

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

FABHALTA 200 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kapsulėje yra iptakopano hidrochlorido monohidrato, atitinkančio 200 mg iptakopano (*iptacopanum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė)

0 dydžio, šviesiai geltonos spalvos, nepermatoma kietoji kapsulė (21,2-22,2 mm ilgio), ant kurios korpuso užrašyta „LNP200“, o ant dangtelio – „NVR“, kurioje yra nuo baltos ar beveik baltos iki šviesiai rausvos spalvos miltelių.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Paroksizminė naktinė hemoglobinurija

FABHALTA monoterapija skirta gydyti paroksizmine naktine hemoglobinurija (PNH) sergančius suaugusius pacientus, kuriems pasireiškia hemolizinė anemija.

Komplemento 3 glomerulopatija

FABHALTA skirtas komplemento 3 glomerulopatija (C3G) sergančių suaugusių pacientų, skiriant derinyje su renino-angiotenzino sistemos (RAS) inhibitoriumi, arba pacientų, kurie netoleruoja RAS inhibitoriaus ar kuriems RAS inhibitoriaus skirti draudžiama, gydymui (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama per burną vartojama dozė yra po 200 mg du kartus per parą.

Sveikatos priežiūros specialistai turi nurodyti pacientams apie tai, kaip svarbu laikytis dozavimo schemos. PNH sergantiems pacientams dozavimo schemos laikymasis svarbus siekiant sumažinti hemolizės pasireiškimo riziką (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu pacientas praleidžia vienos ar kelių dozių vartojimą, jam reikia nurodyti, kad kaip galima greičiau suvartotų vieną dozę (net ir tuomet, jei jau beveik laikas vartoti kitą įprastinę dozę), o tuomet tęsti vaistinio preparato vartojimą įprastine dozavimo schema. PNH sergančių pacientų, kurie praleidžia kelių dozių vartojimą paciliui, būklę reikia stebėti dėl galimų hemolizės požymių ir simptomų pasireiškimo.

PNH yra tokia liga, kuriai reikia ilgalaikio gydymo. Šio vaistinio preparato vartojimo nutraukti nerekomenduojama, išskyrus atvejus, kai kliniškai reikalinga (žr. 4.4 skyrių).

PNH sergantiems pacientams, kurie pradeda vartoti iptakopano vietoje anti-C5 (ekulizumabo, ravulizumabo) ar kitų PNH gydyti skirtų vaistinių preparatų

Siekiant sumažinti galimą hemolizės pasireiškimo riziką dėl staigaus gydymo nutraukimo:

- pacientams, kurie nutraukia ekulizumabo vartojimą, iptakopano reikia pradėti skirti ne vėliau kaip praėjus 1 savaitei nuo paskutiniosios ekulizumabo dozės vartojimo;
- pacientams, kurie nutraukia ravulizumabo vartojimą, iptakopano reikia pradėti skirti ne vėliau kaip praėjus 6 savaitėms nuo paskutiniosios ravulizumabo dozės vartojimo.

Gydymo keitimas vietoje komplemento inhibitorių, kitokių nei ekulizumabas ir ravulizumabas, neiširtas.

Pacientai, sergantys C3G po inksto transplantacijos (atsinaujinusi C3G)

Atsinaujinusios C3G diagnozė turi būti vertinama remiantis histologiniu C3 nusėdimu persodinto inksto glomeruluose. C3 nusėdimas gali būti aptiktas atlikus įprastinę biopsiją po transplantacijos; kitu atveju, biopsija turi būti atliekama, kai klinikiniai požymiai rodo atsinaujinusią C3G. Kaip buvo atlikta X2202 tyrime (žr. 5.1 skyrių), gydymą iptakopanu galima pradėti prieš pasireiškiant klinikiniams požymiams, tokiems kaip apskaičiuotojo glomerulų filtracijos greičio (aGFG) sumažėjimas arba šlapimo baltymo bei kreatinino santykio šlapime (BKSS) padidėjimas. Pacientams, kuriems iptakopano vartojimo metu po transplantacijos atsinaujino C3G, klinikinių tyrimų patirties yra nedaug (žr. 5.1 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyviems asmenims

65 metų ir vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas (aGFG tarp 60 ml/min. ir < 90 ml/min.) arba vidutinio sunkumo (aGFG tarp 30 ml/min. ir < 60 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Šiuo metu neturima duomenų apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba kuriems atliekama dializė, todėl šiems pacientams dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Iptakopano nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas. Pacientams, kuriems yra lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh*) arba vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Iptakopano saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Šio vaistinio preparato galima vartoti valgio metu ir nevalgius (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Pacientai, kurie nėra šiuo metu paskiepyti nuo *Neisseria meningitidis* ir *Streptococcus pneumoniae*, nebent jiems gydymo atidėjimo rizika viršija galimą šių inkapsuliuotų bakterijų sukeltos infekcijos pasireiškimo riziką (žr. 4.4 skyrių).

- Pacientai, pradėdant gydymą sergantys neišgydyta inkapsuliuotų bakterijų, įskaitant *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* arba B tipo *Haemophilus influenzae*, sukelta infekcija.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Inkapsuliuotų bakterijų sukeltos sunkios infekcijos

Komplemento inhibitorių, tokių kaip iptakopanas, vartojimas pacientams gali didinti sunkių, gyvybei pavojingų ar mirtį lemiančių inkapsuliuotų bakterijų sukeltamų infekcijų pasireiškimo riziką. Siekiant sumažinti infekcijų pasireiškimo riziką, visus pacientus privaloma paskiepyti nuo inkapsuliuotų bakterijų, įskaitant *Neisseria meningitidis* ir *Streptococcus pneumoniae*. Pacientus rekomenduojama paskiepyti nuo B tipo *Haemophilus influenzae*, jei ši vakcina prieinama. Sveikatos priežiūros specialistai turi vadovautis vietinėmis skiepavimo rekomendacijomis.

Pacientus reikia paskiepyti likus bent 2 savaitėms iki pirmosios iptakopano dozės vartojimo pradžios. Jeigu gydymą būtina pradėti iki vakcinacijos, pacientus reikia paskiepyti kaip galima greičiau ir 2 savaites po vakcinos vartojimo skirti profilaktinį gydymą antibiotikais.

Prireikus pacientus galima pakartotinai paskiepyti, atsižvelgiant į vietines skiepavimo rekomendacijas.

Vakcinacija sumažina, tačiau nepanaikina sunkios infekcijos pasireiškimo rizikos. Neatpažinta ir anksti nepradėta gydyti sunki infekcija gali greitai lemti pavojų gyvybei ar mirtį. Pacientus reikia informuoti apie galimus ankstyvuosius sunkios infekcijos pasireiškimo požymius ir simptomus bei jų būklę stebėti dėl šių požymių ir simptomų pasireiškimo. Įtarus infekcijos pasireišimą, pacientus reikia nedelsiant ištirti ir atitinkamai gydyti. Sunkios infekcijos gydymo metu iptakopano vartojimą galima svarstyti tik atidžiai įvertintus galimą riziką ir naudą (žr. 4.8 skyrių).

PNH laboratorinis stebėjimas

PNH sergančius pacientus, kuriems skiriamas iptakopanas, reikia reguliariai stebėti dėl hemolizės požymių ir simptomų pasireiškimo, įskaitant laktatdehidrogenazės (LDH) aktyvumo nustatymo tyrimų atlikimą.

PNH pasireiškimo stebėjimas po gydymo nutraukimo

Jeigu gydymą būtina nutraukti, bent 2 savaites nuo paskutiniosios dozės vartojimo PNH sergančių pacientų būklę reikia atidžiai stebėti dėl galimų hemolizės požymių ir simptomų pasireiškimo. Šie požymiai ir simptomai gali būti tokie (tačiau neapsiribojant tik šiais išvardytais): padidėjęs LDH aktyvumas kartu su greitu hemoglobino koncentracijos arba PNH klonų dydžio sumažėjimu, nuovargis, hemoglobinurija, pilvo skausmas, dusulys, disfagija, erekcijos sutrikimas arba didieji nepageidaujami kraujagyslių reiškiniai (DNKR), įskaitant venų ar arterijų trombozę. Jeigu būtina nutraukti gydymą, reikia apsvarstyti alternatyvaus gydymo skyrimo galimybę.

Jeigu po iptakopano vartojimo nutraukimo pasireiškia hemolizė, reikia apsvarstyti gydymo atnaujinimo galimybę.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Iptakopano vartojimas kartu su stipriais CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP ir OATP1B1/3 induktoriais klinikinių tyrimų metu neištirtas; todėl jų vartoti kartu nerekomenduojama, kadangi gali sumažėti iptakopano veiksmingumas (žr. 4.5 skyrių). Jeigu negalima paskirti alternatyvaus kartu vartojamo vaistinio preparato, PNH sergančių pacientų būklę reikia stebėti dėl galimų hemolizės požymių ir simptomų pasireiškimo.

C3G sergančių pacientų gydymas

Pacientams, sergantiems C3G ir gydomiems imunosupresiniais vaistiniais preparatais, iptakopanas gali šiek tiek sumažinti proteinuriją, o tai greičiausiai susiję su tuo, kad šie pacientai yra atsparesni gydymui.

Iptakopano vartojimo pacientams su C3G pasireiškimu nuosavame inkste ir mažesne, nei 1 g/g proteinurija gydymo pradžioje, patirties nėra.

Mokomoji medžiaga

Būtina užtikrinti, kad visi gydytojai, kurie ketina skirti gydymą FABHALTA, yra gavę ir susipažinę su gydytojams skirta mokomąja medžiaga. Gydytojai privalo pacientams paaiškinti ir su jais aptarti gydymo FABHALTA naudą bei riziką ir jiems pateikti Paciento informacinę pakuotę. Pacientams reikia nurodyti, kad nedelsdami kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu jiems po gydymo nutraukimo pasireikštų bet kokių sunkios infekcijos arba sunkios hemolizės (PNH sergantiems pacientams) požymių ir simptomų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis iptakopanu

Stiprūs CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP ir OATP1B1/3 induktoriai

Nors iptakopano vartojimas kartu su stipriais CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP ir OATP1B1/3 induktoriais, tokiais kaip rifampicinas, klinikinių tyrimų metu neištirtas, jų vartoti kartu su iptakopanu nerekomenduojama, kadangi gali sumažėti iptakopano veiksmingumas (žr. 4.4 skyrių).

Iptakopano poveikis kitiems vaistiniams preparatams

CYP3A4 substratai

In vitro atliktų tyrimų duomenys parodė, kad iptakopanas yra CYP3A4 induktorius ir gali sumažinti jautrių CYP3A4 substratų ekspoziciją. Iptakopano vartojimas kartu su jautriais CYP3A4 substratais klinikinių tyrimų metu neištirtas. Reikia laikytis atsargumo priemonių tais atvejais, jeigu iptakopano prireikia skirti kartu su jautriais CYP3A4 substratais, ypačingai tais, kuriems būdingas siauras terapinio poveikio indeksas (pvz., karbamazepinu, ciklosporinu, ergotaminu, fentaniliu, pimozidu, chinidinu, sirolimuzu, takrolimuzu).

CYP2C8 substratai

In vitro atliktų tyrimų duomenys parodė, kad iptakopanas yra nuo poveikio laiko priklausomas CYP2C8 inhibitorius ir gali padidinti jautrių CYP2C8 substratų, tokių kaip repaglinidas, dasabuviras ar paklitakselis, ekspoziciją. Iptakopano vartojimas kartu su jautriais CYP2C8 substratais klinikinių tyrimų metu neištirtas. Reikia laikytis atsargumo priemonių tais atvejais, jeigu iptakopano prireikia skirti kartu su jautriais CYP2C8 substratais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie iptakopano vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė, kai ekspozicija buvo nuo 2 iki 8 kartų didesnė už ekspoziciją, susidarančią vartojant didžiausią žmonėms rekomenduojamą dozę (DŽRD) (žr. 5.3 skyrių).

PNH pasireiškimas nėštumo metu susijęs su nepageidaujamomis išeitimis sergančioms moterims, įskaitant citopenijų pablogėjimą, trombozinius reiškinius, infekcijas, kraujavimą, persileidimus ir padidėjusį moterų mirtingumą, o taip pat su nepageidaujamomis išeitimis vaisiui, įskaitant vaisiaus žūtį ir prieššlaikinį gimimą.

C3G pasireiškimas nėštumo metu gali būti susijęs su nepageidaujamomis išeitimis sergančioms moterims, ypačiai su preeklampsijos pasireiškimu ir persileidimu, o taip pat su nepageidaujamomis išeitimis vaisiui, įskaitant neišnešiotumą ir mažą gimimo svorį.

Prireikus ištakopano vartojimas nėštumo metu arba pastoti planuojančioms moterims gali būti svarstomas tik atidžiai įvertinus galimą riziką ir naudą.

Žindymas

Nežinoma, ar ištakopano išsiskiria į gydomų moterų pieną. Neturima duomenų apie galimą ištakopano poveikį žindomiems naujagimiams ar kūdikiams ir pieno gaminimui.

Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti arba susilaikyti nuo gydymo FABHALTA.

Vaisingumas

Neturima duomenų apie galimą ištakopano poveikį žmonių vaisingumui. Turimi ikiklinikiniai duomenys nerodo, kad gydymas ištakopanu galėtų turėti įtakos vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

FABHALTA gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai PNH sergantiems suaugusiems pacientams nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija (18,9 %), galvos skausmas (18,3 %) ir viduriavimas (11,0 %). Dažniausiai nustatyta sunki nepageidaujama reakcija yra šlapimo takų infekcija (1,2 %).

Dažniausiai C3G sergantiems suaugusiems pacientams nustatyta nepageidaujama reakcija buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija (12,9 %). Dažniausia nustatyta sunki nepageidaujama reakcija buvo pneumokokinė infekcija (1 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos ištakopano klinikinių tyrimų metu su PNH arba C3G sergančiais pacientais. Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases (OSK) ir pasireiškimo dažnį, naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$) arba labai retas ($< 1/10\,000$).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė Nepageidaujama reakcija	Dažnio kategorija	
	PNH	C3G
Infekcijos ir infestacijos		
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija ¹	Labai dažnas	Labai dažnas
Šlapimo takų infekcija ²	Dažnas	
Bronchitas ³	Dažnas	
Pneumokokinė infekcija ⁴		Dažnas
Bakterinė pneumonija	Nedažnas	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Sumažėjęs trombocitų skaičius	Dažnas	
Nervų sistemos sutrikimai		
Galvos skausmas ⁵	Labai dažnas	
Svaigulys	Dažnas	
Virškinimo trakto sutrikimai		
Viduriavimas	Labai dažnas	
Pilvo skausmas ⁶	Dažnas	
Pykinimas	Dažnas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Dilgėlinė	Nedažnas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
Artralgija	Dažnas	
¹ Viršutinių kvėpavimo takų infekcija apima šiuos pirmaeilius terminus: gripą, nazofaringitą, faringitą, rinitą, sinusitą, viršutinių kvėpavimo takų infekciją ir virusinę viršutinių kvėpavimo takų infekciją. ² Šlapimo takų infekcija apima šiuos pirmaeilius terminus: šlapimo takų infekciją ir ešerichijų sukeltą cistitą. ³ Bronchitas apima šiuos pirmaeilius terminus: bronchitą, hemofilo sukeltą bronchitą ir bakterinį bronchitą. ⁴ Pneumokokinė infekcija apima šiuos pirmaeilius terminus: pneumokokinę pneumoniją ir pneumokokinį sepsį. ⁵ Galvos skausmas apima šiuos pirmaeilius terminus: galvos skausmą ir galvos diskomforto pojūtį. ⁶ Pilvo skausmas apima šiuos pirmaeilius terminus: pilvo skausmą, viršutinės pilvo dalies skausmą, pilvo jautrumą ir diskomforto pojūtį pilve.		

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

PNH klinikinių tyrimų metu 1 iš 164 (0,6 %) PNH sirgusių pacientų iptakopano vartojimo metu buvo nustatyta sunki bakterinė pneumonija; šis pacientas anksčiau buvo paskiepytas nuo *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* bei B tipo *Haemophilus influenzae* ir jis pasveiko paskyrus gydymą antibiotikais (tuo tarpu gydymas iptakopanu buvo tęsiamas).

Baigtų C3G klinikinių tyrimų duomenimis, 1 pacientui, kuris sirgo C3G, iptakopano vartojimo metu buvo nustatyta sunki pneumokokinė infekcija su pneumonija ir sepsiu; šis pacientas anksčiau buvo paskiepytas nuo *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* bei B tipo *Haemophilus influenzae* ir jis pasveiko paskyrus gydymą antibiotikais. Gydymas iptakopanu jam buvo laikinai nutrauktas ir vėliau pasveikus vėl atnaujintas.

Sumažėjęs trombocitų skaičius PNH sergantiems pacientams

Sumažėjusio trombocitų skaičiaus reiškinių nustatyta 12 iš 164 (7 %) PNH sirgusių pacientų. Iš jų 5 pacientams pasireiškė lengvų reiškinių, 5 pacientams pasireiškė vidutinio sunkumo reiškinių, o 2 pacientams pasireiškė sunkių reiškinių. Pacientams, kuriems pasireiškė sunkių reiškinių, kartu buvo nustatyta antikūnų prieš trombocitus arba idiopatinė kaulų čiulpų aplazija su anksčiau stebėta trombocitopenija. 7 iš 12 pacientų reiškiniai prasidėjo per pirmuosius 2 mėnesius nuo gydymo iptakopanu pradžios, o 5 iš 12 pacientų – po ilgesnės ekspozicijos (111-951 diena). Duomenų analizės dieną 7 pacientai (58 %) buvo pasveikę arba jiems reiškiniai lengvėjo, o gydymas iptakopanu visą laiką buvo tęsiamas visiems pacientams.

Padidėję cholesterolio kiekis ir kraujospūdis PNH sergantiems pacientams

PNH klinikinių tyrimų metu pacientams skiriant po 200 mg du kartus per parą iptakopano dozę, po 6 mėnesių buvo nustatytas maždaug 0,7 mmol/l padidėjęs bendrojo cholesterolio ir MTL-cholesterolio kiekis, lyginant su pradinėmis reikšmėmis. Vidutinės jų reikšmės išliko normos ribose. Buvo nustatyta kraujospūdis, ypač diastolinio kraujospūdis (DKS), padidėjimo atvejų (vidutinis padidėjimas 4,7 mmHg po 6 mėnesių). Vidutinės DKS reikšmės neviršijo 80 mmHg. PNH sirgusiems pacientams bendrojo cholesterolio, MTL-cholesterolio ir DKS padidėjimo reiškiniai koreliavo su padidėjusia hemoglobino koncentracija (anemijos pagerėjimu) (žr. 5.1 skyrių).

C3G klinikinio tyrimo metu pacientams skiriant po 200 mg du kartus per parą iptakopano dozę, nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų bendrojo cholesterolio, MTL-cholesterolio kiekių ar kraujospūdis skirtumų, lyginant su vartojusiais placebo.

Sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis PNH sergantiems pacientams

PNH klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems po 200 mg iptakopano doze du kartus per parą, 6-ąjį mėnesį pastebėtas širdies susitraukimų dažnio sumažėjimas vidutiniškai maždaug 5 kartais per minutę (vidutinis dažnis buvo 68 kartai per minutę).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu keli pacientai vartojo iki 800 mg iptakopano paros dozes ir jos buvo gerai toleruojamos. Sveikiems savanoriams skirta didžiausia vienkartinė dozė buvo 1 200 mg ir ji buvo gerai toleruojama.

Įtarus perdozavimą reikia paskirti bendrąsias palaikomąsias priemones ir simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, komplemento inhibitoriai, ATC kodas – L04AJ08

Veikimo mechanizmas

Iptakopanas yra proksimalinės komplemento grandies inhibitorius, kuris veikia Faktorių B (FB) ir selektyviai slopina alternatyvųjų signalų perdavimo kelią. Sergant PNH, FB slopinimas komplemento kaskados alternatyviajame kelyje apsaugo nuo C3 konvertazės aktyvinimo ir vėlesnio C5 konvertazės susidarymo, tokiu būdu kontroliuojant tiek C3 reguliuojamą ekstravaskulinę hemolizę (EVH) ir terminalinio komplemento reguliuojamą intravaskulinę hemolizę (IVH).

Sergant C3G, per didelis komplemento kaskados alternatyviojo kelio aktyvumas lemia C3 sankaupų glomeruluose susidarymą, o tai sukelia uždegimą, glomerulų pažaidą ir inkstų fibrozę. Iptakopanas selektyviai blokuoja per didelį alternatyviojo kelio aktyvumą, slopindamas su alternatyviuoju keliu susijusios C3 konvertazės aktyvumą, dėl to mažėja C3 skaidymas ir sumažėja C3 sankaupų inkstuose.

Farmakodinaminis poveikis

Alternatyviojo komplemento kelio slopinimo, išmatuoto naudojant *ex vivo* alternatyvų metodą, Bb (Faktoriaus B fragmento) kiekius ir C5b-9 kiekius plazmoje, pradžia buvo ≤ 2 valandos po vienkartinės iptakopano dozės vartojimo sveikiems savanoriams.

Panašus iptakopano poveikis nustatytas PNH sirgusiems pacientams, kurie anksčiau vartojo anti-C5 vaistinių preparatų, ir tiems, kuriems anksčiau nebuvo skirtas joks gydymas.

PNH sirgusiems pacientams, kuriems anksčiau nebuvo skirtas joks gydymas, paskyrus po 200 mg du kartus per parą iptakopano dozę, po 12 savaičių vartojimo LDH aktyvumas sumažėjo $> 60\%$, lyginant su pradinėmis reikšmėmis, ir šis poveikis išliko iki pat tyrimo pabaigos.

C3G sergantiems pacientams paskyrus gydymą iptakopanu, po 14 dienų nustatytas vidutinis C3 kiekis serume padidėjo 249 %, lyginant su pradinėmis reikšmėmis, o tai atspindi pataloginio C3 skaidymo slopinimą. Plazmoje tirpių C5b-9 ir šlapime tirpių C5b-9 kiekiai nuo pradinių reikšmių sumažėjo atitinkamai 71,8 % ir 92,1 %, kai pirmą kartą buvo išmatuoti praėjus 30 dienų nuo gydymo po 200 mg du kartus per parą iptakopano dozėmis pradžios. Šis poveikis išliko visu 12 mėnesių trukmės stebėjimo laikotarpiu. Taip pat po 6 mėnesių buvo nustatytas C3 sancaupų glomeruluose sumažėjimas, remiantis C3 sancaupų įverčio pokyčiu.

Širdies elektrofiziologija

Su sveikais savanoriais atlikto poveikio QTc intervalui klinikinio tyrimo duomenimis, vienkartinės supratėrinės iptakopano dozės iki 1 200 mg (kurios lėmė daugiau 4 kartus didesnę ekspoziciją nei susidaranti vartojant po 200 mg du kartus per parą dozę) nesukėlė poveikio širdies repoliarizacijai ar QT intervalui.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Paroksizminė naktinė hemoglobinurija

Iptakopano veiksmingumas ir saugumas PNH sirgusiems suaugusiems pacientams buvo ištirti atlikus du daugiacentrius, atvirusius, 24 savaičių trukmės, III fazės klininius tyrimus: veikliuoju palyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamą tyrimą (APPLY-PNH) ir vienos šakos tyrimą (APPOINT-PNH).

APPLY-PNH: PNH sergantys pacientai, kuriems anksčiau buvo skirta anti-C5 vaistinių preparatų
Į APPLY-PNH tyrimą buvo įtraukiami suaugę PNH sirgę pacientai (eritrocitų klonų dydis $\geq 10\%$) su likutine anemija (hemoglobino koncentracija < 10 g/dl), nepaisant bent 6 mėnesius iki randomizacijos anksčiau skirto gydymo stabilia anti-C5 vaistinių preparatų schema (arba ekulizumabu, arba ravulizumabu).

Pacientai (N = 97) atsitiktine tvarka santykiu 8:5 buvo suskirstyti į grupes ir jiems arba buvo paskirta po 200 mg du kartus per parą iptakopano per burną (N = 62), arba jie toliau tęsė gydymą anti-C5 vaistiniais preparatais (ekulizumabu [N = 23] arba ravulizumabu [N = 12]), visu 24 savaičių trukmės randomizuotu kontroliuojamu tyrimo laikotarpiu (RKTL). Randomizacija buvo stratifikuojama, atsižvelgiant į anksčiau skirtus anti-C5 vaistinius preparatus ir anksčiau skirtas transfuzijas per paskutiniuosius 6 mėnesius.

Demografiniai duomenys ir pradinės ligos ypatybės abejose tiriamosiose grupėse iš esmės buvo panašūs. Pradinis pacientų, iptakopano ir anti-C5 vartojusiųjų grupėse amžiaus vidurkis (standartinis nuokrypis [SN]) atitinkamai buvo 51,7 (16,9) metai (nuo 22 iki 84) ir 49,8 (16,7) metai (nuo 20 iki 82) ir 69 % abiejų grupių pacientų buvo moterys. Hemoglobino koncentracijos vidurkis (SN) buvo atitinkamai 8,9 (0,7) g/dl ir 8,9 (0,9) g/dl iptakopano ir anti-C5 grupėje. Penkiasdešimt septyniems procentams (iptakopano grupėje) ir 60 % (anti-C5 grupėje) pacientų buvo skirta bent viena transfuzija per 6 mėnesius iki randomizacijos. Tarp šių pacientų transfuzijų skaičiaus vidurkis (SN) buvo atitinkamai 3,1 (2,6) ir 4,0 (4,3) iptakopano ir anti-C5 grupėje. LDH aktyvumo vidurkis (SN) buvo

269,1 (70,1) V/l iptakopano vartojusiųjų grupėje ir 272,7 (84,8) V/l anti-C5 vartojusiųjų grupėje. Absoliutusias retikulocitų skaičiaus vidurkis (SN) buvo 193,2 (83,6) $10^9/l$ iptakopano vartojusiųjų grupėje ir 190,6 (80,9) $10^9/l$ anti-C5 grupėje. Bendrasis PNH RBC klonų dydžio (II + III tipų) vidurkis (SN) buvo 64,6 % (27,5 %) iptakopano vartojusiųjų grupėje ir 57,4 % (29,7 %) anti-C5 grupėje.

RKTL metu 1 pacientė iptakopano vartojusiųjų grupėje nutraukė gydymą dėl nėštumo; tuo tarpu anti-C5 grupėje nė vienas pacientas gydymo nenutraukė.

Veiksmingumo vertinimas buvo pagrįstas dvejomis pagrindinėmis vertinamosiomis baigtimis, skirtomis įrodyti geresnį iptakopano poveikį, lyginant su anti-C5 vaistiniais preparatais, pasiekiant hematologinį atsaką po 24 savaičių trukmės gydymo, kai nebuvo poreikio skirti transfuzijas. Tyrimo metu buvo vertinama pacientų dalis, kurie pasiekė: 1) ilgalaikį hemoglobino koncentracijos padidėjimą ≥ 2 g/dl nuo pradinių reikšmių (hemoglobino koncentracijos pagerėjimą) ir (arba) 2) ilgalaikę hemoglobino koncentraciją ≥ 12 g/dl.

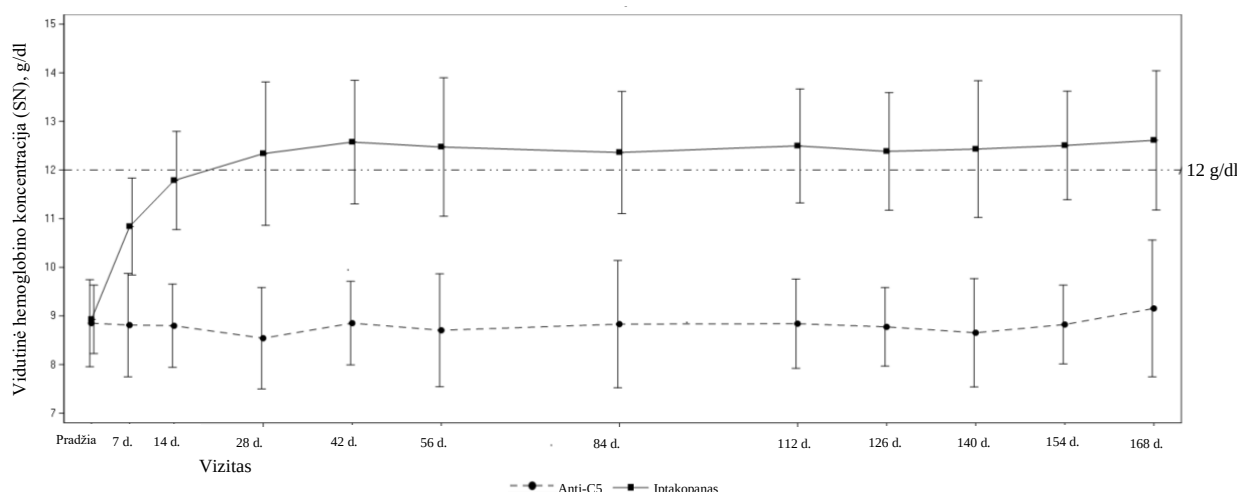
Tyrimo metu buvo nustatytas geresnis iptakopano poveikis, lyginant su anti-C5 vaistiniais preparatais, pagal abi pagrindines vertinamąsias baigtis, o taip pat analizuojant keletą antrinių vertinamųjų baigčių, įskaitant transfuzijos poreikio nebuvimą, hemoglobino koncentracijos pokyčius nuo pradinių reikšmių, Lėtinių ligų gydymo funkcinės būklės vertinimo skalės (angl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, FACIT*) Nuovargio įvertinimo balą, absoliutųjį retikulocitų skaičių (ARS) ir klinikinės hemolizės pasireišimo dažnį per metus (žr. 2 lentelę).

Gydymo iptakopanu poveikis hemoglobino koncentracijai buvo stebimas jau nuo 7-osios dienos ir išliko visu tyrimo laikotarpiu (žr. 1 pav.).

2 lentelė. Veiksmingumo rezultatai 24 savaičių trukmės randomizuoto gydymo laikotarpiu APPLY-PNH tyrimo metu

Vertinamosios baigtys	Iptakopanas (N = 62)	Anti-C5 (N = 35)	Skirtumas (95 % PI) p reikšmė
Pagrindinės vertinamosios baigtys			
Pacientų, kuriems pasiektas hemoglobino koncentracijos pagerėjimas (ilgalaikis hemoglobino koncentracijos padidėjimas ≥ 2 g/dl nuo pradinių reikšmių ^a , neskiriant transfuzijų), skaičius Atsako dažnis ^c (%)	51/60 ^b 82,3	0/35 ^b 2,0	80,2 (71,2; 87,6) < 0,0001
Pacientų, kuriems pasiekta ilgalaikė hemoglobino koncentracija ≥ 12 g/dl ^a , neskiriant transfuzijų, skaičius Atsako dažnis ^c (%)	42/60 ^b 68,8	0/35 ^b 1,8	67,0 (56,4; 76,9) < 0,0001
Antrinės vertinamosios baigtys			
Pacientų, kuriems nereikėjo skirti transfuzijų, skaičius ^{d,e} Transfuzijos poreikio nebuvimo dažnis ^c (%)	59/62 ^b 94,8	14/35 ^b 25,9	68,9 (51,4; 83,9) < 0,0001
Hemoglobino koncentracijos pokytis nuo pradinių reikšmių (g/dl) (koreguotasis vidurkis ^f)	3,60	-0,06	3,66 (3,20; 4,12) < 0,0001
FACIT-Nuovargio įvertinimo balo pokytis nuo pradinių reikšmių (koreguotasis vidurkis ^g)	8,59	0,31	8,29 (5,28; 11,29) < 0,0001
Klinikinės hemolizės pasireiškimas ^{h,i} , % (n/N) Klinikinės hemolizės pasireiškimo dažnis per metus	3,2 (2/62) 0,07	17,1 (6/35) 0,67	DS = 0,10 (0,02; 0,61) 0,01
Absoliutaus retikulocitų skaičiaus pokytis nuo pradinių reikšmių (10 ⁹ /l) (koreguotasis vidurkis ^g)	-115,8	0,3	-116,2 (-132,0; -100,3) < 0,0001
LDH aktyvumo santykis, lyginant su pradinėmis reikšmėmis (koreguotasis geometrinis vidurkis ^g)	0,96	0,98	Santykis = 0,99 (0,89; 1,10) 0,84
DNKR ^h % (n/N) DNKR dažnis per metus ^h	1,6 (1/62) 0,03	0 0	0,03 (-0,03; 0,10) 0,32
DS – dažnio santykis; LDH – laktatdehidrogenazė; DNKR – didieji nepageidaujami kraujagyslių reiškiniai. ^{a,d,h} Įvertinta tarp 126-osios ir 168-osios^(a), 14-osios ir 168-osios^(d), 1-osios ir 168-osios^(h) dienų. ^b Remiantis nustatytais duomenimis tiems pacientams, kuriems buvo galima įvertinti rodmenis (2 pacientams, kuriems trūko dalies hemoglobino koncentracijos duomenų tarp 126-osios ir 168-osios dienų, nebuvo galima patikimai nustatyti hematologinio atsako. Hematologinis atsakas buvo įvertintas naudojant daugialypio reikšmių priskyrimo procedūrą. Šie pacientai nenutraukė dalyvavimo tyrime). ^c Atsako dažnis atspindi modeliuojant apskaičiuotą proporciją. ^e Transfuzijos poreikio nebuvimas apibrėžiamas kaip eritrocitų masės transfuzijos neskyrimas tarp 14-osios ir 168-osios dienų arba transfuzijos skyrimo kriterijų neatitikimas tarp 14-osios ir 168-osios dienų. ^{f,g} Koreguotasis vidurkis apskaičiuotas tarp 126-osios ir 168-osios dienų; į analizę buvo neįtrauktos^(f) / įtrauktos^(g) reikšmės, gautos per 30 dienų nuo transfuzijos. ⁱ Klinikinės hemolizės pasireiškimas apibrėžiamas kaip atitinkantis klinikinius kriterijus (hemoglobino koncentracijos sumažėjimas ≥ 2 g/dl, lyginant su paskutiniu rodmeniu ar per 15 dienų, arba didžiosios hemoglobininurijos, skausmingos krizės, disfagijos ar bet kurių kitų reikšmingų klinikinių su PNH susijusių požymių ir simptomų pasireiškimas) bei laboratorinius kriterijus (LDH aktyvumas $> 1,5 \times$ VNR ir aktyvumo padidėjimas, lyginant su paskutiniųjų 2 tyrimų rodmenimis).			

1 pav. Vidutinė hemoglobino koncentracija* (g/dl) 24 savaitių trukmės randomizuoto gydymo laikotarpiu APPLY-PNH tyrimo metu



*Pastaba: paveikslėlyje pateikiami visi šio tyrimo metu surinkti hemoglobino koncentracijos rodmenų duomenys, įskaitant tuos rodmenis, kurie gauti per 30 dienų nuo eritrocitų masės transfuzijos.

APPOINT-PNH: anksčiau komplemento inhibitorių nevartojusių pacientų tyrimas

APPOINT-PNH buvo vienos šakos tyrimas, kuriame dalyvavo 40 suaugusių PNH sirgusių pacientų (eritrocitų klonų dydis $\geq 10\%$), kai jiems hemoglobino koncentracija buvo < 10 g/dl, o LDH aktyvumas $> 1,5$ karto viršijo VNR bei kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas komplemento inhibitoriumi. Visiems 40 pacientų 24 savaitių trukmės atvirojo pagrindinio gydymo laikotarpiu per burną buvo skiriama po 200 mg du kartus per parą iptakopano dozė.

Pradinis pacientų amžiaus vidurkis (SN) buvo 42,1 (15,9) metų (nuo 18 iki 81) ir 43 % pacientų buvo moterys. Hemoglobino koncentracijos vidurkis (SN) buvo 8,2 (1,1) g/dl. Septyniasdešimčiai procentų pacientų buvo skirta bent viena transfuzija per 6 mėnesius iki randomizacijos. Tarp šių pacientų transfuzijų skaičiaus vidurkis (SN) buvo 3,1 (2,1). LDH aktyvumo vidurkis (SN) buvo 1 698,8 (683,3) V/l ir absoliutusias retikulocitų skaičiaus vidurkis (SN) buvo 154,3 (63,7) $10^9/l$. Bendrasis PNH RBC klonų dydžio (II + III tipų) vidurkis (SN) buvo 42,7 % (21,2 %). Nė vienas pacientas nenutraukė dalyvavimo tyrimo pagrindiniame gydymo laikotarpyje.

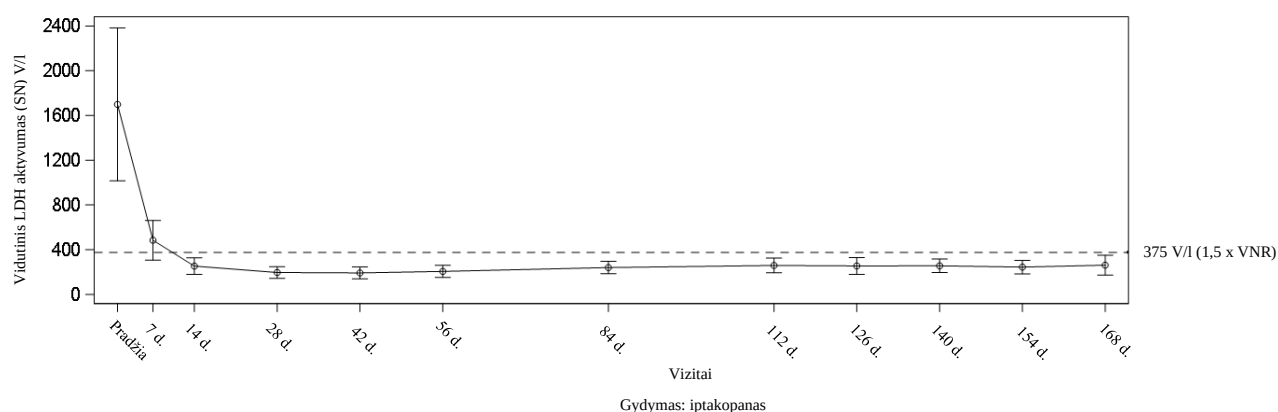
Veiksmingumo vertinimas buvo pagrįstas pagrindinės vertinamosios baigties analize, kurios metu vertintas gydymo iptakopanu poveikis pacientų, pasiekusių hemoglobino koncentracijos pagerėjimą (ilgalaikį hemoglobino koncentracijos padidėjimą ≥ 2 g/dl po 24 savaitių nuo pradinių reikšmių, kai nebuvo poreikio skirti eritrocitų transfuzijas), daliai.

3 lentelėje pateikti išsamūs veiksmingumo rezultatai, o 2 pav. pateikti vidutinio LDH aktyvumo pokyčiai 24 savaitių trukmės pagrindiniu gydymo laikotarpiu.

3 lentelė. Veiksmingumo rezultatai 24 savaitių trukmės pagrindiniu gydymo laikotarpiu APPOINT-PNH tyrimo metu

Vertinamosios baigtys	Iptakopanas (N = 40) 95 % PI
Pagrindinė vertinamoji baigtis	
Pacientų, kuriems pasiektas hemoglobino koncentracijos pagerėjimas (ilgalaikis hemoglobino koncentracijos padidėjimas ≥ 2 g/dl nuo pradinių reikšmių ^a , neskiriant transfuzijų), skaičius Atsako dažnis ^c (%)	31/33 ^b 92,2 (82,5; 100,0) ^d
Antrinės vertinamosios baigtys	
Pacientų, kuriems pasiekta ilgalaikė hemoglobino koncentracija ≥ 12 g/dl ^a , neskiriant transfuzijų, skaičius Atsako dažnis ^c (%)	19/33 ^b 62,8 (47,5; 77,5)
Pacientų, kuriems nereikėjo skirti transfuzijų, skaičius ^{e,f} Transfuzijos poreikio nebuvimo dažnis ^c (%)	40/40 ^b 97,6 (92,5; 100,0)
Hemoglobino koncentracijos pokytis nuo pradinių reikšmių (g/dl) (koreguotasis vidurkis ^g)	+4,3 (3,9; 4,7)
Klinikinės hemolizės pasireiškimas ^{i,j} , % (n/N) Klinikinės hemolizės pasireiškimo dažnis per metus	0/40 0,0 (0,0; 0,2)
Absoliutaus retikulocitų skaičiaus pokytis nuo pradinių reikšmių (10 ⁹ /l) (koreguotasis vidurkis ^h)	-82,5 (-89,3; -75,6)
LDH aktyvumo procentinis pokytis nuo pradinių reikšmių (koreguotasis vidurkis ^h)	-83,6 (-84,9; -82,1)
Procentinė pacientų, kuriems pasireiškė DNKR, dalis ^j	0,0
^{a,e,j} Įvertinta tarp 126-osios ir 168-osios ^(a) , 14-osios ir 168-osios ^(e) , 1-osios ir 168-osios ^(j) dienų. ^b Remiantis nustatytais duomenimis tiems pacientams, kuriems buvo galima įvertinti rodmenis (7 pacientams, kuriems trūko dalies hemoglobino koncentracijos duomenų tarp 126-osios ir 168-osios dienų, nebuvo galima patikimai nustatyti hematologinio atsako. Hematologinis atsakas buvo įvertintas naudojant daugialypio reikšmių priskyrimo procedūrą. Šie pacientai nenutraukė dalyvavimo tyrime). ^c Atsako dažnis atspindi modeliuojant apskaičiuotą proporciją. ^d Siekiant įrodyti naudingą poveikį, pasirinktas 15 % slenkstis, atspindintis dažnį, kuris būtų tikėtinas skiriant anti-C5 vaistinių preparatų. ^f Transfuzijos poreikio nebuvimas apibrėžiamas kaip eritrocitų masės transfuzijos neskyrimas tarp 14-osios ir 168-osios dienų arba transfuzijos skyrimo kriterijų neatitikimas tarp 14-osios ir 168-osios dienų. ^{g,h} Koreguotasis vidurkis apskaičiuotas tarp 126-osios ir 168-osios dienų; į analizę buvo neįtrauktos ^(g) / įtrauktos ^(h) reikšmės, gautos per 30 dienų nuo transfuzijos. ⁱ Klinikinės hemolizės pasireiškimas apibrėžiamas kaip atitinkantis klinikinius kriterijus (hemoglobino koncentracijos sumažėjimas ≥ 2 g/dl, lyginant su paskutiniu rodmeniu ar per 15 dienų, arba didžiosios hemoglobinurijos, skausmingos krizės, disfagijos ar bet kurių kitų reikšmingų klinikinių su PNH susijusių požymių ir simptomų pasireiškimas) bei laboratorinius kriterijus (LDH aktyvumas $> 1,5 \times \text{VNR}$ ir aktyvumo padidėjimas, lyginant su paskutiniųjų 2 tyrimų rodmenimis).	

2 pav. Vidutinis LDH aktyvumas (V/l) 24 savaitių trukmės pagrindiniu gydymo laikotarpiu APPOINT-PNH tyrimo metu



Komplemento 3 glomerulopatija

Iptakopano veiksmingumas ir saugumas gydant C3G sirgusius pacientus buvo ištirti iš viso 101 C3G sirgusiam pacientui, atlikus vieną pagrindžiamąjį III fazės tyrimą (APPEAR-C3G, kuriame dalyvavo pacientai su C3G pasireiškimu nuosavame inkste, N = 74) bei du papildomus atvirojo tyrimus (X2202 tyrimą, kuriame dalyvavo pacientai su nuosavu inkstu [N = 16] ir pacientai su atsinaujinusia C3G [N = 11], bei tęstinį tyrimą).

APPEAR-C3G

APPEAR-C3G tyrimas buvo daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 74 suaugę pacientai, kuriems atlikus biopsiją buvo patvirtinta C3G diagnozė, kuriems BKSS yra ≥ 1 g/g, o aGFG ≥ 30 ml/min./1,73 m².

Pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta 6 mėnesius vartoti po 200 mg du kartus per parą iptakopano per burną (N = 38) arba placebo (N = 36), o vėliau sekė 6 mėnesių trukmės atvirojo gydymo laikotarpis, kurio metu visiems pacientams buvo skiriama po 200 mg du kartus per parą iptakopano per burną. Visi 74 pacientai baigė dalyvavimą dvigubai koduotame tyrimo laikotarpyje, o 73 pacientai baigė dalyvavimą atvirojo gydymo iptakopanu laikotarpyje.

Pacientams buvo tęsiamas gydymas stabilia didžiausia toleruojama renino-angiotenzino sistemos (RAS) inhibitoriaus doze. Randomizacija buvo stratifikuojama, atsižvelgiant į tai, ar pacientams buvo skiriamas gretutinis gydymas imunosupresantais (t. y. kortikosteroidu ir [arba] mikofenolato mofetiliu ar mikofenolato natrio druska [MMF/MPS]), ar toks gydymas nebuvo skiriamas. Buvo reikalaujama, kad visi šie vaistiniai preparatai (t. y. RAS inhibitoriai, kortikosteroidai ir MMF/MPS) būtų skiriami stabiliomis dozėmis 90 dienų iki atsitiktinės atrankos ir visu tyrimo laikotarpiu.

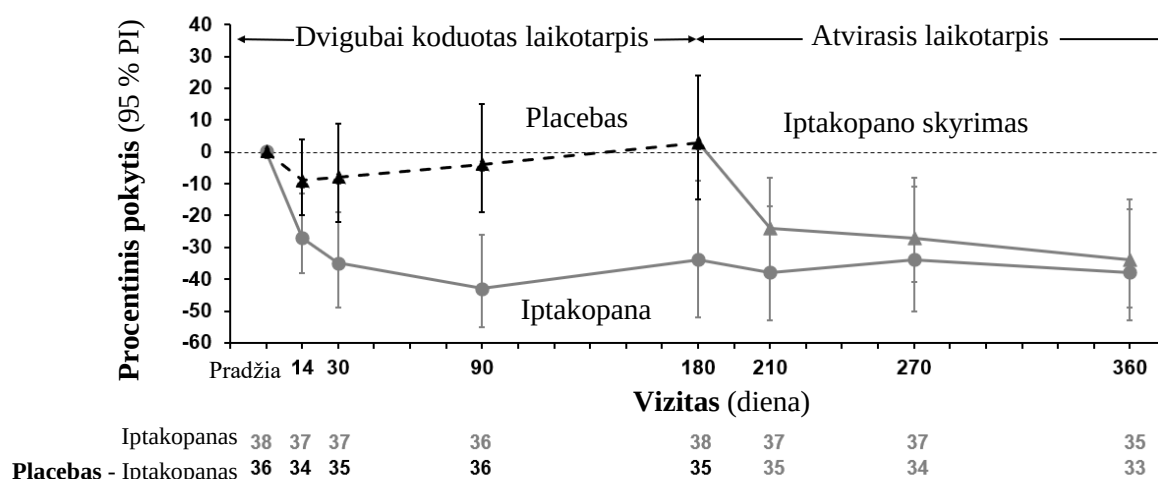
Tyrimo pradžioje pacientų vidutinis amžius (standartinis nuokrypis [SN]) iptakopano ir placebo vartojusiųjų grupėse buvo atitinkamai 26,1 (10,4) metų (nuo 18 iki 52) ir 29,8 (10,8) metų (nuo 18 iki 60). C3G diagnozės nustatymo metu, 40 % (iptakopano vartojusiųjų grupėje) ir 17 % (placebo grupėje) pacientų buvo < 18 metų. 29 % (iptakopano vartojusiųjų grupėje) ir 44 % (placebo grupėje) pacientų buvo moteriškosios lyties. BKSS geometrinis vidurkis iptakopano ir placebo vartojusiųjų grupėse buvo atitinkamai 3,33 g/g ir 2,58 g/g. Vidutiniai istoriniai metinio aGFG pokyčio duomenys iki atsitiktinės atrankos buvo -10,75, palyginti su -7,64 ml/min./1,73 m² per metus atitinkamai iptakopano ir placebo grupėse. Vidutinis (SN) aGFG rodmuo iptakopano ir placebo vartojusiųjų grupėse buvo atitinkamai 89,3 (35,2) ml/min./1,73 m² ir 99,2 (26,9) ml/min./1,73 m². 68 % (iptakopano vartojusiųjų grupėje) ir 89 % (placebo grupėje) pacientų buvo nustatytas C3 glomerulonefritas (C3GN) potipis, o 23,7 % (iptakopano vartojusiųjų grupėje) ir 2,8 % (placebo grupėje) pacientų buvo nustatytas tankių intarpų ligos (TIL) potipis. 42 % (iptakopano vartojusiųjų grupėje) ir 47 % (placebo grupėje) pacientų buvo skiriamas gydymas stabiliais imunosupresantais ir kortikosteroidais, ir (arba) MMF/MPS dozėmis.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo 24 valandų BKSŠ rodmens procentinis sumažėjimas po 6 mėnesių trukmės tiriamojo vaistinio preparato vartojimo, lyginant su pradinėmis reikšmėmis.

Nustatyta, kad iptakopano poveikis buvo pranašesnis nei placebo, kadangi po 6 mėnesių trukmės gydymo nustatytas statistškai reikšmingas 24 valandų BKSŠ rodmens sumažėjimas 35,1 % nuo pradinių reikšmių (95 % PI: 13,8 %; 51,1 %; 1-kryptis $p = 0,0014$), lyginant su placebo grupe (-30,2 % ir +7,6 % atitinkamai iptakopano ir placebo vartojusiųjų grupėse). Poveikis 24 valandų BKSŠ rodmeniui išliko iki pat 12 mėnesių (-40,0 % nuo pradinių reikšmių). Pacientams, kuriems 6 mėnesių trukmės tyrimo atvirojo gydymo laikotarpiu vietoje placebo buvo paskirta iptakopano, nustatytas 31,0 % sumažėjęs 24 valandų BKSŠ rodmuo nuo 6-ojo mėnesio iki 12-ojo mėnesio. Pirmojo rytinio šlapimo [PRŠ] BKSŠ rodmens trajektorija pateikiama 3 pav.

Atlikus *post-hoc* analizę nustatyta, kad gydymas iptakopanu reikšmingai sumažino procentinę pacientų dalį, kuriems pasireiškė nefrozinio masto proteinurija (apibrėžiama kaip BKSŠ ≥ 3 g/g), lyginant su pradinėmis reikšmėmis nuo 55,3 % tyrimo pradžioje iki 31,6 % ir 36,8 % iptakopano vartojusiųjų grupėje atitinkamai po 6 ir 12 mėnesių. Procentinė pacientų dalis, kurie atsitiktine tvarka buvo priskirti placebo grupei ir kuriems pasireiškė nefrozinio masto proteinurija, padidėjo nuo 30,6 % tyrimo pradžioje iki 41,7 % po 6 mėnesių. Vietoje placebo paskyrus gydymą iptakopanu, ji 12-ąjį mėnesį sumažėjo iki 27,8 %.

3 pav. BKSŠ rodmens PRŠ mėginyje procentinis geometrinio vidurkio pokytis nuo pradinių reikšmių iki 12-ojo mėnesio (APPEAR-C3G tyrimo duomenys)



Skiriant 6 mėnesių trukmės gydymą iptakopanu, nustatytas skaitinių aGFG reikšmių pagerėjimas 2,2 ml/min./1,73 m² (95 % PI: -2,7; 7,1; 1-kryptis $p = 0,3241$) nuo pradinių reikšmių, lyginant su placebo poveikiu (atitinkamai 1,3 ml/min./1,73 m² ir -0,9 ml/min./1,73 m² iptakopano ir placebo vartojusiųjų grupėse). Iptakopano vartojusiųjų grupėje aGFG išliko stabilus visu 12 mėnesių trukmės tyrimo laikotarpiu (+0,4 ml/min./1,73 m² nuo pradinių reikšmių).

Skiriant 6 mėnesių trukmės gydymą iptakopanu, nustatytas vidutinis C3 sancaupų glomeruluose pokytis -1,9 (95 % PI: -3,3; -0,5; 1-kryptis $p = 0,0053$), nuo pradinių reikšmių lyginant su placebo grupe. Iptakopano pokytis nuo pradinių reikšmių buvo -0,78 (95 % PI: -1,81; 0,25), lyginant su nustatytu 1,09 (95 % PI: 0,11; 2,08) placebo grupėje.

X2202 ir tęstinis tyrimas

Iptakopano veiksmingumą C3G sergantiems suaugusiems pacientams pagrindė ir atliktas 3 mėnesių trukmės atvirasis II fazės X2202 tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai su C3G pasireiškimu nuosavame inkste (N = 16) ir pacientai su atsinaujinusia C3G po inksto transplantacijos (N = 11).

Atsinaujinusios C3G diagnozei pagrįsti buvo reikalingas inksto biopsijos histologinis tyrimas, vertinant C3 nusidažymo intensyvumą glomeruluose. Tyrimo pradžioje vidutinis pacientų amžius

buvo 35 metai (nuo 18 iki 70 metų), BKSS rodmenys geometrinis vidurkis buvo 0,32 g/g, aGFG vidurkis (SN) buvo 52,2 (17,29) ml/min./1,73m², o pradinis vidutinis C3 sankauptų įvertinimo balas buvo 3 (0-12 balų skalėje). Visiems pacientams kartu su kalcineurino inhibitoriais buvo skiriama MMF/MPS ir (arba) kortikosteroidų.

Pacientams, kuriems liga pasireiškė nuosavame inkste, paskyrus iptakopano po 3 mėnesių statistiškai reikšmingai 45 % (-162,6 g/mol) sumažėjo 24 valandų BKSS rodmuo ($p = 0,0003$). Pacientams, kuriems C3G atsinaujino po inksto transplantacijos, paskyrus iptakopano po 3 mėnesių reikšmingai 2,50 sumažėjo istoriškai nustatytas C3 sankauptų įvertinimo balas ($p = 0,0313$).

Dauguma ($n = 26$) pacientų iš šio tyrimo perėjo į tebeatliekamą tęstinį tyrimą, kurio metu gydymas po 200 mg du kartus per parą iptakopano dozę tęsiamas iki 39 mėnesių. Vidutiniai BKSS ir aGFG rodmenys šio tyrimo laikotarpiu išliko stabilūs 16 pacientų, kuriems C3G pasireiškė nuosavame inkste. Iš 10 tiriamųjų, kuriems C3G atsinaujino po inksto transplantacijos, 2 pacientai iškrito dėl inkstų funkcijos pablogėjimo. Kitų 8 tiriamųjų aGFG ir BKSS rodmenys iš esmės išliko stabilūs iki stebėjimo laikotarpio pabaigos (iki 48 mėnesio).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti FABHALTA tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis sergantiesiems PNH arba C3G (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Po dozės skyrimo per burną didžiausioji iptakopano koncentracija plazmoje buvo pasiekta maždaug po 2 valandų. Skiriant rekomenduojamą dozavimo schemą po 200 mg du kartus per parą, pusiausvyrinė apykaita pasiekama maždaug po 5 dienų su minimaliu akumuliacijos rodmeniu (1,4 karto). Sveikiems savanoriams asmenims nustatytas pusiausvyrinės apykaitos $C_{max,ss}$ (geometrinis vidurkis [% variabilumo koeficientas]) rodmuo buvo 4 020 ng/ml (23,8 %), o $AUC_{tau,ss}$ rodmuo buvo 25 400 ng*val./ml (15,2 %). Iptakopano farmakokinetikos variabilumas tam pačiam tiriamajam asmeniui ir skirtingiems asmenims yra nedidelis ar vidutinis.

Su sveikais savanoriais asmenimis atlikto maisto įtakos vaistinio preparato poveikiui tyrimo rezultatai rodo, kad daug riebalų turinčio ir labai kaloringo maisto vartojimas neturėjo įtakos iptakopano C_{max} ir ploto po koncentracijos kitimo laiko atžvilgiu kreive (AUC) rodmenims. Todėl iptakopano galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Pasiskirstymas

Nustatytas nuo koncentracijos priklausomas iptakopano prisijungimo prie plazmos baltymų pobūdis, kadangi sisteminėje kraujotakoje jis jungiasi prie tikslinio FB. Susidarant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms plazmoje, iptakopano prisijungimo prie plazmos baltymų rodmenys *in vitro* yra 75-93 % ribose. Vartojant po 200 mg du kartus per parą iptakopano dozes ir nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, menamo pasiskirstymo tūrio geometrinis vidurkis buvo maždaug 265 litrai.

Biotransformacija

Metabolizmas yra pagrindinis iptakopano eliminacijos būdas, o maždaug 50 % suvartotos dozės pašalinama oksidacijos procesų būdu. Iptakopano metabolizmas vyksta N-dealkilinimo, O-deetilimo, oksidacijos ir dehidrogenacijos būdais, daugiausia dalyvaujant CYP2C8 ir nedaug prisidedant CYP2D6. Tiesioginė gliukuronidacija (dalyvaujant UGT1A1, UGT1A3 ir UGT1A8) yra nereikšmingas biotransformacijos būdas. Iptakopanas buvo svarbiausia plazmoje nustatoma medžiaga, sudaranti 83 % $AUC_{0-48 \text{ val.}}$ rodmenys. Plazmoje buvo nustatyti tik du metabolitai (acilgliukuronidai) ir

jų poveikis buvo nereikšmingas, sudarantis 8 % ir 5 % AUC_{0-48 val.} rodmenis. Iptakopano metabolitai nelaikomi farmakologiškai veikliais.

Eliminacija

Su sveikais savanoriais asmenimis atlikto tyrimo duomenimis, per burną paskyrus vieną 100 mg [¹⁴C]-iptakopano dozę, vidutinis bendrojo medžiagos radioaktyvumo (iptakopano ir metabolitų) išsiskyrimo rodmuo buvo toks: 71,5 % buvo aptinkama išmatose, o 24,8 % – šlapime. Analizuojant tiksliau, 17,9 % dozės buvo išskirta nepakitusio iptakopano pavidalu su šlapimu, o 16,8 % – su išmatomis. Vartojant po 200 mg du kartus per parą iptakopano dozes ir nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, menamas klirensas (CL/F) yra 7 960 ml/val. Vartojant po 200 mg du kartus per parą iptakopano dozes ir nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai nustatytas pusinės iptakopano eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) yra maždaug 25 valandos.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Skiriant po 25-100 mg dozes du kartus per parą, iptakopano farmakokinetika iš esmės buvo mažesnė nei būtų proporcinga dozei. Tačiau per burną skiriant 100 mg ir 200 mg dozes, farmakokinetikos rodmenys buvo maždaug proporcingi dozei. Netiesinis pobūdis pirmiausia buvo paaiškinamas įsotinamuoju iptakopano prisijungimo prie tikslinio FB pobūdžiu plazmoje.

Vaistinių preparatų sąveika

Su sveikais savanoriais asmenimis buvo atliktas specifinis vaistinių preparatų sąveikos tyrimas, kurio metu iptakopano buvo skiriama kartu su kitais vaistiniais preparatais ir kurio metu nebuvo nustatyta jokių kliniškai reikšmingų sąveikų.

Iptakopanas kaip substratas

CYP2C8 inhibitoriai

Kai iptakopano buvo skiriama kartu su klopidoogreliu (vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitoriumi), iptakopano C_{max} ir AUC rodmenys padidėjo atitinkamai 5 % ir 36 %.

OATP1B1/OATP1B3 inhibitoriai

Kai iptakopano buvo skiriama kartu su ciklosporinu (stipriu OATP 1B1/1B3 inhibitoriumi, PgP ir BCRP inhibitoriumi), iptakopano C_{max} ir AUC rodmenys padidėjo atitinkamai 41 % ir 50 %.

Iptakopanas kaip inhibitorius

PgP substratai

Kartu su iptakopanu skiriamo digoksino (PgP substrato) C_{max} rodmuo padidėjo 8 %, o jo AUC rodmuo nepakito.

OATP substratai

Kartu su iptakopanu skiriamo rozuvastatino (OATP substrato) C_{max} ir AUC rodmenys nepakito.

Ypatingos populiacijos

Buvo atlikta populiacijos farmakokinetikos (FK) duomenų analizė su 234 pacientų duomenimis. Nustatyta, kad amžius (18-84 metų), kūno svoris, aGFG, rasė ir lytis reikšmingai neturėjo įtakos iptakopano FK. Tyrimų, kuriuose dalyvavo azijiečiai asmenys, duomenys rodo, kad jiems iptakopano FK yra panaši į europidams (baltaodžiams) nustatytus rodmenis.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Inkstų funkcijos sutrikimo įtaka iptakopano klirensui buvo ištirta naudojant populiacijos FK analizės duomenis. Nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų iptakopano klirenso skirtumų tarp pacientų su normalia inkstų funkcija ir pacientų, kuriems nustatytas lengvas (aGFG 60-90 ml/min.) ar vidutinio sunkumo (aGFG 30-60 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, todėl šiems pacientams dozės koreguoti

nereikia (žr. 4.2 skyrių). Pacientai, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba kuriems atliekamos dializės, nebuvo tirti.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Remiantis tyrimo, atlikto su tiriamaisiais asmenimis, kuriems buvo lengvas (*Child-Pugh A*, $n = 8$), vidutinio sunkumo (*Child-Pugh B*, $n = 8$) arba sunkus (*Child-Pugh C*, $n = 6$) kepenų funkcijos sutrikimas, duomenimis, buvo nustatytas nereikšmingas poveikis bendrajai sisteminei iptakopano ekspozicijai, lyginant su ekspozicija asmenims su normalia kepenų funkcija. Asmenims, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, neprisijungusio iptakopano C_{max} rodmenys padidėjo atitinkamai 1,4 karto, 1,7 karto ir 2,1 karto, o neprisijungusio iptakopano AUC_{inf} rodmenys padidėjo atitinkamai 1,5 karto, 1,6 karto ir 3,7 karto (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Atliktų poveikio gyvūnų vislumui tyrimų duomenimis, geriamosios iptakopano dozės neturėjo įtakos žiurkių patinų vislumui, net ir skiriant didžiausią tirtą dozę (750 mg/kg per parą), kuri atitinka 6 kartus didesnę ekspoziciją nei susidaranti vartojant DŽRD (remiantis AUC rodmeniu). Su žiurkėmis ir šunimis atliktų kartotinių dozių toksiškumo tyrimų duomenimis, buvo pastebėtas grįžtamasis poveikis patinų reprodukcinei sistemai (sėklidžių kanalėlių degeneracija ir hipospermatogenezė) po to, kai buvo skiriama geriamojo iptakopano, o jo dozės > 3 kartus viršijo ekspoziciją, susidarantią vartojant DŽRD (remiantis AUC rodmeniu); tačiau nebuvo pastebėta jokio akivaizdaus poveikio spermatozoidų skaičiui, morfologijai ar judrumui, o taip pat vislumui.

Su žiurkėmis atlikto poveikio patelių vislumui ir ankstyvajam embrionų vystymuisi tyrimo duomenimis, su iptakopano poveikiu susiję radiniai apsiribojo tik padidėjusiu žūčių prieš implantaciją ir po implantacijos dažniu bei su tuo susijusiu mažesniu gyvų embrionų skaičiumi; toks poveikis stebėtas tik skiriant didžiausią tirtą 1 000 mg/kg geriamojo vaistinio preparato dozę per parą, kuri lemia maždaug 5 kartus didesnę ekspoziciją nei susidaranti vartojant DŽRD (remiantis bendrojo AUC rodmeniu). Nustatyta, kad nepageidaujamo poveikio nesukelianti dozė (angl. *no-observed-adverse-effect level*, *NOAEL*) yra 300 mg/kg per parą, kuri lemia maždaug 2 kartus didesnę ekspoziciją nei susidaranti vartojant DŽRD (remiantis AUC rodmeniu).

Su žiurkėmis ir triušiais atliktų poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimų duomenimis nustatyta, kad organogenezės laikotarpiu vartotas geriamasis iptakopanas nesukėlė nepageidaujamo toksinio poveikio embrionams ar vaisiams, net ir skiriant didžiausias tirtas dozes, kurios atitiko 5 kartus (žiurkėms) ir 8 kartus (triušiams) didesnę ekspoziciją nei susidaranti vartojant DŽRD po 200 mg du kartus per parą (remiantis AUC rodmeniu).

Su žiurkėmis atlikto poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimo duomenimis, kai geriamojo iptakopano patelėms buvo skiriama gestacijos, atsivedimo ir laktacijos laikotarpiais (nuo 6-osios gestacijos dienos iki 21-osios laktacijos dienos), nebuvo nustatyta nepageidaujamo poveikio vaikingoms patelėms ar jų palikuoniams, net ir skiriant didžiausią tirtą 1 000 mg/kg dozę per parą (apskaičiuotoji ekspozicija yra 5 kartus didesnė nei susidaranti vartojant DŽRD, remiantis AUC rodmeniu).

Kartotinių dozių toksiškumas

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimo duomenimis, vienas šuns patinas, kuriam buvo skirta didžiausia tirta dozė (ekspozicijos riba beveik 20 kartų viršijo klinikinę ekspoziciją), praėjus 103 dienoms nuo iptakopano skyrimo pabaigos buvo paaukotas dėl išsivysčiusios negrįžtamos neregeneracinės sunkios anemijos, susijusios su kaulų čiulpų fibroze. Vaistinio preparato skyrimo laikotarpiu buvo stebėti

hematologiniai pokyčiai, rodantys uždegimą ir sutrikusią eritropoezę. Nebuvo nustatyta šių reiškinių atsiradimo mechanizmo, todėl negalima atmesti ryšio su vaistinio preparato vartojimu.

Mutageninis ir kancerogeninis poveikiai

In vitro ir *in vivo* atliktų tyrimų rinkinio duomenimis, nebuvo nustatyta genotoksinio ar mutageninio iptakopano poveikio.

Su pelėmis ir žiurkėmis atliktų galimo iptakopano kancerogeniškumo tyrimų duomenimis nebuvo nustatyta, kad per burną vartojamas iptakopanas turėtų kokių nors kancerogeninių savybių. Didžiausios tirtos iptakopano dozės pelėms (1 000 mg/kg per parą) ir žiurkėms (750 mg/kg per parą) buvo atitinkamai maždaug 4 kartus ir 12 kartų didesnės nei susidaranti ekspozicija vartojant DŽRD (remiantis AUC rodmeniu).

Fototoksiškumas

In vitro ir *in vivo* atliktų fototoksiškumo tyrimų rezultatai buvo dviprasmiški. *In vivo* atlikto fototoksiškumo tyrimo metu, kai buvo skiriama nuo 100 mg/kg iki 1 000 mg/kg iptakopano dozė (atitinkanti 38 kartus didesnę žmonėms susidarantią bendrąją C_{max} vartojant DŽRD), kai kurioms pelėms nepasireiškė praeinanti minimali eritema, šašų atsiradimas ir sausumas, ir nedidelis vidutinio ausies svorio padidėjimas po vėlesnio švitinimo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės apvalkalas

Želatina

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Titano dioksidas (E171)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Spausdinimo rašalas

Juodasis geležies oksidas (E172)

Koncentruotas amoniako tirpalas (E527)

Kalio hidroksidas (E525)

Propilenglikolis (E1520)

Šelakas (E904)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

FABHALTA tiekiamas PVC/PE/PVDC lizdinėse plokštelėse su aliuminio folija nugarinėje pusėje.

Pakuotėje yra 28 arba 56 kietosios kapsulės.

Sudėtinėje pakuotėje yra 168 kietosios kapsulės (3 pakuotės po 56 kietąsias kapsules).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1802/001-003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

2024 m. gegužės 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovėnija

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vokietija

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pradėdamas tiekti FABHALTA į kiekvienos valstybės narės rinką registruotojas su nacionaline kompetentinga institucija turi suderinti mokomosios programos turinį ir formatą, įskaitant pranešimus žiniasklaidoje, platinimo būdus bei visus kitus šios programos aspektus.

Mokomoji programa skirta pateikti sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams ar jų globėjams mokomąją informaciją apie šiuos svarbius su saugumu susijusius klausimus:

- inkapsuliuotų bakterijų sukeltų infekcijų riziką;
- sunkios hemolizės riziką po iptakopano vartojimo nutraukimo PNH sergantiems pacientams.

Registruotojas privalo užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, į kurios rinką bus tiekiamas FABHALTA, visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie tikėtina skirs šio vaistinio preparato, ir pacientai ar jų globėjai, kurie tikėtina vartos FABHALTA, turėtų prieigą prie toliau nurodytos mokomosios programos paketo arba šis paketas jiems būtų pateiktas, įskaitant:

- Gydytojų skirtą mokomąją medžiagą;
- Paciento informacinę pakuotę.

Gydytojui skirtoje mokomojoje medžiagoje turi būti:

- Preparato charakteristikų santrauka;
- Vadovas sveikatos priežiūros specialistui.

- **Vadove sveikatos priežiūros specialistui turi būti toliau nurodyta svarbiausia informacija:**

- FABHALTA vartojimas gali didinti sunkių inkapsuliuotų bakterijų sukeltų infekcijų, įskaitant *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ir *Haemophilus influenzae*, pasireiškimo riziką.
- Užtikrinkite, kad prieš pradedant gydymą pacientai būtų paskiepyti nuo *N. meningitidis* bei *S. pneumoniae* ir (arba) jiems būtų skirtas profilaktinis gydymas antibiotikais bent 2 savaites po vakcinacijos vartojimo.
- Rekomenduokite pacientams pasiskiepyti nuo *H. influenzae*, kai tokios vakcinacijos prieinamos.
- Užtikrinkite, kad FABHALTA būtų paskirtas tik po to, kai raštiškai patvirtinama, jog pacientas buvo paskiepytas nuo *N. meningitidis* ir *S. pneumoniae*, atsižvelgiant į nacionalines skiepavimo rekomendacijas, ir (arba) kad jam buvo skirtas profilaktinis gydymas antibiotikais.
- Užtikrinkite, kad vaistinio preparato skiriantys gydytojai ir vaistininkai kasmet gautų priminimą apie privalomas pakartotines vakcinacijas, atsižvelgiant į galiojančias nacionalines skiepavimo rekomendacijas (įskaitant nuo *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, ir, prireikus, nuo *H. influenzae*).
- Stebėkite pacientų būklę dėl galimų sepsio, meningito arba pneumonijos požymių ir simptomų pasireiškimo, pavyzdžiui: karščiavimo su šaltkrėčiu ar be jo, galvos skausmo ir karščiavimo, karščiavimo ir išbėrimo, karščiavimo su krūtinės ląstos skausmu ir kosuliu, karščiavimo su dusuliu ar pagreitėjusiu kvėpavimu, karščiavimo su pagreitėjusiu širdies susitraukimų dažniu, galvos skausmo su pykinimu ar vėmimu, galvos skausmo su sprando sukaustymu ar nugaros sukaustymu, sumišimo, kūno skausmo su į gripo panašiais simptomais, šalto prakaito pylimo, akių jautrumo šviesai. Įtarus bakterinę infekciją, pacientus reikia nedelsiant pradėti gydyti antibiotikais.
- PNH sergantiems pacientams gydymo FABHALTA nutraukimas gali didinti sunkios hemolizės pasireiškimo riziką, todėl labai svarbu pacientams nurodyti, kad jie laikytųsi vaistinio preparato dozavimo schemos, ir taip pat svarbu atidžiai stebėti pacientų būklę dėl galimų hemolizės požymių pasireiškimo po gydymo nutraukimo. Jeigu būtina nutraukti gydymą FABHALTA, reikia apsvarstyti alternatyvaus gydymo skyrimo galimybę. Jeigu nutraukus gydymą FABHALTA pasireiškia hemolizė, reikia apsvarstyti gydymo atnaujinimo galimybę. Galimi

hemolizės požymiai ir simptomai, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį, yra tokie: padidėjęs laktatdehidrogenazės (LDH) aktyvumas kartu su greitu hemoglobino koncentracijos arba PNH klonų dydžio sumažėjimu, nuovargis, hemoglobinurija, pilvo skausmas, dusulys, disfagija, erekcijos sutrikimas arba didieji nepageidaujami kraujagyslių reiškiniai, įskaitant trombozę.

- Išsami informacija apie poregistracinį saugumo tyrimą (PST) PNH sergantiems pacientams, jei taikoma, bei apie tai, kaip į jį įtraukti pacientus.

Paciento informacinėje pakuotėje turi būti:

- Pakuotės lapelis;
- Vadovas pacientui ar jo globėjui;
- Paciento saugumo kortelė.

• **Pacientui ar jo globėjui turi būti toliau nurodyta svarbiausia informacija:**

- Gydymas FABHALTA gali didinti sunkių infekcijų pasireiškimo riziką.
- Gydytojai Jus informuos apie tai, kokiomis vakcinomis būtina pasiskiepyti prieš pradedant vartoti vaisto, ir (arba) apie tai, kada reikia vartoti profilaktinį gydymą antibiotikais.
- Sunkių infekcijų požymiai ir simptomai yra tokie: karščiavimas su šaltkrėčiu ar drebuliu arba be jų, galvos skausmas ir karščiavimas, karščiavimas ir išbėrimas, karščiavimas su krūtinės ląstos skausmu ir kosuliu, karščiavimas su dusuliu ar pagreitėjusiu kvėpavimu, karščiavimas su pagreitėjusiu širdies susitraukimų dažniu, galvos skausmas su pykinimu ar vėmimu, galvos skausmas su sprando sukaustymu ar nugaros sukaustymu, sumišimas, kūno skausmas su į gripo panašiais simptomais, šalto prakaito pylimas, akių jautrumas šviesai.
- Kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireiškė bet kurių iš anksčiau nurodytų požymių ar simptomų bei nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos į artimiausią skubios medicinos centrą.
- Jeigu sergate PNH, gydymo FABHALTA nutraukimas gali didinti sunkaus raudonųjų kraujo ląstelių irimo (hemolizės pasireiškimo) riziką. Labai svarbu, kad laikytumėtės paskirtos gydymo schemos. Galimi požymiai ir simptomai, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį, yra tokie: nuovargis, kraujo pasirodymas šlapime, pilvo skausmas, dusulys, pasunkėjęs rijimas, erekcijos sutrikimas arba didieji nepageidaujami kraujagyslių reiškiniai, įskaitant trombozę.
- Pasakykite gydytojui prieš nutraukdami FABHALTA vartojimą.
- Jeigu praleidote vaisto dozės vartojimą, ją išgerkite kaip galėdami greičiau, net ir tuomet, jei jau beveik laikas vartoti kitą įprastinę dozę.
- Jums bus pateikta Paciento saugumo kortelė, kurią turite visada nešiotis su savimi; taip pat turite pasakyti bet kuriam Jus gydančiam sveikatos priežiūros specialistui, kad Jums skiriamas gydymas FABHALTA.
- Jeigu Jums pasireiškia kokia nors nepageidaujama reakcija, įskaitant infekcijas arba sunkią hemolizę, labai svarbu, kad apie tai nedelsdami pranešumėte gydytojui.
- Jeigu sergate PNH, Jūs būsite išsamiai informuoti apie atliekamą poregistracinį saugumo tyrimą (PST) bei apie tai, kaip į jį galite būti įtraukti.

• **Paciento saugumo kortelė:**

- Informacija apie tai, kad pacientas vartoja FABHALTA.
- Sunkių inkapsuliuotų bakterijų sukeltų infekcijų požymiai ir simptomai bei įspėjimas apie tai, kad įtarus bakterinę infekciją, reikia nedelsiant skirti gydymą antibiotikais.
- Kontaktiniai duomenys, kuriais sveikatos priežiūros specialistas galėtų gauti daugiau informacijos.

• **Kontroliuojamos prieigos sistema:**

- Registruotojas privalo užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, į kurios rinką bus tiekiamas FABHALTA, be įprastinių rizikos mažinimo priemonių būtų įdiegta

sistema, skirta kontroliuoti prieigą prie vaistinio preparato. Prieš vaistinį preparatą išduodant pacientui būtina įgyvendinti toliau nurodytą reikalavimą:

- pateikti rašytinį patvirtinimą, kad pacientas buvo paskiepytas nuo *N. meningitidis* ir *S. pneumoniae* infekcijų ir (arba) kad jam buvo skirtas profilaktinis gydymas antibiotikais, atsižvelgiant į nacionalines rekomendacijas.

- **Kasmetinis priminimas apie privalomus pakartotinius skiepėjimus:**

- Registruotojas privalo kasmet FABHALTA skiriantiems gydytojams ir jo išduodantiems vaistininkams išsiųsti priminimą, kad gydytojai ir vaistininkai patikrintų, ar FABHALTA vartojantiems jų pacientams yra privaloma pakartotinė vakcinacija (stiprinamoji vakcinacija) nuo *N. meningitidis* ir *S. pneumoniae* infekcijų, atsižvelgiant į galiojančias nacionalines skiepėjimo rekomendacijas.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ PAKUOTEI, KURIOJE YRA 28 KIETOSIOS KAPSULĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

FABHALTA 200 mg kietosios kapsulės
iptacopanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra iptakopano hidrochlorido monohidrato, atitinkančio 200 mg iptakopano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė

28 kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1802/001 28 kietosios kapsulės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

FABHALTA 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ DĖŽUTĖ PAKUOTEI, KURIOJE YRA 28 KIETOSIOS KAPSULĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

FABHALTA 200 mg kietosios kapsulės
iptacopanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra iptakopano hidrochlorido monohidrato, atitinkančio 200 mg iptakopano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

14 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

„Įdėti QR kodą“
www.fabhalta.eu
Nuskenauok mane

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/24/1802/001 28 kietosios kapsulės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

FABHALTA 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ PAKUOTEI, KURIOJE YRA 56 KIETOSIOS KAPSULĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

FABHALTA 200 mg kietosios kapsulės
iptacopanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra iptakopano hidrochlorido monohidrato, atitinkančio 200 mg iptakopano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė

56 kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

„Įdėti QR kodą“
www.fabhalta.eu
Nuskenauok mane

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1802/002 56 kietosios kapsulės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

FABHALTA 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ SU DĖTINEI PAKUOTEI (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

FABHALTA 200 mg kietosios kapsulės
iptacopanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra iptakopano hidrochlorido monohidrato, atitinkančio 200 mg iptakopano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė

Sudėtinė pakuotė: 168 (3 x 56) kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1802/003 168 (3 x 56) kietosios kapsulės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

FABHALTA 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

FABHALTA 200 mg kietosios kapsulės
iptacopanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra iptakopano hidrochlorido monohidrato, atitinkančio 200 mg iptakopano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

56 kapsulės
Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

„Įdėti QR kodą“
www.fabhalta.eu
Nuskenauok mane

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/24/1802/003 168 (3 x 56) kietosios kapsulės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

FABHALTA 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

FABHALTA 200 mg kapsulės
iptacopanum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

FABHALTA 200 mg kietosios kapsulės iptakopanas (*iptacopanum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra FABHALTA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant FABHALTA
3. Kaip vartoti FABHALTA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti FABHALTA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra FABHALTA ir kam jis vartojamas

FABHALTA sudėtyje yra veikliosios medžiagos iptakopano, kuris priklauso komplemento inhibitoriais vadinamų vaistų grupei.

FABHALTA vartojamas:

- suaugusiesiems, kurie serga paroksizmine naktine hemoglobinurija (PNH), gydyti (skiriant vien šio vaisto). PNH yra tokia liga, kai imuninė sistema (natūrali organizmo apsauginė sistema) atakuoja ir ardo raudonąsias kraujo ląsteles. FABHALTA vartojamas suaugusiesiems, kuriems dėl raudonųjų kraujo ląstelių irimo pasireiškia mažakraujystė (sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius);
- suaugusiesiems, kurie serga komplemento 3 glomerulopatija (C3G) vadinama liga, gydyti:
 - kartu su kitu vaistu, vadinamu renino-angiotenzino sistemos inhibitoriumi (RAS inhibitoriumi), arba
 - skiriant vien FABHALTA, jeigu RAS inhibitorius pacientui veikia netinkamai ar pastarojo vartoti draudžiama.

Veiklioji FABHALTA medžiaga iptakopanas prisijungia prie Faktorių B vadinamo baltymo, kuris yra organizmo imuninės sistemos, vadinamos „komplemento sistema“, dalimi.

PNH sergantiems pacientams komplemento sistema yra pernelyg aktyvi, todėl pradeda ardyti raudonąsias kraujo ląsteles. Dėl to gali pasireikšti mažakraujystė, atsirasti nuovargis, sutrikti gebėjimas užsiimti veiklomis, pasireikšti skausmas, pilvo skausmas, tamsios spalvos šlapimas, dusulys, pasunkėjęs rijimas, impotencija ir susidaryti kraujo krešulių. Prisijungdamas prie Faktoriaus B baltymo ir blokuodamas jo poveikį, iptakopanas gali nuslopinti komplemento sistemą, kad ji neardytų raudonųjų kraujo ląstelių. Nustatyta, kad vartojant šio vaisto padidėja raudonųjų kraujo ląstelių skaičius, todėl gali palengvėti mažakraujystės simptomai.

C3G sergantiems pacientams komplemento sistema yra pernelyg aktyvi, todėl glomeruluose (tam tikroje inkstų dalyje) susidaro C3 baltymo sancaupų, o tai sukelia uždegimą ir inkstų fibrozę (audinių randėjimą ir sustorėjimą). Dėl šių sutrikimų C3G sergantiems pacientams šlapime dažnai nustatomas padidėjęs baltymo kiekis (proteinurija) bei ilginiui blogėja inkstų funkcija. Prisijungdamas prie Faktoriaus B baltymo, iptakopanas gali sumažinti C3 baltymo sancaupų susidarymą inkstuose. Nustatyta, kad vartojant šio vaisto sumažėja baltymo kiekis šlapime ir inkstų funkcijos sutrikimas.

2. Kas žinotina prieš vartojant FABHALTA

FABHALTA vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija iptakopanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs nebuvote paskiepyti nuo *Neisseria meningitidis* ir *Streptococcus pneumoniae*, išskyrus atvejus, kai gydytojas nusprendžia, jog būtina pradėti skubiai gydyti FABHALTA;
- jeigu prieš pradėdant gydymą FABHALTA Jūs sergate tam tikrų tipų bakterijų, vadinamų inkapsuliuotomis bakterijomis, įskaitant *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* arba B tipo *Haemophilus influenzae*, sukelta infekcija.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Sunki inkapsuliuotų bakterijų sukelta infekcija

FABHALTA vartojimas gali Jums didinti inkapsuliuotų bakterijų, įskaitant *Neisseria meningitidis* (bakterijas, kurios sukelia meningokokinę ligą, įskaitant sunkią galvos smegenų dangalų ir kraujo infekciją) ir *Streptococcus pneumoniae* (bakterijas, kurios sukelia pneumokokinę ligą, įskaitant plaučių, ausų ir kraujo infekciją), sukeltų infekcijų pasireiškimo riziką.

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti FABHALTA bei įsitikinkite, kad buvote paskiepyti nuo *Neisseria meningitidis* ir *Streptococcus pneumoniae*. Jums taip pat gali būti skirta vakcina nuo B tipo *Haemophilus influenzae*, jei ji prieinama Jūsų šalyje. Net ir tais atvejais, kai buvote anksčiau paskiepyti šiomis vakcinomis, prieš pradėdant FABHALTA vartojimą Jūs gali reikėti paskiepyti pakartotinai.

Šios vakcinos turi būti paskirtos likus bent 2 savaitėms iki gydymo FABHALTA pradžios. Jeigu tai nebus įmanoma, Jūs būsite paskiepyti kaip galima greičiau po gydymo FABHALTA pradžios, ir gydytojas Jums paskirs vartoti antibiotikų bent 2 savaites nuo vakcinos skyrimo, kad sumažintų infekcijos pasireiškimo riziką.

Jūs turite suprasti, kad skiepijimas sumažina susirgimo sunkiomis infekcijomis riziką, tačiau negali apsaugoti nuo visų sunkių infekcijų pasireiškimo. Gydytojas turės atidžiai stebėti Jūsų būklę dėl galimų infekcijos simptomų pasireiškimo.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu FABHALTA vartojimo metu Jums pasireikštų bet kurių iš toliau nurodytų sunkios infekcijos simptomų:

- karščiavimas su šaltkrėčiu ar drebuliu arba be jų;
- galvos skausmas ir karščiavimas;
- karščiavimas ir išbėrimas;
- karščiavimas su krūtinės ląstos skausmu ir kosuliu;
- karščiavimas su dusuliu ar pagreitėjusiu kvėpavimu;
- karščiavimas su pagreitėjusiu širdies susitraukimų dažniu;
- galvos skausmas su šleikštuliu (pykinimu) ar vėmimu;
- galvos skausmas su sprando sukaustymu ar nugaros sukaustymu;
- sumišimas;
- kūno skausmas su į gripo panašiais simptomais;
- šalto prakaito pylimas;
- akių jautrumas šviesai.

Vaikams ir paaugliams

FABHALTA negalima duoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams. Neturima duomenų apie FABHALTA saugumą ir veiksmingumą šios amžiaus grupės pacientams.

Kiti vaistai ir FABHALTA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (įskaitant įsigytų be recepto) arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypatingai svarbu, kad pasakytumėte apie toliau nurodytus atvejus.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate tam tikrų vaistų, kadangi jie gali sutrikdyti tinkamą FABHALTA veikimą:

- tam tikrų vaistų, skiriamų bakterijų sukeltų infekcijų gydymui, tokių kaip rifampicinas.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurių toliau išvardytų vaistų, kadangi FABHALTA gali sutrikdyti tinkamą jų veikimą:

- tam tikrų vaistų, skiriamų epilepsijai gydyti, tokių kaip karbamazepinas;
- tam tikrų vaistų, skiriamų apsaugoti nuo organo atmetimo po organo transplantacijos, tokių kaip ciklosporinas, sirolimuzas, takrolimuzas;
- tam tikrų vaistų, skiriamų migrenai gydyti, tokių kaip ergotaminas;
- tam tikrų vaistų, skiriamų lėtiniam skausmui gydyti, tokių kaip fentanilis;
- tam tikrų vaistų, skiriamų kontroliuoti nevalingus judesius ar garsus, tokių kaip pimozidas;
- tam tikrų vaistų, skiriamų sutrikusiam širdies ritmui gydyti, tokių kaip chinidinas;
- tam tikrų vaistų, skiriamų 2 tipo diabetui gydyti, tokių kaip repaglinidas;
- tam tikrų vaistų, skiriamų hepatito C infekcijai gydyti, tokių kaip dasabuviras;
- tam tikrų vaistų, skiriamų vėžiui gydyti, tokių kaip paklitakselis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Taip pat turėtumėte pasakyti gydytojui, jeigu pastotumėte gydymosi FABHALTA metu. Gydytojas aptars su Jumis galimas FABHALTA vartojimo nėštumo metu ar žindymo laikotarpiu rizikas.

Gydytojas nuspręs, ar turėtumėte nėštumo metu vartoti FABHALTA, tik atidžiai įvertinęs gydymo naudą ir riziką.

Nėra žinoma, ar veiklioji FABHALTA sudėtyje esanti medžiaga iptakopanas išsiskiria į motinos pieną ir ar gali pakenkti žindomam naujagimiui ar kūdikiui.

Gydytojas nuspręs, ar turėtumėte nutraukti žindymą, ar nutraukti FABHALTA vartojimą, atsižvelgdamas į žindymo naudą Jūsų kūdikiui ir gydymo naudą Jums.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

3. Kaip vartoti FABHALTA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Neviršykite paskirtos vaisto dozės.

Rekomenduojama dozė yra po 200 mg (po vieną kapsulę) du kartus per parą, kurią reikia vartoti per burną (po vieną kapsulę ryte ir vakare). Nurykite FABHALTA kapsulę užgerdami stikline vandens.

Vartodami FABHALTA kasdien tuo pačiu metu, geriau prisiminsite, kada reikia vartoti šio vaisto.

Svarbu vartoti FABHALTA taip, kaip nurodė gydytojas. PNH sergantiems pacientams tai svarbu, kad sumažėtų raudonųjų kraujo ląstelių irimo rizika dėl PNH.

FABHALTA vartojimas su maistu

FABHALTA galima vartoti valgio metu ar nevalgius.

Gydymo keitimas iš kitų vaistų nuo PNH į FABHALTA

Jeigu keičiate bet kurių kitų vaistų nuo PNH vartojimą, kreipkitės patarimo į gydytoją, kada reikėtų pradėti vartoti FABHALTA.

Kaip ilgai reikia vartoti FABHALTA

PNH yra visą gyvenimą trunkanti liga, todėl tikėtina, kad FABHALTA Jums reikės vartoti ilgą laiką. Gydytojas reguliariai įvertins Jūsų būklę ir patikrins, ar gydymas sukelia reikiamą poveikį.

Jeigu turite klausimų apie tai, kaip ilgai reikia vartoti FABHALTA, kreipkitės į gydytoją.

Ką daryti pavartojus per didelę FABHALTA dozę?

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug kapsulių arba jeigu kas nors kitas netyčia išgėrė Jūsų vaisto, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti FABHALTA

Jeigu praleidote vienos ar kelių dozių vartojimą, kaip galima greičiau prisiminę suvartokite vieną FABHALTA dozę (net ir tuomet, jei jau beveik laikas vartoti kitą įprastinę dozę), o tuomet tęskite vaisto vartojimą įprastu laiku. Jeigu sergate PNH ir praleidote kelių dozių vartojimą paeiliui, kreipkitės į gydytoją, kuris gali nuspręsti stebėti Jūsų būklę dėl kokių nors galimų raudonųjų kraujo ląstelių irimo požymių pasireiškimo (žr. toliau skyrių „Nustojus vartoti FABHALTA“).

Nustojus vartoti FABHALTA

Nutraukus FABHALTA vartojimą, Jūsų liga gali pasunkėti. Nenutraukite FABHALTA vartojimo prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Jeigu sergate PNH ir gydytojas nusprendė nutraukti Jūsų gydymą šiuo vaistu, Jūsų būklę bus atidžiai stebima bent 2 savaites nuo gydymo pabaigos dėl galimų kokių nors raudonųjų kraujo ląstelių irimo požymių pasireiškimo. Gydytojas gali Jums paskirti vartoti kito vaisto nuo PNH arba gali nuspręsti atnaujinti gydymą FABHALTA.

Simptomai arba sutrikimai, kurių gali atsirasti dėl raudonųjų kraujo ląstelių irimo, yra tokie:

- sumažėjusi hemoglobino koncentracija Jūsų kraujyje, kuri nustatoma atlikus kraujo tyrimus;
- nuovargis;
- kraujo pasirodymas šlapime;
- pilvo skausmas;
- dusulys;
- pasunkėjęs rijimas;
- erekcijos sutrikimas (impotencija);
- kraujo krešulių susidarymas (trombozė).

Jeigu po gydymo nutraukimo Jums pasireiškė bet kurių iš šių anksčiau nurodytų požymių, kreipkitės į gydytoją.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkūs šalutiniai poveikiai

Sunkiausias nustatytas šalutinis poveikis yra sunki infekcija. Jeigu Jums pasireiškia bet kurių sunkios infekcijos simptomų, nurodytų šio lapelio 2 skyriaus poskyryje „Sunki inkapsuluotų bakterijų sukelta infekcija“, turėtumėte nedelsdami apie tai pranešti gydytojui.

PNH sergantiems pacientams nustatyti šalutiniai poveikiai

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nosies ir gerklės infekcijos (viršutinių kvėpavimo takų infekcija);
- galvos skausmas;
- viduriavimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nuolatinis kosulys arba kvėpavimo takų dirginimas (bronchitas);
- sumažėjęs trombocitų (kurie padeda krešėti kraujui) skaičius kraujyje (trombocitopenija), dėl kurio Jums lengviau gali pasireikšti kraujavimas arba susidaryti kraujosruvų;
- svaigulys;
- pilvo skausmas;
- šleikštulio pojūtis (pykinimas);
- sąnarių skausmas (artralgija);
- šlapimo takų infekcija.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- plaučių infekcija, kuri gali sukelti krūtinės ląstos skausmą, kosulį ir karščiavimą;
- niežtinis išbėrimas (dilgėlinė).

C3G sergantiems pacientams nustatyti šalutiniai poveikiai

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nosies ir gerklės infekcijos (viršutinių kvėpavimo takų infekcija).

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- pneumokokinė infekcija, įskaitant plaučių infekciją (pneumoniją) ir kraujo infekciją (sepsį).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti FABHALTA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

FABHALTA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra iptakopanas.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - kapsulės apvalkale: želatina, raudonasis geležies oksidas (E172), titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172);
 - spausdinimo rašale: juodasis geležies oksidas (E172), koncentruotas amoniako tirpalas (E527), kalio hidroksidas (E525), propilenglikolis (E1520), šelakas (E904).

FABHALTA išvaizda ir kiekis pakuotėje

Šviesiai geltonos spalvos, nepermatomos kietosios kapsulės, ant kurių korpuso užrašyta „LNP200“, o ant dangtelio – „NVR“, kuriose yra nuo baltos ar beveik baltos iki šviesiai rausvos spalvos miltelių. Kapsulės dydis yra apytiksliai 21-22 mm.

FABHALTA tiekiamas PVC/PE/PVDC lizdinėse plokštelėse su aliuminio folija nugarinėje pusėje.

FABHALTA tiekiamas:

- pakuotėse, kuriose yra 28 arba 56 kietosios kapsulės, ir
- sudėtinėse pakuotėse, kuriose yra 3 dėžutės, kurių kiekvienoje yra po 56 kapsules.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovėnija

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vokietija

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.