütide ülekande vajaduseta).

Üksikasjalikud efektiivsustulemused on tabelis 3 ja LDH-sisalduse keskmine muutus 24-nädalase põhilise raviperioodi jooksul on joonisel 2.

Tabel 3. Uuringu APPOINT-PNH 24-nädalase põhilise raviperioodi efektiivsustulemused

Tulemusnäitajad	Iptakopaan (n = 40) 95% usaldusvahemik
Esmane tulemusnäitaja	
Patsientide arv, kes saavutasid hemoglobiini taseme paranemise (püsiv hemoglobiini taseme tõus algväärtusest[a] ≥ 2 g/dl võrra vereülekanneteta) Ravivastuse määr[c] (%)	31/33[b] 92,2 (82,5; 100,0)[d]
Teisesed tulemusnäitajad	
Patsientide arv, kes saavutasid vereülekanneteta püsiva hemoglobiini taseme ≥ 12 g/dl[a] Ravivastuse määr[c] (%)	19/33[b] 62,8 (47,5; 77,5)
Vereülekannet mittevajanud patsientide arv[e,f] Vereülekannet mittevajanute määr[c] (%)	40/40[b] 97,6 (92,5; 100,0)
Hemoglobiini taseme muutus ravieelsest (g/dl) (kohandatud keskmine[g])	+4,3 (3,9; 4,7)
Kliiniline läbimurde-hemolüüs[i,j], % (n/N) Kliinilise läbimurde-hemolüüsi annualiseeritud määr	0/40 0,0 (0,0; 0,2)
Retikulotsüütide absoluutarvu muutus ravieelsest (10^9/l) (kohandatud keskmine[h])	–82,5 (–89,3; –75,6)
LDH protsentuaalne muutus ravieelsest (kohandatud keskmine[h])	–83,6 (–84,9; –82,1)
MAVE saanud patsientide protsent[i]	0,0

[a, e, j] Hinnatud 126. ja 168. päeva[(a)], 14. ja 168. päeva[(e)] ning 1. ja 168. päeva[(j)] vahel.

[b] Hinnatavatel patsientidel täheldatud andmete põhjal. (7 patsiendil, kellel tsentraalsed hemoglobiini andmed puudusid osaliselt päevade 126 ja 168 vahel, ei olnud hematoloogilist ravivastust üheselt kindlaks tehtud. Hematoloogiline ravivastus tuletati mitmese imputatsiooni teel. Need patsiendid ei katkestanud ravi.)

[c] Ravivastuse määr kajastab mudeldatud hinnangulist osakaalu.

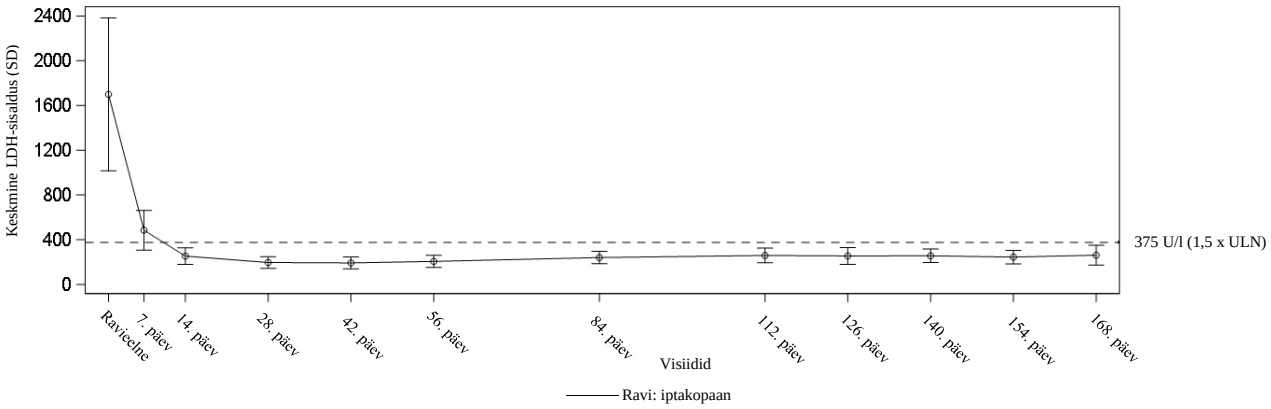
[d] Kasulikkuse tõendamise lävi oli 15%, mis vastab C5-vastase raviga saavutatavale eeldatavale määrale.

[f] Vereülekande vajaduse puudumine on määratletud kui erütrotsüütide suspensiooni ülekannete mittemanustamine 14. kuni 168. päeval või vereülekande kriteeriumidele vastamine 14. kuni 168. päeval.

[g,h] Korrigeeritud keskmine, mida hinnati 126. ja 168. päeva vahel; väärtused 30 päeva jooksul pärast vereülekannet jäeti analüüsist välja[(f)] / lisati analüüsi[(g).]

[i] Kliiniline läbimurde-hemolüüs on määratletud kui vastavus kliinilistele kriteeriumidele (kas hemoglobiini taseme alanemine ≥ 2 g/dl võrreldes viimase hindamisega või 15 päeva jooksul; või makroskoopiline hemoglobinuuria, valulik kriis, düsfaagia või muud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga seotud olulised kliinilised nähud ja sümptomid) ning laboratoorsetele kriteeriumidele (LDH väärtus > 1,5 x ULN ja võrreldes 2 viimase hindamisega suurenenud).

Joonis 2. Keskmine LDH-sisaldus (U/l) 24-nädalasel põhilisel raviperioodil uuringus APPOINT-PNH



Komplement-3 glomerulopaatia
Iptakopaani efektiivsust ja ohutust komplement-3-glomerulopaatia ravis hinnati kokku 101-l komplement-3-glomerulopaatiaga patsiendil, ühes keskses III faasi uuringus (APPEAR-C3G, natiivse neeruga patsiendid, n = 74) ja kahes toetavas avatud uuringus (uuring X2202 natiivse neeruga patsientidel (n = 16) ja korduva komplement-3 glomerulopaatiaga patsientidel (n = 11) ning üleminekuga jätku-uuring).

APPEAR-C3G
APPEAR-C3G, mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseeborühmaga uuring, kuhu kaasati 74 täiskasvanud patsienti, kellel oli biopsial kinnitust leidnud komplement-3 glomerulopaatia, UPCR ≥1 g/g ning eGFR ≥30 ml/min/1,73 m^2.

Patsiendid randomiseeriti suhtega 1:1 saama kas 200 mg iptakopaani kaks korda ööpäevas suu kaudu (n = 38) või platseebot (n = 36) kuue kuu jooksul, millele järgnes kuuekuuline avatud ravi periood, mille jooksul said kõik patsiendid 200 mg iptakopaani kaks korda ööpäevas suu kaudu. Kõik 74 patsienti lõpetasid topeltpimeda raviperioodi ning 73 patsienti lõpetasid avatud ravi perioodi iptakopaaniga.

Patsiendid said raviks reniin-angiotensiin süsteemi (RAS) inhibiitorit stabiilses maksimaalses talutavas annuses. Juhuvalikul moodustatud valim kihitati vastavalt sellele, kas patsiendid said kaasuvat immunosupressiivset ravi (st glükokortikoidhormooni ja/või mükofenolaatmofetiili ja/või mükofenolaatnaatriumi [MMF/MPS]) või mitte. Valitud ravi (st RAS-inhibiitorid, glükokortikoidhormoonid ja MMF/MPS) pidi toimuma 90 päeva jooksul enne randomiseerimist ja kogu uuringu vältel mitte muudetavate annustega.

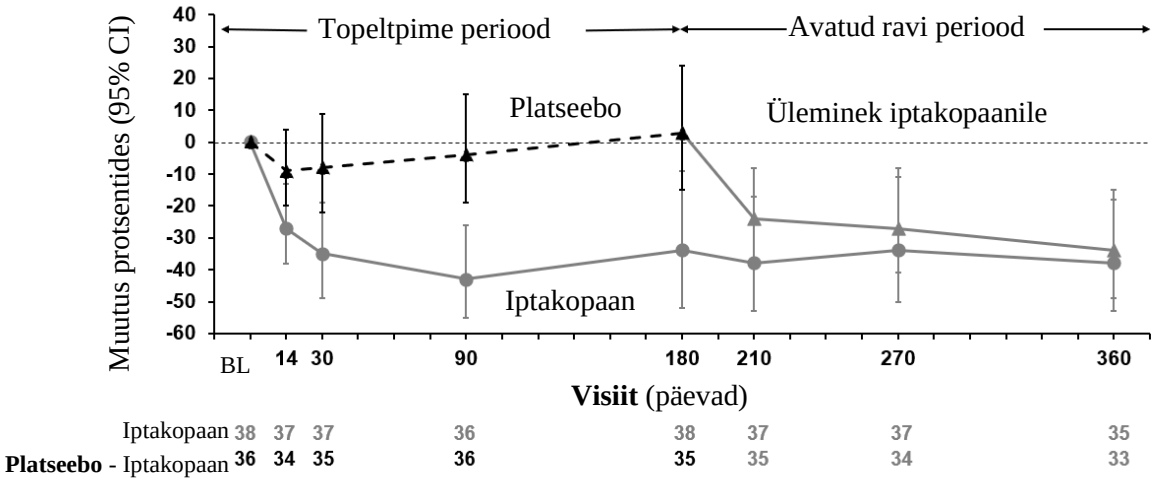
Uuringusse kaasamisel oli patsientide keskmine vanus (sulgudes lisatud standardhälve) iptakopaani rühmas 26,1 (10,4) aastat (vahemik 18...52) ning platseeborühmas 29,8 (10,8) aastat (vahemik 18...60). Komplement-3 glomerulopaatia diagnoosimise ajal olid 40% iptakopaani ja 17% platseeborühma patsientidest alla 18-aastased. 29% iptakopaani ja 44% platseeborühmast olid naised. UPCR geomeetriline keskmine oli 3,33 g/g iptakopaani ning 2,58 g/g platseeborühmas. Enne randomiseerimist anamneesis olnud keskmine modelleeritud eGFR-i langus oli -10,75 ml/min/1,73 m^2 aastas iptakopaani ning -7,64 ml/min/1,73 m^2 aastas platseeborühmas. Keskmine (sulgudes lisatud standardhälve) eGFR oli 89,3 (35,2) ml/min/1,73 m^2 iptakopaani ning 99,2 (26,9) ml/min/1,73 m^2 platseeborühmas. 68%-l (iptakopaani) ning 89%-l (platseebo) patsientidest oli diagnoositud C3 glomerulonefriidi alamtüüp ja 23,7%-l (iptakopaani) ning 2,8%-l (platseebo) patsientidest oli diagnoositud tihke talletuse tõve alamtüüp. Stabiilses annuses immunosupressiivset ravi glükokortikoidi ja/või MMF/MPS-ga kasutas 42% (iptakopaan) ja 47% (platseebo) patsientidest.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli 24-tunnise UPCR protsentuaalne langus võrreldes ravieelsega 6 ravikuu järel.

Iptakopaan oli platseebost parem, kuivõrd ilmnes statistiliselt oluline 35,1%-ne (95% CI: 13,8%; 51,1%, ühepoolne p = 0,0014) 24-tunnise UPCR vähenemine algväärtusest võrreldes platseeboga pärast 6-kuulist ravi (-30,2% iptakopaani ja +7,6% platseeborühmas). Iptakopaani toime 24-tunnisele UPCR-ile püsis kuni 12 kuud (-40,0% algtasemest). Patsientidel, kes läksid 6-kuulise avatud raviperioodi jooksul platseebolt üle iptakopaanile, vähenes 24-tunnine UPCR 6. ja 12. kuu vahel 31,0%. Esimese hommikuse tühianalüüsi (*first morning void*, FMV) UPCRi trajektoor on kirjeldatud joonisel 3.

Post-hoc analüüsil vähendas ravi iptakopaaniga nefroosist tingitud proteinuuriaga patsientide osakaalu (määratletud kui UPCR ≥3 g/g) 55,3%-lt uuringu alguses 31,6%-ni ja 36,8%-ni vastavalt 6. ja 12. kuul. Platseeborühma randomiseeritud nefroosist tingitud proteinuuriaga patsientide osakaal suurenes 30,6%-lt uuringu alguses 41,7%-ni 6. kuul. Pärast iptakopaaniga ravile üleminekut vähenes see 12. kuul 27,8%-ni.

Joonis 3 Esimese hommikuse tühianalüüsi (FMV) UPCR-i geomeetrilise keskmise protsentuaalne muutus võrreldes algtasemega kuni 12. kuuni (APPEAR-C3G)



6-kuulise ravi tulemusel iptakopaaniga paranes eGFR ravieelsest väärtusest 2,2 ml/min/1,73 m^2 (95% usaldusvahemik (CI): -2,7; 7,1, ühepoolne p = 0,3241) võrreldes platseeboga (1,3 ja -0,9 ml/min/1,73 m^2 vastavalt iptakopaani ja platseeborühmas). eGFR püsis stabiilne iptakopaani rühmas kogu 12-kuulise uuringu vältel (+0,4 ml/min/1,73 m^2 algväärtusest).

6-kuulise ravi jooksul iptakopaaniga vähenes C3 ladestumine neerupäsmakestes algväärtusest keskmiselt vastavalt -1,9 (95% CI: -3,3; -0,5; nominaalne ühepoolne p = 0,0053) võrreldes platseeboga. Iptakopaani rühmas oli muutus algväärtusest -0,78 (95% CI: -1,81; 0,25) võrreldes 1,09 (95% CI: 0,11; 2,08) suurenemisega platseeborühmas.

X2202 ja üleminekuga jätku-uuring
Iptakopaani efektiivsust komplement-3 glomerulopaatiaga täiskasvanutel toetas avatud II faasi uuring (X2202) natiivse neeru komplement-3 glomerulopaatiaga patsientidel (n = 16) ja korduva komplement-3 glomerulopaatiaga patsientidel pärast neerusiirdamist (n = 11) 3 kuu jooksul.

Korduva komplement-3 glomerulopaatia diagnoosiks oli nõutav glomeerulite C3 värvumise intensiivsuse hindamine siirdatud neeru hiljutise biopsia põhjal. Patsientide keskmine vanus oli ravi-eelselt 35 aastat (vanuses 18...70), UPCR-i geomeetriline keskmine oli 0,32 g/g, keskmine (SD) eGFR oli 52,2 (17,29) ml/min/1,73m^2 ja keskmine C3 deposiitskoor skaalal 0...12 oli algväärtusel 3. Kõik patsiendid said lisaks kaltsineuriini inhibiitoritele ka MMF/MPS ja/või kortikosteroide.

Natiivse neeruga patsientidel põhjustas iptakopaan 24-tunnise UPCR-i statistiliselt olulise 45% (-162,6 g/mol) vähenemise (p = 0,0003) 3. kuul. Korduva komplement-3 glomerulopaatiaga

patsientidel vähendas iptakopaan histoloogilist C3 ladestumise skoori oluliselt 2,50 võrra (p = 0,0313) 3. kuul.

Enamus (n = 26) uuringus osalenud patsienti viidi edasi üleminekuga jätku-uuringusse, kus nad said iptakopaani 200 mg kaks korda ööpäevas kuni 39 kuu jooksul. Keskmine UPCR ja eGFR jäid stabiilseks kogu uuringu vältel 16 patsiendil, kellel oli komplement-3 glomerulopaatia natiivses neerus. 10 patsiendi hulgast, kellel oli pärast siirdamist korduv C3G, langes neerufunktsiooni halvenemise tõttu välja 2 patsienti. Ülejäänud 8 osaleja puhul jäid eGFR ja UPCR põhimõtteliselt muutumatuks kuni vaatlusperioodi lõpuni (kuni 48 kuud).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada FABHALTAga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ja komplement-3 glomerulopaatia korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist saavutas iptakopaan maksimaalse plasmakontsentratsiooni ligikaudu 2 tunni pärast. Soovitatava annustamisskeemiga 200 mg kaks korda ööpäevas saavutatakse tasakaalukontsentratsioon ligikaudu 5 päeva jooksul, kaasneb vähene kumulatsioon (1,4-kordne). Tervetel vabatahtlikel oli tasakaalukontsentratsiooni $C_{max,ss}$ (geomeetriline keskmine (%CV)) 4020 ng/ml (23,8%) ja $AUC_{tau,ss}$ oli 25 400 ng*hr/ml (15,2%). Iptakopaani farmakokineetika individuaalne ja indiviididevaheline varieeruvus on väike kuni mõõdukas.

Tervete vabatahtlikega läbi viidud toidu mõju uuring, milles kasutati suure rasvasisaldusega kaloririkast einet, näitas, et toit ei mõjutanud iptakopaani C_{max}-i ega kõveraalust pindala (AUC). Seega võib iptakopaani võtta koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Iptakopaanil ilmnes kontsentratsioonist sõltuv seonduvus plasmavalkudega, kuna see seondub süsteemses vereringes sihtmärgiks oleva FB-ga. *In vitro* seondus iptakopaan asjakohastes kliinilistes plasmakontsentratsioonides 75...93% ulatuses valkudega. Pärast 200 mg iptakopaani manustamist kaks korda ööpäevas oli tasakaalukontsentratsioonil jaotusruumala geomeetriline keskmine ligikaudu 265 liitrit.

Biotransformatsioon

Iptakopaani peamine eliminatsioonirada on metabolism, seejuures omistatakse ligikaudu 50% annusest oksüdatiivsetele radadele. Iptakopaani metabolism hõlmab N-dealküülimist, O-deetüülimist, oksüdatsiooni ja dehüdrogeenimist, mida peamiselt juhib CYP2C8 ning vähemal määral CYP2D6. Vähem oluline rada on otsene glükuronisatsioon (UGT1A1, UGT1A3 ja UGT1A8 vahendusel). Plasmas oli põhikomponent iptakopaan, mis moodustas 83% $AUC_{0–48\ h}$ väärtusest. Kaks atsüülglükuroniidi olid ainsad plasmas tuvastatud metaboliidid ning need olid väheolulised, moodustades 8% ja 5% $AUC_{0–48\ h}$ väärtusest. Iptakopaani metaboliite ei peeta farmakoloogiliselt aktiivseks.

Eritumine

Tervete vabatahtlikega tehtud uuringus eritus pärast [^{14}C]-iptakopaani 100 mg ühekordse suukaudse annuse manustamist radioaktiivsust keskmiselt kokku (iptakopaan ja selle metaboliidid) roojaga 71,5% ja uriiniga 24,8%. Täpsemalt eritus 17,9% annusest iptakopaani lähteühendina uriiniga ja 16,8% roojaga. Pärast 200 mg iptakopaani manustamist kaks korda ööpäevas on näiline kliirens

(CL/F) tasakaalukontsentratsioonil 7960 ml/h. Pärast iptakopaani manustamist annuses 200 mg kaks korda ööpäevas on iptakopaani poolväärtusaeg ($t_{½}$) tasakaalukontsentratsioonil ligikaudu 25 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annustes 25...100 mg kaks korda ööpäevas oli iptakopaani farmakokineetika üldiselt vähem kui annusega proportsionaalne. Suukaudsete 100...200 mg annuste puhul oli seevastu ligikaudu annusega proportsionaalne. Mittelineaarsust omistatakse eelkõige iptakopaani küllastuvale seondumisele faktor B-ga plasmas.

Koostoimed teiste ravimitega

Tervetel vabatahtlikel läbiviidud spetsiaalses koostoimete uuringus, milles iptakopaani manustati koos teiste ravimitega, ei ilmnenud kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Iptakopaan substraadina
CYP2C8 inhibiitorid
Samaaegsel manustamisel koos klopidogreeliga (CYP2C8 mõõdukas inhibiitor) suurenesid iptakopaani C_{max} ja AUC vastavalt 5% ja 36%.

OATP1B1/OATP1B3 inhibiitorid
Samaaegsel manustamisel tsüklosporiiniga (OATP 1B1/1B3 tugev inhibiitor ja PgP ja BCRP inhibiitor) suurenesid iptakopaani C_{max} ja AUC vastavalt 41% ja 50%.

Iptakopaan inhibiitorina
PgP substraadid
Iptakopaaniga koos manustades suurenes digoksiini (PgP substraat) C_{max} 8%, samas jäi AUC muutumatuks.

OATP substraadid
Iptakopaaniga koos manustades jäid rosuvastatiini (OATP substraat) C_{max} ja AUC muutumatuks.

Erirühmad

234 patsiendi andmete põhjal viidi läbi populatsiooni farmakokineetiline analüüs. Vanus (18...84 aastat), kehakaal, eGFR, rass ja sugu ei mõjutanud oluliselt iptakopaani farmakokineetikat. Aasia päritolu osalejaid hõlmanud uuringud näitasid, et iptakopaani farmakokineetika oli neil sarnane europiidsete (valgenahaliste) osalejate omaga.

Neerukahjustus
Neerukahjustuse mõju iptakopaani kliirensile hinnati populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal. Normaalse neerufunktsiooniga ja kerge või mõõduka neerukahjustusega (eGFR vastavalt vahemikus 60...90 ml/min ja 30...60 ml/min) patsientidel iptakopaani kliirensis kliiniliselt olulisi erinevusi ei ilmnenud ning annust ei ole vaja kohandada (vt lõik 4.2). Raske neerukahjustusega ega dialüüsi vajavaid patsiente ei ole uuritud.

Maksakahjustus
Uuringus osalejate põhjal, kelle maksakahjustus oli kerge (Childi-Pugh' klass A, n = 8), mõõdukas (Childi-Pugh' klass B, n = 8) või raske (Childi-Pugh' klass C, n = 6), täheldati iptakopaani süsteemsele koguekspositsioonile normaalse maksafunktsiooniga osalejatega võrreldes ebaolulist toimet. Kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega osalejatel suurenesid seondumata iptakopaani C_{max} vastavalt 1,4, 1,7 ja 2,1 korda ning seondumata iptakopaani AUC_{inf} vastavalt 1,5, 1,6 ja 3,7 korda (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktiivtoksilisus

Suukaudse annusega tehtud sigimisvõime loomkatsetes ei mõjutanud iptakopaan isasrottide fertiilsust kuni suurima katsetatud annuseni (750 mg/kg ööpäevas), mis AUC järgi vastab 6-kordsele maksimaalsele inimesele soovitatavale annusele. Korduvtoksilisuse uuringutes rottidel ja koertel täheldati pärast suukaudseid annuseid, mis AUC järgi olid > 3 korda suuremad kui maksimaalne inimesele soovitatav annus, pöörduvat toimet isasloomade reproduktiivsüsteemile (seemnetorukeste degeneratsioon ja hüpospermatogenees); ilmset toimet spermatosoidide arvule, morfoloogiale või liikuvusele ega fertiilsusele ei täheldatud.

Emasloomade sigimisvõime ja varajase embrüonaalse arengu uuringus rottidel piirdusid iptakopaaniga seotud leiud implantatsioonieelse ja -järgse hukkumise suurenemisega ning sellest tulenevalt elusate embrüote arvu vähenemisega ainult siis, kui kasutati suurimat annust, 1000 mg/kg ööpäevas, mis vastab kogu AUC järgi ~5-kordsele maksimaalsele inimesele soovitatavale annusele. Annus 300 mg/kg ööpäevas on täheldatava kahjuliku toimeta annus (*no observed adverse effect level*, NOAEL), mis AUC järgi vastab ~2-kordsele maksimaalsele inimesele soovitatavale annusele.

Loomade reproduktsiooniuuringud rottidel ja küülikutel näitasid, et iptakopaani suukaudne manustamine organogeneesi perioodil ei kutsunud esile kahjulikku embrüofetaalset toksilisust kuni suurimate annusteni, mis AUC järgi vastavad 5-kordsele (rottide puhul) ja 8-kordsele (küülikute puhul) maksimaalsele inimesele soovitatavale annusele (*maximum recommended human dose*, MRHD), mis on 200 mg kaks korda ööpäevas.

Rottidel läbi viidud pre- ja postnataalse arengu uuringus, milles emastele manustati iptakopaani suu kaudu tiinuse, poegimise ja laktatsiooni ajal (6. tiinusepäevast kuni 21. laktatsioonipäevani), ei täheldatud kõrvaltoimeid tiinetele emasloomadele ega järglastele kuni suurima katsetatud annuseni 1000 mg/kg ööpäevas (AUC järgi hinnanguliselt viiekordne maksimaalne inimesele soovitatav annus).

Korduvtoksilisus

Kroonilise toksilisuse uuringus surmati 103 päeva pärast iptakopaani manustamise lõpetamist üks isane koer, kes kasutas suurimat annust (ligi 20-kordne kliiniline ekspositsioon) pöördumatu mitteregeneratiivse raske aneemia tõttu, mis oli seotud müelofibroosiga. Ravifaasis täheldati hematoloogilisi leide, mis viitasid põletikule ja düserütropoeesile. Täheldatud leidude tekkemehhanismi ei ole tuvastatud ja seost raviga ei saa välistada.

Mutageensus ja kartsinogeensus

In vivo ja *in vitro* saritestides ei olnud iptakopaan genotoksiline ega mutageenne.

Hiirtel ja rottidel suukaudselt manustatud iptakopaaniga tehtud uuringutes kartsinogeensuse potentsiaali ei tuvastatud. Iptakopaani suurimad uuritud annused hiirtel (1000 mg/kg ööpäevas) ja rottidel (750 mg/kg ööpäevas) olid AUC järgi vastavalt ligikaudu 4 ja 12 korda suuremad kui maksimaalne inimesele soovitatav annus.

Fototoksilisus

In vitro ja *in vivo* fototoksilisuse testide tulemused ei olnud ühesed. *In vivo* fototoksilisuse uuringus iptakopaaniga 100 kuni 1000 mg/kg annuses (võrdne 38-kordse inimese plasmakontsentratsiooni C_{max} maksimaalse inimesele soovitatava annusega) ilmnes mõnel katsealusel hiirel pärast kiiritamist mööduv minimaalne erüteem, kärnad ja kuivus ning kõrva keskmise kaalu kerge tõus, mis ei olnud annusest sõltuv.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli kest

Želatiin
Punane raudoksiid (E 172)
Titaandioksiid (E 171)
Kollane raudoksiid (E 172)

Trükivärv

Must raudoksiid (E 172)
Kontsentreeritud ammoniaagilahus (E 527)
Kaaliumhüdroksiid (E 525)
Propüleenglükool (E 1520)
Šellak (E 904)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

FABHALTA on saadaval PVC/PE/PVDC-blistrites, mis on suletud alumiiniumfooliumiga.

Pakendis on 28 või 56 kõvakapslit.
Mitmikpakendis on 168 (3 pakki, igaühes 56) kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1802/001-003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. mai 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: https://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Sloveenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne FABHALTA turustamise algust igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja (MLH) kokku leppima vastava riigi pädeva asutusega teavitusprogrammi sisus ja formaadis, kaasa arvatud teabeedastusvahendid, jaotusmeetodid ja teised programmile iseloomulikud osad.

Teavitusprogrammi eesmärk on anda tervishoiutöötajatele ja patsientidele/hooldajatele vajalikku teavet järgmiste oluliste ohutusega seotud teemade kohta:
- kapseldunud bakterite põhjustatud rasked infektsioonid;
- raske hemolüüs paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel pärast ravi lõpetamist iptakopaaniga.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus FABHALTAt turustatakse, jagatakse kõikidele tervishoiutöötajatele ja patsientidele/hooldajatele, kes oodatavalt hakkavad FABHALTAt välja kirjutama või kasutavad, teabematerjalide komplekt või tagatakse neile ligipääs:
- arsti teabematerjalile;
- patsiendi teabekomplektile.

Arsti teabematerjal peab sisaldama:
- ravimi omaduste kokkuvõtet;
- tervishoiutöötaja juhendit.

- **Tervishoiutöötaja juhend peab sisaldama järgmist põhiteavet:**
  - FABHALTA võib suurendada kapseldunud bakterite, sealhulgas *Neisseria meningitidis'*e, *Streptococcus pneumoniae* ja *Haemophilus influenzae* põhjustatud raskete infektsioonide riski.
  - Tuleb veenduda, et patsient oleks enne ravi alustamist vaktsineeritud *N. meningitidis'*e ja *S. pneumoniae* vastu ja/või saaks profülaktilist antibiootikumravi, kuni vaktsineerimisest on möödas 2 nädalat.
  - Patsiendile tuleb soovitada vaktsineerimist *H. influenzae* vastu (kui see vaktsiin on saadaval).
  - Tuleb veenduda, et FABHALTA väljastatakse alles pärast kirjalikku kinnitust, et patsient on vaktsineeritud *N. meningitidis'*e ja *S. pneumoniae* vastu vastavalt kehtivatele riiklikele vaktsineerimisjuhistele ja/või saab profülaktilist antibiootikumi.
  - Tuleb tagada, et ravimi väljakirjutajad või apteekrid saaksid iga-aastaseid meeldetuletusi kohustuslike kordusvaktsineerimiste kohta vastavalt kehtivatele riiklikele vaktsineerimisjuhistele (sh *N. meningitidis, S. pneumoniae* ja võimaluse korral *H. influenzae).*
  - Patsiente tuleb jälgida sepsise, meningiidi või kopsupõletiku nähtude ja sümptomite suhtes, näiteks palavik koos värisemise või külmavärinatega või ilma, peavalu ja palavik, palavik ja lööve, palavik koos rindkerevalu ja köhaga, palavik koos õhupuuduse/hingeldusega, palavik koos südame suurenenud löögisagedusega, peavalu koos iivelduse või oksendamisega, peavalu koos kaela- või seljajäikusega, segasus, valud kehas koos gripilaadsete sümptomitega, jahe ja niiske nahk, silmade valgustundlikkus. Bakteriaalse infektsiooni kahtluse korral tuleb viivitamata alustada antibiootikumravi.
  - Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel võib ravi katkestamisel FABHALTAga tõsise hemolüüsi risk suureneda, mistõttu on oluline nõustada annustamisskeemi järgimise osas, samuti jälgida hoolikalt hemolüüsi nähtude suhtes pärast ravi lõpetamist. Kui ravi FABHALTAga on vaja katkestada, tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi. Kui pärast FABHALTA manustamise lõpetamist tekib

hemolüüs, tuleb kaaluda ravi taasalustamist FABHALTAga. Võimalikud nähud ja sümptomid, mille suhtes tuleb tähelepanelik olla: laktaadi dehüdrogenaasi (LDH) sisalduse suurenemine koos hemoglobiini taseme või PNH klooni suuruse järsu vähenemisega, väsimus, hemoglobinuuria, kõhuvalu, düspnoe, düsfaagia, erektsioonihäired või olulised vaskulaarsed tüsistused, sealhulgas tromboos.
- Andmed müügiloa saamise järgse mittesekkuva ohutusuuringu kohta paroksüsmaalse hemoglobinuuriaga patsientidel ja kuidas patsienti sellesse registreerida, kui see on asjakohane.

Patsiendi teabekomplekt:
- pakendi infoleht;
- patsiendi/hooldaja juhend;
- patsiendi ohutuskaart.

- **Patsiendi/hooldaja juhend peab sisaldama järgmist põhiteavet:**
  - Ravi FABHALTAga võib suurendada raskete infektsioonide riski.
  - Arstid teavitavad teid, millised vaktsineerimised on vajalikud enne ravi ja/või kas on vaja profülaktilist antibiootikumravi.
  - Raske infektsiooni nähud ja sümptomid: palavik koos värisemise või külmavärinatega või ilma, peavalu ja palavik, palavik ja lööve, palavik koos rindkerevalu ja köhaga, palavik koos õhupuuduse/hingeldusega, palavik koos südame suurenenud löögisagedusega, peavalu koos iivelduse või oksendamisega, peavalu koos kaela- või seljajäikusega, segasus, valud kehas koos gripilaadsete sümptomitega, jahe ja niiske nahk, silmade valgustundlikkus.
  - Kui teil tekib mõni ülalnimetatud nähtudest ja sümptomitest, võtke ühendust oma arstiga ja pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda.
  - Kui teil on paroksüsmaalne öine hemoglobinuuria, võib ravi katkestamisel FABHALTAga punaliblede lagunemise (tõsise hemolüüsi) risk suureneda. Oluline on järgida ettenähtud raviskeemi. Võimalikud nähud ja sümptomid, mille suhtes tuleb tähelepanelik olla: väsimus, veri uriinis, kõhuvalu, õhupuudus, neelamisraskused, erektsioonihäired või olulised veresoontega seotud tüsistused, sealhulgas tromboos.
  - Enne FABHALTA võtmise lõpetamist pidage nõu oma arstiga.
  - Kui te unustate annuse võtta, võtke see niipea, kui meelde tuleb, isegi kui varsti on aeg võtta järgmine annus.
  - Te saate patsiendi ohutuskaardi ja peate seda kaasas kandma ning teatama igale teid ravivale tervishoiutöötajale, et teid ravitakse FABHALTAga.
  - Kui teil on mingeid kõrvaltoimeid, sealhulgas infektsioon või raske hemolüüs, on oluline neist kohe teatada.
  - Kui teil on paroksüsmaalne öine hemoglobinuuria, siis räägitakse teile, kuidas liituda müügiloa saamise järgse mittesekkuva ohutusuuringuga.

- **Patsiendi ohutuskaart**
  - Teade, et see patsient kasutab FABHALTAt.
  - Kapseldunud bakterite põhjustatud raske infektsiooni nähud ja sümptomid ning hoiatus, et bakteriaalse infektsiooni kahtluse korral tuleb viivitamata pöörduda arsti poole, et hakata saama antibiootikumravi.
  - Kontaktandmed, kuhu tervishoiutöötaja saab pöörduda lisateabe saamiseks.

- **Kontrollitava juurdepääsu süsteem**
  - Müügiloa hoidja peab kindlustama, et igas liikmesriigis, kus FABHALTAt turustatakse, oleks lisaks tavapärastele riski minimeerimise meetmetele olemas süsteem, mille eesmärk on tagada kontrollitud juurdepääs ravimile. Enne ravimi väljastamist peab olema täidetud järgmine nõue:
  - esitatud peab olema kirjalik kinnitus patsiendi *N. meningitidis'*e ja *S. pneumoniae* infektsioonide vastase vaktsineerimise ja/või profülaktilise antibiootikumi saamise kohta (vastavalt riiklikele suunistele).

- **Kohustuslike kordusvaktsineerimiste iga-aastane meeldetuletus**
  - Müügiloa hoidja saadab ravimi väljakirjutajatele / apteekritele, kes määravad/väljastavad FABHALTAt, iga-aastase meeldetuletuse, et ravimi väljakirjutaja / apteeker kontrolliks, kas FABHALTAga ravitav patsient vajab vastavalt kehtivatele riiklikele vaktsineerimisjuhistele revaktsineerimist (tõhustusannust) *N. meningitidis'*e ja *S. pneumoniae* põhjustatud infektsioonide vastu.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
28 KÕVAKAPSLIGA PAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FABHALTA 200 mg kõvakapslid
iptacopanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab iptakopaanvesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 200 mg iptakopaanile.

3. ABIAINETE LOETELU

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

28 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1802/001 28 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

FABHALTA 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

28 KÕVAKAPSLIGA PAKENDI VAHEKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FABHALTA 200 mg kõvakapslid
iptacopanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab iptakopaanvesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 200 mg iptakopaanile.

3. ABIAINETE LOETELU

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

14 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

‘Lisatakse QR-kood’
www.fabhalta.eu
Skaneerige kood

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1802/001 28 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

FABHALTA 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
56 KÕVAKAPSLIT SISALDAV VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FABHALTA 200 mg kõvakapslid
iptacopanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab iptakopaanvesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 200 mg iptakopaanile.

3. ABIAINETE LOETELU

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

56 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

‘Lisatakse QR-kood’
www.fabhalta.eu
Skaneerige kood

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1802/002 56 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

FABHALTA 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (*BLUE BOX*'IGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FABHALTA 200 mg kõvakapslid
iptacopanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab iptakopaanvesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 200 mg iptakopaanile.

3. ABIAINETE LOETELU

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

Mitmikpakend: 168 (3 × 56) kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

FABHALTA 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI SISEKARP (ILMA *BLUE BOX*'ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FABHALTA 200 mg kõvakapslid
iptacopanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab iptakopaanvesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 200 mg iptakopaanile.

3. ABIAINETE LOETELU

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

56 kapslit
Mitmikpakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

'Lisatakse QR-kood'
www.fabhalta.eu
Skaneerige kood

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

FABHALTA 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

FABHALTA 200 mg kapslid
iptacopanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmasp.
Teisip.
Kolmap.
Neljap.
Reede
Laup.
Pühap.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

FABHALTA 200 mg kõvakapslid
iptakopaan (*iptacopanum*)

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on FABHALTA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne FABHALTA võtmist
3. Kuidas FABHALTAt võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas FABHALTAt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on FABHALTA ja milleks seda kasutatakse

FABHALTA sisaldab toimeainet iptakopaani, mis kuulub komplemendi inhibiitoriteks nimetatavate ravimite rühma.

FABHALTAt kasutatakse:
- täiskasvanutel ainsa ravimina paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria raviks, mille puhul immuunsüsteem (organismi loomulik kaitsesüsteem) ründab ja kahjustab punaseid vereliblesid. FABHALTAt kasutatakse täiskasvanutel, kellel on punaste vereliblede lagunemisest tingitud aneemia (kehvveresus);
- täiskasvanutel komplement-3 glomerulopaatia raviks
  - koos reniin-angiotensiin-süsteemi inhibiitoriga (RAS-inhibiitoriga) või
  - ainsa ravimina, kui RAS-inhibiitor ei oma toimet või seda ei saa kasutada.

FABHALTA toimeaine iptakopaani sihtmärk on faktor B nimeline valk, mis osaleb organismi immuunsüsteemi osas, mida nimetatakse komplemendisüsteemiks.

Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel on komplemendisüsteem üliaktiivne ja põhjustab punaliblede (erütrotsüütide) lagunemist ja hävinemist, mis võib põhjustada aneemiat, väsimust, raskust erinevate tegevustega toimetulemisel, valu, kõhuvalu, tumedat uriini, õhupuudust, neelamisraskusi, impotentsust ja verehüübeid (trombe). Iptakopaan kinnitub faktor B valgule ja blokeerib selle, peatades komplemendisüsteemi rünnaku punaliblede vastu. On tõestatud, et see ravim suurendab punaliblede arvu ja võib seega aneemia sümptomeid vähendada.

Komplement-3 glomerulopaatiaga patsientidel on komplemendisüsteem üliaktiivne ja põhjustab C3 ladestumist neerupäsmakestesse (teatud neeru osad), tekitades põletikku ja fibroosi (kudede armistumine ja tihenemine). Selle tulemusel on komplement-3 glomerulopaatiaga patsientide uriin valgurohke (proteinuuria) ning nende neerufunktsioon halveneb progressiivselt aja jooksul. Iptakopaan kinnitub faktor B valgule ja vähendab C3 ladestumist neerudes. On tõestatud, et see ravim vähendab valgu sisaldust uriinis ja pidurdab neerufunktsiooni halvenemist.

2. Mida on vaja teada enne FABHALTA võtmist

FABHALTAt ei tohi võtta
- kui olete iptakopaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teid ei ole vaktsineeritud *Neisseria meningitidis*'e ja *Streptococcus pneumoniae* vastu, välja arvatud juhul, kui teie arst otsustab, et on vaja kiiret ravi FABHALTAga;
- kui teil on enne FABHALTAga ravi alustamist infektsioon, mille on põhjustanud teatud tüüpi bakterid, mida nimetatakse kapseldunud bakteriteks, sealhulgas *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* või *Haemophilus influenzae* tüüp B.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Kapseldunud bakterite põhjustatud raske infektsioon
FABHALTA võib suurendada kapseldunud bakterite, sealhulgas *Neisseria meningitidis* (bakterid, mis põhjustavad meningokoki-nakkust, sealhulgas tõsist ajukelmete ja vere infektsiooni) ja *Streptococcus pneumoniae* (bakterid, mis põhjustavad pneumokoki-nakkust, sealhulgas kopsu-, kõrva- ja vereinfektsiooni) põhjustatud infektsiooni riski.

Enne FABHALTAga ravi alustamist rääkige oma arstiga, et olla kindel, et teid vaktsineeritakse *Neisseria meningitidis*'e ja *Streptococcus pneumoniae* vastu. Teid võidakse vaktsineerida ka *Haemophilus influenzae* tüüp B vastu, kui see vaktsiin on teie riigis saadaval. Isegi kui olete neid vaktsiine varem saanud, võib olla vaja teid uuesti vaktsineerida enne ravi alustamist FABHALTAga.

Need vaktsiinid tuleb manustada vähemalt 2 nädalat enne, kui alustatakse ravi FABHALTAga. Kui see ei ole võimalik, vaktsineeritakse teid niipea kui võimalik pärast ravi alustamist FABHALTAga ja infektsiooni riski vähendamiseks määrab arst teile antibiootikumid, mida teil tuleb kasutada, kuni vaktsineerimisest on möödas 2 nädalat.

Te peate teadma, et vaktsineerimine vähendab raskete infektsioonide riski, kuid ei pruugi ära hoida kõiki raskeid infektsioone. Arst peab teid infektsiooni sümptomite suhtes tähelepanelikult jälgima.

Rääkige kohe arstile, kui märkate ravi ajal FABHALTAga ükskõik millist järgmistest raske infektsiooni sümptomitest:
- palavik koos värisemise või külmavärinatega või ilma;
- peavalu ja palavik;
- palavik ja lööve;
- palavik koos rindkerevalu ja köhaga;
- palavik koos õhupuudusega/hingeldusega;
- palavik koos südame suurenenud löögisagedusega;
- peavalu koos iivelduse või oksendamisega;
- peavalu koos kaela või selja jäikusega;
- segasus;
- valu kehas koos gripilaadsete sümptomitega;
- jahe ja niiske nahk;
- silmade tundlikkus valguse suhtes.

Lapsed ja noorukid
Ärge andke FABHALTAt alla 18-aastastele lastele või noorukitele. Andmed FABHALTA ohutuse ja efektiivsuse kohta selles vanuserühmas puuduvad.

Muud ravimid ja FABHALTA
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, sealhulgas retseptita ostetud ravimeid.

Kindlasti rääkige oma arstile või apteekrile, kui te kasutate teatud ravimeid, sest need võivad vähendada FABHALTA tõhusust:
- teatud ravimid, mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks, nagu rifampitsiin.

Kindlasti rääkige oma arstile või apteekrile, kui te kasutate järgmisi ravimeid, sest FABHALTA võib vähendada nende ravimite tõhusust:
- teatud ravimid, mida kasutatakse epilepsia raviks, nagu karbamasepiin;
- teatud ravimid, mida kasutatakse elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks peale elundi siirdamist, nagu tsüklosporiin, siroliimus, takroliimus;
- teatud ravimid, mida kasutatakse migreeni raviks, nagu ergotamiin;
- teatud ravimid, mida kasutatakse kroonilise valu korral, nagu fentanüül;
- teatud ravimid, mida kasutatakse tahtmatute liigutuste või helide korral, nagu pimosiid;
- teatud ravimid, mida kasutatakse ebaregulaarse südamerütmi raviks, nagu kinidiin;
- teatud ravimid, mida kasutatakse 2. tüüpi diabeedi raviks, nagu repagliniid;
- teatud ravimid, mida kasutatakse C-hepatiidi raviks, nagu dasabuviir;
- teatud ravimid, mida kasutatakse kasvajate raviks, nagu paklitakseel.

Rasedus ja imetamine
Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Samuti peate kindlasti oma arstile ütlema, kui jääte rasedaks ravi ajal FABHALTAga. Arst arutab teiega, millised on võimalikud riskid, kui FABHALTAt võtta raseduse või imetamise ajal.

Teie arst otsustab alles peale hoolikat kasu/riski hindamist, kas peaksite FABHALTAt raseduse ajal võtma.

Ei ole teada kas iptakopaan, FABHALTA toimeaine, imendub rinnapiima ja avaldab toimet toidetavale vastsündinule/imikule.

Teie arst otsustab, kas peate lõpetama rinnaga toitmise või lõpetama ravi FABHALTAga, võttes arvesse rinnaga toitmisest saadavat kasu teie lapsele ja ravist saadavat kasu teile endale.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
See ravim ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

3. Kuidas FABHALTAt võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ärge ületage teile määratud annust.

Soovitatav annus on 200 mg (üks kapsel) kaks korda ööpäevas suu kaudu (üks annus hommikul ja teine õhtul). Neelake FABHALTA kapsel alla koos klaasitäie veega.

FABHALTA võtmine iga päev samal kellaajal aitab teil meeles pidada, millal ravimit võtta.

On oluline, et te võtaksite FABHALTAt nii, nagu teie arst on teile määranud. Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel on oluline järgida annustamisskeemi, et vähendada punaliblede lagunemise riski paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria tõttu.

FABHALTA koos toiduga
FABHALTAt võib võtta koos toiduga või ilma.

Üleminek teistelt paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ravimitelt FABHALTAle
Kui lähete üle mõnelt teiselt paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ravimilt, küsige oma arstilt, millal peate hakkama FABHALTAt võtma.

Kui kaua tuleb FABHALTAt võtta
Paroksüsmaalne öine hemoglobinuuria on eluaegne haigus ning eeldatavasti peate FABHALTAt kasutama pikka aega. Teie arst kontrollib regulaarselt teie seisundit, et hinnata, kas ravil on soovitud toime.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kui kaua teil tuleb FABHALTAt võtta, rääkige oma arstiga.

Kui te võtate FABHALTAt rohkem, kui ette nähtud
Kui olete kogemata võtnud liiga palju kapsleid või kui keegi võtab kogemata teie ravimit, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Kui te unustate FABHALTAt võtta
Kui teil jääb üks või mitu annust vahele, võtke üks FABHALTA annus kohe, kui see teile meenub (ka siis, kui see on vähe aega enne järgmist ettenähtud annust), seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal. Kui teil on paroksüsmaalne öine hemoglobinuuria ning unustate võtta mitu annust järjest, võtke ühendust oma arstiga, kes võib otsustada teid jälgida punaste vereliblede lagunemise nähtude suhtes (vt lõik „Kui te lõpetate FABHALTA võtmise“ allpool).

Kui te lõpetate FABHALTA võtmise
FABHALTAga ravimise lõpetamine võib teie seisundit halvendada. Ärge lõpetage FABHALTA võtmist ilma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on paroksüsmaalne öine hemoglobinuuria ning arst otsustab teie ravi selle ravimiga lõpetada, jälgitakse teid hoolikalt vähemalt 2 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist punaliblede lagunemise nähtude suhtes. Arst võib teile määrata teistsuguse paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ravimi või alustada teil uuesti ravi FABHALTAga.

Sümptomid või probleemid, mis võivad tekkida punaliblede lagunemise tõttu, on muu hulgas järgmised:
- vere madal hemoglobiinisisaldus (vereanalüüside põhjal);
- väsimus;
- veri uriinis;
- kõhuvalu;
- õhupuudus;
- neelamisraskused;
- erektsioonihäire (impotentsus);
- verehüübed (tromboos).

Kui teil pärast ravi lõpetamist ilmneb ükskõik milline neist sümptomitest, pöörduge kohe arsti poole.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

<u>Tõsised kõrvaltoimed</u>

Kõige tõsisem kõrvaltoime on raske infektsioon. Kui teil tekib ükskõik milline raske infektsiooni sümptom, mis on loetletud selle infolehe lõigus 2 „Kapseldunud bakterite põhjustatud raske infektsioon“, teatage sellest viivitamata oma arstile.

Kõrvaltoimed paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria puhul

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)
- nohu ja kurgupõletik (ülemiste hingamisteede infektsioon);
- peavalu;
- kõhulahtisus.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)
- püsiv köha või hingamisteede ärritus (bronhiit);
- madal vereliistakute ehk trombotsüütide (mis aitavad kaasa vere hüübimisele) tase veres (trombotsütopeenia), mis võib põhjustada kergemini tekkivat verejooksu või verevalumeid;
- pearinglus;
- kõhuvalu;
- iiveldus;
- liigesevalu (artralgia);
- kuseteede infektsioon.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st)
- kopsuinfektsioon, mis võib põhjustada rindkerevalu, köha ja palavikku;
- sügelev lööve (urtikaaria).

Kõrvaltoimed komplement-3 glomerulopaatia puhul

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)
- nohu ja kurgupõletik (ülemiste hingamisteede infektsioon).

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)
- pneumokokk-infektsioon, sealhulgas kopsupõletik (pneumoonia) ja veremürgistus (sepsis).

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas FABHALTAt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida FABHALTA sisaldab
- Toimeaine on iptakopaan.
- Teised koostisosad on:
  - kapsli kest: želatiin, punane raudoksiid (E 172), titaandioksiid (E 171), kollane raudoksiid (E 172)
  - trükivärv: must raudoksiid (E 172), kontsentreeritud ammoniaagilahus (E 527), kaaliumhüdroksiid (E 525), propüleenglükool (E 1520), šellak (E 904)

Kuidas FABHALTA välja näeb ja pakendi sisu
Kahvatukollased läbipaistmatud kõvakapslid, mille korpusel on märgistus „LNP200“ ja kaanel „NVR“ ning mis sisaldavad valget või peaaegu valget kuni kahvatu-lillakasroosat pulbrit. Kapsli suurus on ligikaudu 21...22 mm.

FABHALTA on saadaval PVC/PE/PVDC-blistrites, mis on suletud alumiiniumfooliumiga.

FABHALTA on müügil
- pakendites, milles on 28 või 56 kõvakapslit, ja
- mitmikpakendites, mis sisaldavad 3 karpi, igaühes 56 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Iirimaa

Tootja
Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Sloveenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: https://www.ema.europa.eu.