

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

FABHALTA 200 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur iptakopāna hidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 200 mg iptakopāna (*iptacopanum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula).

0. izmēra gaiši dzeltena, necaurspīdīga cietā kapsula (21,2 līdz 22,2 mm) ar uzrakstu “LNP200” uz korpusa un “NVR” uz vāciņa, kas satur baltu vai gandrīz baltu līdz gaiši purpursārtu pulveri.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Paroksismāla nakts hemoglobīnūrija

FABHALTA ir paredzēta kā monoterapija pieaugušajiem pacientiem ar paroksismālu nakts hemoglobīnūriju (PNH), kuriem ir hemolītiska anēmija.

Komplementa 3 glomerulopātija

FABHALTA ir paredzēta pieaugušajiem pacientiem ar komplementa 3 glomerulopātiju (C3G) kombinācijā ar renīna-angiotensīna sistēmas (RAS) inhibitoru, vai pacientiem, kuri nepanes RAS inhibitorus vai kuriem RAS inhibitors ir kontrindicēts (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir 200 mg iekšķīgi divas reizes dienā.

Veselības aprūpes speciālistiem jāinformē pacienti par to, cik svarīgi ir ievērot zāļu devu lietošanas shēmu. Pacientiem ar PNH ievērošana ir svarīga, lai līdz minimumam mazinātu hemolīzes risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja deva vai devas ir izlaistas, pacientam jāiesaka lietot vienu devu pēc iespējas ātrāk (pat ja tā ir īsi pirms nākamās plānotās devas) un pēc tam atsākt parasto devu lietošanas shēmu. Pacienti ar PNH, kuri izlaiduši vairākas devas pēc kārtas, jānovēro, vai nerodas iespējamās hemolīzes pazīmes un simptomi.

PNH ir slimība, kurai nepieciešama hroniska ārstēšana. Šo zāļu lietošanu nav ieteicams pārtraukt, ja vien tas nav klīniski indicēts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar PNH, kuri pāriet no anti-C5 (ekulizumaba, ravulizumaba) vai citām PNH terapijām uz iptakopānu

Lai samazinātu iespējamo hemolīzes risku, pēkšņi pārtraucot ārstēšanu:

- pacientiem, kuri pāriet no ekulizumaba, iptakopāna lietošana jāsāk ne vēlāk kā 1 nedēļu pēc pēdējās ekulizumaba devas lietošanas;
- pacientiem, kuri pāriet no ravulizumaba, iptakopāna lietošana jāsāk ne vēlāk kā 6 nedēļas pēc pēdējās ravulizumaba devas lietošanas.

Pāreja no citiem komplementa inhibitoriem, izņemot ekulizumabu un ravulizumabu, nav pētīta.

Pacienti ar C3G pēc nieres transplantācijas (recidivējoša C3G)

Atkārtota C3G diagnoze jānosaka, pamatojoties uz histoloģisko C3 nogulsnešanos transplantētās nierēs glomerulos. C3 nogulsnešanos var noteikt turpmākā pēctransplantācijas biopsijā; pretējā gadījumā biopsija jāveic, ja klīniskās pazīmes liecina par recidivējošu C3G. Kā tas tika darīts pētījumā X2202 (skatīt 5.1. apakšpunktu), ārstēšanu ar iptakopānu var sākt pirms klīnisko pazīmju parādīšanās, piemēram, aprēķinātā glomerulārās filtrācijas ātruma (aGFĀ) samazināšanās vai urīna proteīna un kreatinīna attiecības (UPCR - *urine protein-to-creatinine ratio*) palielināšanās. Klīniskos pētījumos pieredze par iptakopāna lietošanu pacientiem ar recidivējošu C3G pēc transplantācijas ir ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem (aGFĀ no 60 līdz <90 ml/min) vai vidēji smagiem (aGFĀ no 30 līdz <60 ml/min) nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pašlaik nav pieejami dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai pacientiem, kuriem veic dialīzi, un ieteikumus par devām nevar sniegt (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) iptakopāna lietošana nav ieteicama. Pacientiem ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Iptakopāna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Šīs zāles var lietot ēdienreizes laikā vai starp ēdienreizēm (skatīt arī 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Pacienti, kuri šobrīd nav vakcināti pret *Neisseria meningitidis* un *Streptococcus pneumoniae*, ja vien ārstēšanas atlikšanas risks neatsver šo iekapsulēto baktēriju infekcijas attīstības risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- Pacienti, kuriem ārstēšanas uzsākšanas brīdī nav izārstēta infekcija, ko izraisījušas iekapsulētās baktērijas, tajā skaitā *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* vai B tipa *Haemophilus influenzae*.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nopietnas infekcijas, ko izraisa iekapsulētās baktērijas

Komplementa inhibitoru, piemēram, iptakopāna, lietošana var veicināt pacientu uzņēmību pret nopietnām, dzīvībai bīstamām vai letālām infekcijām, ko izraisa iekapsulētās baktērijas. Lai samazinātu inficēšanās risku, visiem pacientiem jābūt vakcinētiem pret iekapsulētām baktērijām, tajā skaitā pret *Neisseria meningitidis* un *Streptococcus pneumoniae*. Ja vakcīna ir pieejama, pacientus ieteicams vakcinēt pret B tipa *Haemophilus influenzae*. Veselības aprūpes speciālistiem jāievēro vietējie vakcinācijas vadlīniju ieteikumi.

Vakcīnas jāievada vismaz 2 nedēļas pirms pirmās iptakopāna devas saņemšanas. Ja ārstēšana jāuzsāk pirms vakcinācijas, pacienti jāvakcinē pēc iespējas ātrāk un jānodrošina antibakteriāla profilakse līdz 2 nedēļām pēc vakcīnas ievadīšanas.

Ja nepieciešams, pacientus var revakcinēt saskaņā ar vietējiem vakcinācijas vadlīniju ieteikumiem.

Vakcinācija samazina, bet nenovērš nopietnas infekcijas risku. Nopietna infekcija var ātri kļūt dzīvībai bīstama vai letāla, ja tā netiek savlaicīgi atpazīta un ārstēta. Pacienti jāinformē par nopietnas infekcijas agrīnām pazīmēm un simptomiem un jākontrolē, vai viņiem neparādās tās pazīmes. Ja ir aizdomas par infekciju, pacienti nekavējoties jāizmeklē un jāārstē. Iptakopāna lietošanu nopietnas infekcijas ārstēšanas laikā var apsvērt pēc riska un ieguvuma novērtēšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

PNH laboratoriskā kontrole

Pacienti ar PNH, kuri saņem iptakopānu, regulāri jākontrolē, vai nerodas hemolīzes pazīmes un simptomi, tajā skaitā jānosaka laktātdehidrogenāzes (LDH) līmenis.

PNH izpausmju kontrole pēc ārstēšanas pārtraukšanas

Ja ārstēšana jāpārtrauc, pacienti ar PNH vismaz 2 nedēļas pēc pēdējās devas saņemšanas rūpīgi jākontrolē, vai neparādās hemolīzes pazīmes un simptomi. Šīs pazīmes un simptomi ietver, bet ne tikai, paaugstinātu LDH līmeni vienlaicīgi ar pēkšņu hemoglobīna daudzuma vai PNH klonu lieluma samazināšanos, nogurumu, hemoglobīnūriju, sāpes vēderā, aizdusu, disfgiju, erektilo disfunkciju vai smagus nevēlamus vaskulārus notikumus (MAVEs - *major adverse vascular events*), tajā skaitā vēnu vai artēriju trombozi. Ja nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana, jāapsver alternatīva terapija.

Ja pēc iptakopāna lietošanas pārtraukšanas rodas hemolīze, jāapsver ārstēšanas atsākšana.

Lietošana kopā ar citām zālēm

Iptakopāna vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP un OATP1B1/3 induktoriem nav klīniski pētīta; tādēļ vienlaicīga lietošana nav ieteicama, jo var samazināties iptakopāna efektivitāte (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja alternatīvas vienlaicīgi lietojamas zāles nevar identificēt, pacienti ar PNH jākontrolē, vai nerodas iespējamās hemolīzes pazīmes un simptomi.

Pacientu ar C3G ārstēšana

Pacientiem ar C3G, kuri tiek ārstēti ar imūnsupresantiem, var būt neliel proteīnūrijas samazināšanās, lietojot iptakopānu, kas, iespējams, ir saistīta ar C3G, kas ir rezistenta pret ārstēšanu šiem pacientiem.

Nav pieredzes par iptakopāna lietošanu pacientiem ar C3G dabiskās nierēs, kuriem proteīnūrija ārstēšanas sākumā ir mazāka par 1 g/g.

Izglītojošie materiāli

Visiem ārstiem, kuri plāno parakstīt FABHALTA, jānodrošina, ka viņi ir saņēmuši ārstiem paredzētus izglītojošos materiālus un ar tiem iepazinušies. Ārstiem jāizskaidro un jāapspiež ar pacientu FABHALTA terapijas ieguvumi un riski, kā arī jānodrošina pacientiem paredzētā informatīvā pakete. Pacientam jāliek nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, ja pēc ārstēšanas pārtraukšanas viņam rodas nopietnas infekcijas vai smagas hemolīzes pazīmes vai simptomi (pacienti ar PNH).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz iptakopānu

Spēcīgi CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP un OATP1B1/3 induktori

Lai gan iptakopāna un spēcīgu CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP un OATP1B1/3 induktoru, piemēram rifampicīna vienlaicīga lietošana nav klīniski pētīta, vienlaicīga lietošana ar iptakopānu nav ieteicama iespējamās iptakopāna efektivitātes samazināšanās dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Iptakopāna ietekme uz citām zālēm

CYP3A4 substrāti

In vitro dati liecina, ka iptakopānam ir CYP3A4 indukcijas potenciāls un tas var samazināt jutīgo CYP3A4 substrātu iedarbību. Iptakopāna un jutīgu CYP3A4 substrātu vienlaicīga lietošana nav klīniski pētīta. Ja nepieciešama iptakopāna vienlaicīga lietošana ar jutīgiem CYP3A4 substrātiem, īpaši tiem, kuriem ir šaurs terapeitiskais indekss (piemēram, karbamazepīns, ciklosporīns, ergotamīns, fentanils, pimožīds, hinidīns, sirolīms, takrolīms), ir jāievēro piesardzība.

CYP2C8 substrāti

In vitro dati liecina, ka iptakopānam ir no laika atkarīgs CYP2C8 inhibīcijas potenciāls un tas var palielināt jutīgo CYP2C8 substrātu, piemēram, repaglinīda, dasabuvīra vai paklitaksela, iedarbību. Iptakopāna un jutīgu CYP2C8 substrātu vienlaicīga lietošana nav klīniski pētīta. Ja nepieciešama iptakopāna vienlaicīga lietošana ar jutīgiem CYP2C8 substrātiem, ir jāievēro piesardzība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par iptakopāna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti, ja iedarbības līmenis no 2 līdz 8 reizēm pārsniedz iedarbību cilvēkam, lietojot maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (MRHD - *maximum recommended human dose*) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

PNH grūtniecības laikā ir saistīts ar nevēlamiem iznākumiem mātei, tajā skaitā citopēnijas pasliktināšanos, trombozes gadījumiem, infekcijām, asiņošanu, spontāniem abortiem un palielinātu mātes mirstību, kā arī nevēlamiem iznākumiem auglim, tajā skaitā augļa nāvi un priekšlaicīgām dzemdībām.

Grūtniecības laikā C3G var būt saistīta ar nevēlamiem iznākumiem mātei, īpaši preeklampsiju un spontāno abortu, kā arī nevēlamiem iznākumiem auglim, tajā skaitā priekšlaicīgām dzemdībām un zemu dzimšanas svaru.

Ja nepieciešams, iptakopāna lietošanu grūtniecēm vai sievietēm, kuras plāno grūtniecību, var apsvērt tikai pēc rūpīgas riska un ieguvumu izvērtēšanas.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ietākopāns izdalās cilvēka pienā. Nav datu par ietākopāna ietekmi uz jaundzimušo/zīdaiņi, kuru baro ar krūti, vai uz piena izdalīšanos.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar FABHALTA jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Datu par ietākopāna ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav. Pieejamie neklīniskie dati neliecina par ārstēšanas ar ietākopānu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

FABHALTA neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības pieaugušiem pacientiem ar PNH bija augšējo elpceļu infekcija (18,9%), galvassāpes (18,3%) un caureja (11,0%). Visbiežāk ziņotā nopietnā nevēlamā blakusparādība bija urīnceļu infekcija (1,2%).

Visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība pieaugušiem pacientiem ar C3G bija augšējo elpceļu infekcija (12,9%). Visbiežāk ziņotā nopietnā nevēlamā blakusparādība bija pneimokoku infekcija (1%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas ietākopāna klīniskajos pētījumos pacientiem ar PNH un C3G. Nevēlamās blakusparādības sakārtotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (SOK) un sastopamības biežumam, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$) vai ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to smaguma samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija Nevēlamā blakusparādība	Biežums	
	PNH	C3G
Infekcijas un infestācijas		
Augšējo elpceļu infekcija ¹	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Urīnceļu infekcija ²	Bieži	
Bronhīts ³	Bieži	
Pneimokoku infekcija ⁴		Bieži
Bakteriāla pneimonija	Retāk	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Trombocītu skaita samazināšanās	Bieži	
Nervu sistēmas traucējumi		
Galvassāpes ⁵	Ļoti bieži	
Reibonis		
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		
Caureja	Ļoti bieži	
Sāpes vēderā ⁶	Bieži	
Slikta dūša	Bieži	
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Nātrene	Retāk	
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
Artralģija	Bieži	
¹ Augšējo elpceļu infekcija ietver šādus vēlamos terminus: gripa, nazofaringīts, faringīts, rinīts, sinusīts, augšējo elpceļu infekcija un augšējo elpceļu vīrusu infekcija. ² Urīnceļu infekcija ietver šādus vēlamos terminus: urīnceļu infekcija un cistīts, ko ierosina <i>Escherichia coli</i> . ³ Bronhīts ietver šādus vēlamos terminus: bronhīts, bronhīts, ko ierosina <i>Haemophilus influenzae</i> , un bakteriāls bronhīts. ⁴ Pneimokoku infekcija ietver šādus vēlamos terminus: pneimokoku pneimonija un pneimokoku sepsis. ⁵ Galvassāpes ietver šādus vēlamos terminus: galvassāpes un diskomforts galvā. ⁶ Sāpes vēderā ietver šādus vēlamos terminus: sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā, jutīgs vēders un diskomforts vēderā		

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

PNH klīniskajos pētījumos 1/164 (0,6%) PNH pacients ziņoja par nopietnu bakteriālu pneimoniju ārstēšanas laikā ar iptakopānu; pacients bija vakcinēts pret *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* un B tipa *Haemophilus influenzae* un atveseļojās pēc ārstēšanas ar antibiotikām, turpinot ārstēšanu ar iptakopānu.

Pabeigtos C3G klīniskajos pētījumos 1 pacients ar C3G ziņoja par nopietnu pneimokoku infekciju ar pneimoniju un sepsi ārstēšanas laikā ar iptakopānu; pacients bija vakcinēts pret *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* un B tipa *Haemophilus influenzae* un atveseļojās pēc ārstēšanas ar antibiotikām. Ārstēšana ar iptakopānu bija pārtraukta un atsākta pēc atveseļošanās.

Trombocītu skaita samazināšanās pacientiem ar PNH

Par trombocītu skaita samazināšanos ziņots 12/164 (7%) pacientiem ar PNH. No tiem 5 pacientiem bija viegla smaguma pakāpes blakusparādība, 5 bija vidēji smaga blakusparādība un 2 bija smaga blakusparādība. Pacientiem ar smagas pakāpes blakusparādībām vienlaicīgi bija anti-trombocītu antivielas vai idiopātiska kaulu smadzeņu aplāzija ar jau esošu trombocitopēniju. Blakusparādības parādījās pirmo 2 mēnešu laikā 7/12 pacientiem un pēc ilgākas iedarbības (no 111 līdz 951 dienai) 5/12 pacientiem. Datu apkopošanas datumā 7 (58%) pacienti bija atveseļojušies vai blakusparādība izzuda, un visiem pacientiem turpināja ārstēšanu ar iptakopānu.

Paaugstinās holesterīna līmenis asinīs un paaugstinās asinsspiediens pacientiem ar PNH

Pacientiem, kuri PNH klīniskajos pētījumos tika ārstēti ar iptakopānu 200 mg divas reizes dienā, 6. mēnesī novēroja kopējā holesterīna un ZBL holesterīna līmeņa paaugstināšanos vidēji par aptuveni 0,7 mmol/l. Vidējās vērtības palika normas robežās. Novēroja asinsspiediena paaugstināšanos, īpaši diastoliskā asinsspiediena (DAS) paaugstināšanos (6. mēnesī vidējā paaugstināšanās bija 4,7 mmHg). Vidējais DAS nepārsniedza 80 mmHg. Pacientiem ar PNH kopējā holesterīna, ZBL-H un DAS paaugstināšanās korelēja ar hemoglobīna līmeņa paaugstināšanos (anēmijas uzlabošanās) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem, kurus C3G klīniskajā pētījumā ārstēja ar iptakopānu 200 mg divas reizes dienā, netika novērotas klīniski nozīmīgas kopējā holesterīna, ZBL holesterīna vai asinsspiediena atšķirības salīdzinājumā ar placebo.

Sirdsdarbības palēnināšanās pacientiem ar PNH

Pacientiem, kuri PNH klīniskajos pētījumos tika ārstēti ar 200 mg iptakopāna divas reizes dienā, 6. mēnesī novēroja sirdsdarbības ātruma samazināšanos vidēji par aptuveni 5 sitieniem minūtē (vidēji 68 sitieni minūtē).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu laikā daži pacienti lietoja līdz 800 mg iptakopāna dienā, un tam bija laba panesamība. Veseliem brīvprātīgajiem lielākā deva bija 1 200 mg, lietojot vienas devas veidā, un tai bija laba panesamība.

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, jāuzsāk vispārēji atbalstoši pasākumi un simptomātiska terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, komplementa inhibitori, ATĶ kods: L04AJ08

Darbības mehānisms

Iptakopāns ir proksimālais komplementa inhibitors, kas ir vērsts uz faktoru B (FB), lai selektīvi kavētu alternatīvo ceļu. PNH gadījumā FB inhibīcija komplementa kaskādes alternatīvajā ceļā novērš C3 konvertāzes aktivāciju un sekojošu C5 konvertāzes veidošanos, lai kontrolētu gan C3-mediēto ekstravaskulāro hemolīzi (EVH), gan termināla komplementa mediēto intravaskulāro hemolīzi (IVH).

C3G gadījumā komplementa alternatīvā ceļa pārmērīga aktivācija izraisa C3 nogulsņēšanos glomerulos, izraisot iekaisumu, glomerulāru bojājumu un nieru fibrozi. Iptakopāns selektīvi bloķē pārmērīgu aktivāciju alternatīvajā ceļā, kavējot ar alternatīvo ceļu saistītās C3 konvertāzes aktivitāti, kā rezultātā samazinās C3 šķelšanās un C3 nogulsņēšanās nierēs.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc vienas iptakopāna devas lietošanas alternatīvā komplementa ceļa inhibīcijas sākums, ko noteica, izmantojot *ex vivo* alternatīva ceļa testu, Bb līmeni (B faktora b fragments) un C5b-9 līmeni plazmā, veseliem brīvprātīgajiem bija ≤ 2 stundas.

Līdzīga iptakopāna iedarbība tika novērota pacientiem ar PNH, kuri iepriekš bija pakļauti anti-C5 līdzekļu iedarbībai, un pacientiem, kuri iepriekš nebija ārstēti.

Iepriekš neārstētiem PNH pacientiem iptakopāns 200 mg divas reizes dienā pēc 12 nedēļām samazināja LDH par > 60% salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, un iedarbība saglabājās līdz pētījuma beigām.

Pacientiem ar C3G vidējais C3 līmenis serumā palielinājās par 249% salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni iptakopāna terapijas 14. dienā, atspoguļojot patoloģiskās C3 šķelšanās kavēšanu. Plazmā šķīstošais C5b-9 un urīnā šķīstošais C5b-9 samazinājās no sākotnējā stāvokļa attiecīgi par 71,8% un 92,1% pirmajā novērojumā 30. dienā pēc ārstēšanas ar 200 mg iptakopāna divas reizes dienā. Ietekme saglabājās 12 mēnešu novērošanas periodā. Pamatojoties uz C3 nogulsņēšanās punktu skaita izmaiņām novēroja arī glomerulārā C3 nogulsņēšanās samazināšanos pēc 6 mēnešiem.

Sirds elektrofizioloģija

QTc klīniskajā pētījumā veseliem brīvprātīgajiem vienreizējas supratherapeitiskas iptakopāna devas līdz 1 200 mg (kas nodrošināja vairāk nekā 4 reizes lielāku iedarbību nekā 200 mg deva divas reizes dienā) neietekmēja sirds repolarizāciju vai QT intervālu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Paroksismāla nakts hemoglobīnūrija

Iptakopāna efektivitāte un drošums pieaugušiem pacientiem ar PNH tika novērtēti divos daudzcentru, atklātos, 24 nedēļu III fāzes pētījumos: aktīva salīdzinājuma kontrolētā pētījumā (APPLY-PNH) un vienas grupas pētījumā (APPOINT-PNH).

APPLY-PNH: ar anti-C5 ārstēti pacienti ar PNH

PASE-PNH pētījumā iesaistīja pieaugušus PNH pacientus (eritrocītu klona izmērs $\geq 10\%$) ar atlikušo anēmiju (hemoglobīns < 10 g/dl), neskatoties uz iepriekšējo ārstēšanu ar stabilu anti-C5 terapijas shēmu (ekulizumabu vai ravulizumabu) vismaz 6 mēnešus pirms randomizācijas.

Pacienti (N=97) tika randomizēti attiecībā 8:5, lai saņemtu vai nu 200 mg iptakopāna iekšķīgi divas reizes dienā (N=62) vai lai turpinātu anti-C5 terapiju (ekulizumabs N=23 vai ravulizumabs N=12) visu 24 nedēļu randomizētā kontrolētā periodā (RCP - *randomised controlled period*). Randomizācija tika stratificēta, pamatojoties uz iepriekšēju anti-C5 terapiju un transfūzijas vēsturi pēdējo 6 mēnešu laikā.

Demogrāfiskie rādītāji un sākotnējie slimības raksturlielumi kopumā bija labi līdzsvaroti starp terapijas grupām. Sākotnēji pacientu vidējais vecums (standarta novirze (SN)) bija attiecīgi 51,7 (16,9) gadi (diapazons 22-84) un 49,8 (16,7) gadi (diapazons 20-82) attiecīgi iptakopāna un anti-C5 grupās. Abās grupās 69% pacientu bija sievietes. Vidējais (SN) hemoglobīna līmenis bija 8,9 (0,7) g/dl un 8,9 (0,9) g/dl attiecīgi iptakopāna un anti-C5 grupā. Piecdesmit septiņi procenti (iptakopāna grupa) un 60% (anti-C5 grupa) pacientu saņēma vismaz vienu asins pārliešanu 6 mēnešu laikā pirms randomizācijas. To vidū vidējais (SN) transfūziju skaits bija attiecīgi 3,1 (2,6) un 4,0 (4,3) iptakopāna un anti-C5 grupā. Vidējais (SN) LDH līmenis bija 269,1 (70,1) U/l iptakopāna grupā un 272,7 (84,8) U/l anti-C5 grupā. Vidējais (SN) absolūtais retikulocītu skaits bija 193,2 (83,6) $10^9/l$ iptakopāna grupā un 190,6 (80,9) $10^9/l$ anti-C5 grupā. Vidējais (SN) kopējais PNH eritrocītu klonu lielums (II + III tips) bija 64,6% (27,5%) iptakopāna grupā un 57,4% (29,7%) anti-C5 grupā.

RCP laikā 1 pacients iptakopāna grupā pārtrauca ārstēšanu grūtniecības dēļ; neviens pacients anti-C5 grupā nepārtrauca ārstēšanu.

Efektivitāte pamatojās uz diviem primārajiem mērķa kritērijiem, lai pierādītu iptakopāna pārākumu pār anti-C5 hematoloģiskās atbildes reakcijas sasniegšanā pēc 24 nedēļu ilgas ārstēšanas bez nepieciešamības veikt asins pārliešanu, novērtējot to pacientu īpatsvaru, kuri uzrāda: 1) ilgstošu

hemoglobīna līmeņa paaugstināšanos par ≥ 2 g/dl salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni (hemoglobīna līmeņa uzlabošanās) un/vai 2) ilgstošu hemoglobīna līmeņa paaugstināšanos ≥ 12 g/dl.

Iptakopāns uzrādīja pārākumu pār anti-C5 terapiju attiecībā uz abiem primārajiem mērķa kritērijiem, kā arī vairākiem sekundārajiem mērķa kritērijiem, tai skaitā transfūziju novēršanu, hemoglobīna līmeņa izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni, hronisku slimību terapijas funkcionālo novērtējuma (FACIT - *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) - noguruma novērtējuma punktu skaitu, absolūto retikulocītu skaitu (ARC - *absolute reticulocyte counts*) un klīniskās pēkšņas hemolīzes gada rādītāju (skatīt 2. tabulu).

Iptakopāna terapijas ietekme uz hemoglobīnu tika novērota jau 7. dienā un saglabājās pētījuma laikā (skatīt 1. attēlu).

2. tabula. APPLY-PNH 24 nedēļu ilga randomizētā ārstēšanas perioda efektivitātes rezultāti

Mērķa kritēriji	Iptakopāns (N=62)	Anti-C5 (N=35)	Atšķirība (95% TI) p-vērtība
Primārie mērķa kritēriji			
Pacientu skaits, kuri sasniedza hemoglobīna līmeņa uzlabošanos (ilgstoša hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās ≥ 2 g/dl no sākotnējā līmeņa ^a bez transfūzijas) Atbildes reakcijas rādītājs ^c (%)	51/60 ^b 82,3	0/35 ^b 2,0	80,2 (71,2; 87,6) <0,0001
Pacientu skaits, kuri sasniedza ilgstošu hemoglobīna līmeņa paaugstināšanos ≥ 12 g/dl ^a bez transfūzijas Atbildes reakcijas rādītājs ^c (%)	42/60 ^b 68,8	0/35 ^b 1,8	67,0 (56,4; 76,9) <0,0001
Sekundārie mērķa kritēriji			
Pacientu skaits ar novērstu transfūziju ^e Transfūziju novēršanas rādītājs ^c (%)	59/62 ^b 94,8	14/35 ^b 25,9	68,9 (51,4; 83,9) <0,0001
Hemoglobīna līmeņa izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni (g/dl) (koriģēta vidējā vērtība ^f)	3,60	-0,06	3,66 (3,20; 4,12) <0,0001
FACIT- noguruma novērtējuma punktu skaita izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo (koriģēta vidējā vērtība ^g)	8,59	0,31	8,29 (5,28; 11,29) <0,0001
Klīniskā pēkšņa hemolīze ^{h,i} , % (n/N) Klīniskās pēkšņas hemolīzes gada rādītājs	3,2 (2/62) 0,07	17,1 (6/35) 0,67	RR=0,10 (0,02; 0,61) 0,01
Absolūtā retikulocītu skaita izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni (10 ⁹ /l) (koriģēta vidējā vērtība ^g)	-115,8	0,3	-116,2 (-132,0, -100,3) <0,0001
LDH izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli (koriģēta ģeometriskā vidējā vērtība ^g)	0,96	0,98	Attiecība = 0,99 (0,89; 1,10) 0,84
MAVEs ^h % (n/N) MAVEs ^h gada rādītājs	1,6 (1/62) 0,03	0 0	0,03 (-0,03; 0,10) 0,32

RR – riska attiecība; LDH - laktāta dehidrogenāze; MAVEs - nozīmīgi nevēlamie asinsvadu notikumi; TI – ticamības intervāls

^{a,d,h} Novērtēts laikā no 126. līdz 168. dienai^(a), no 14. līdz 168. dienai^(d), no 1. līdz 168. dienai^(h).

^b Pamatojoties uz novērotajiem datiem par novērtējamajiem pacientiem. (2 pacientiem, kuriem no 126. līdz 168. dienai daļēji trūkst centrālo hemoglobīna datu, hematoloģisko atbildes reakciju nevarēja viennozīmīgi noteikt. Hematoloģiskā atbildes reakcija tika atvasināta, izmantojot daudzkārtēju trūkstošās vērtības aprēķināšanu. Šie pacienti nepārtrauca ārstēšanu.)

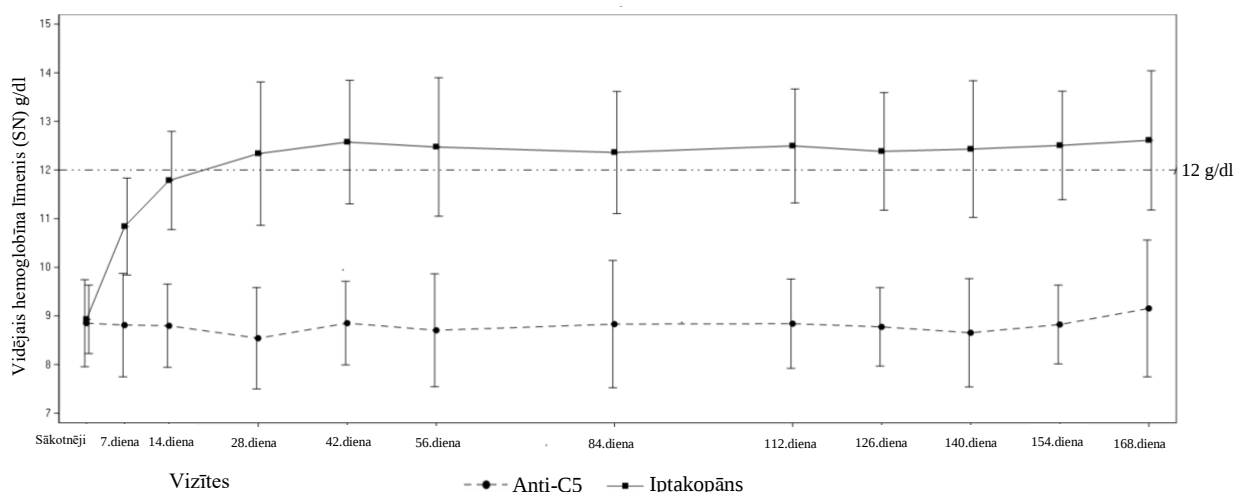
^c Atbildes reakcijas rādītājs atspoguļo aprēķināto modeļa īpatsvaru.

^e Transfūzijas novēršana ir definēta kā eritrocītu masas transfūziju neievadīšana laikā no 14. līdz 168. dienai vai atbilstība transfūzijas kritērijiem laikā no 14. līdz 168. dienai.

^{f,g} Koriģētās vidējās vērtības, kas novērtētas no 126. līdz 168. dienai 30 dienu laikā pēc transfūzijas, tika izslēgtas no analīzes^(f) vai iekļautas^(g) analīzē.

ⁱ Klīniskā pēkšņa hemolīze ir definēta kā atbilstība klīniskajiem kritērijiem (hemoglobīna līmeņa pazemināšanās ≥ 2 g/dl salīdzinājumā ar pēdējo novērtējumu vai 15 dienu laikā; vai smagas hemoglobīnūrijas, sāpīgas krīzes, disfāģijas pazīmes un simptomi vai citas nozīmīgas klīniskas ar PNH saistītas pazīmes un simptomi) un laboratoriskajiem kritērijiem (LDH $>1,5 \times$ NAR un ir paaugstinājies salīdzinājumā ar pēdējiem 2 novērtējumiem).

1. attēls. Vidējais hemoglobīna līmenis* (g/dl) APPLY-PNH 24 nedēļu randomizētā ārstēšanas periodā



*Piezīme. Attēlā iekļauti visi pētījumā apkopotie hemoglobīna dati, tajā skaitā vērtības 30 dienu laikā pēc eritrocītu transfūzijas.

APPOINT-PNH: ar komplementa inhibitoru iepriekš neārstētie pacienti

APPOINT-PNH bija vienas grupas pētījums, kurā piedalījās 40 pieaugušie PNH pacienti (eritrocītu klona izmērs $\geq 10\%$) ar hemoglobīna līmeni < 10 g/dl un LDH $> 1,5$ NAR, kuri iepriekš nebija ārstēti ar komplementa inhibitoru. Visi 40 pacienti saņēma iptakopānu 200 mg iekšķīgi divas reizes dienā 24 nedēļu atklātā pamatārstēšanas periodā.

Sākotnēji pacientu vidējais vecums (SN) bija 42,1 (15,9) gads (diapazons 18-81), un 43% bija sievietes. Vidējais (SN) hemoglobīna līmenis bija 8,2 (1,1) g/dl. Septiņdesmit procenti pacientu saņēma vismaz vienu asins pārliešanu 6 mēnešu laikā pirms ārstēšanas. To vidū vidējais (SN) transfūziju skaits bija 3,1 (2,1). Vidējais (SN) LDH līmenis bija 1 698,8 (683,3) U/l, un vidējais (SN) absolūtais retikulocītu skaits bija 154,3 (63,7) $10^9/l$. Vidējais (SN) kopējais PNH eritrocītu klona lielums (II + III tips) bija 42,7% (21,2%). Neviens pacients nepārtrauca ārstēšanu pētījuma pamatārstēšanas periodā.

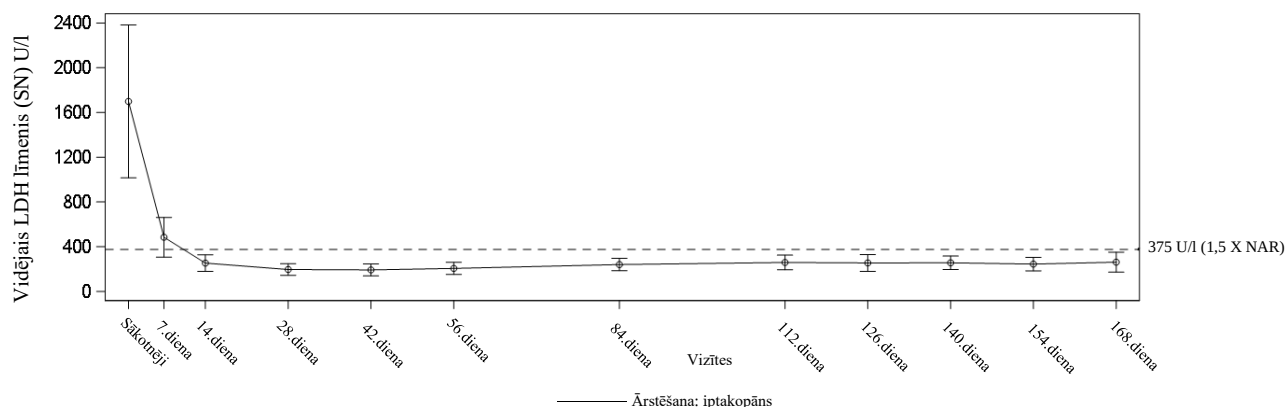
Efektivitāte pamatojās uz primāro mērķa kritēriju, novērtējot iptakopāna terapijas ietekmi uz to pacientu īpatsvaru, kuri sasniedza hemoglobīna līmeņa uzlabošanos (ilgstoša hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās par ≥ 2 g/dl, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, pēc 24 nedēļām bez nepieciešamības veikt eritrocītu transfūziju).

Sīkākus efektivitātes rezultātus skatīt 3. tabulā un vidējā LDH līmeņa izmaiņas 24 nedēļu pamatārstēšanas periodā skatīt 2. attēlā.

3. tabula. APPOINT-PNH 24 nedēļu ilga pamatārstēšanas perioda efektivitātes rezultāti

Mērķa kritēriji	Iptakopāns (N=62) 95% TI
Primārais mērķa kritērijs	
Pacientu skaits, kuri sasniedza hemoglobīna līmeņa uzlabošanos (ilgstoša hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās ≥ 2 g/dl no sākotnēja līmeņa ^a bez transfūzijas) Atbildes reakcijas rādītājs ^c (%)	31/33 ^b 92,2 (82,5; 100,0) ^d
Sekundārie mērķa kritēriji	
Pacientu skaits, kuri sasniedza ilgstošu hemoglobīna līmeņa paaugstināšanos ≥ 12 g/dl ^a bez transfūzijas Atbildes reakcijas rādītājs ^c (%)	19/33 ^b 62,8 (47,5; 77,5)
Pacientu skaits ar novērstu transfūziju ^{e,f} Transfūzijas novēršanas rādītājs ^c (%)	40/40 ^b 97,6 (92,5; 100,0)
Hemoglobīna līmeņa izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni (g/dl) (koriģēta vidējā vērtība ^g)	+4,3 (3,9; 4,7)
Klīniska pēkšņa hemolīze ^{i,j} , % (n/N) Klīnisku pēkšņu hemolīžu gada rādītājs	0/40 0,0 (0,0; 0,2)
Absolūtā retikulocītu skaita izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni ($10^9/l$) (koriģēta vidējā vērtība ^h)	-82,5 (-89,3; -75,6)
LDH izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli (koriģēta vidējā vērtība ^h)	-83,6 (-84,9; -82,1)
Pacientu ar MAVES ⁱ īpatsvars	0,0
^{a,e,h} Novērtēts laikā no 126. līdz 168. dienai ^(a) , no 14. līdz 168. dienai ^(e) , no 1. līdz 168. ^(h) dienai. ^b Pamatojoties uz novērotajiem datiem par novērtējamiem pacientiem. (7 pacientiem, kuriem no 126. līdz 168. dienai daļēji trūkst centrālo hemoglobīna datu, hematoloģisko atbildes reakciju nevarēja viennozīmīgi noteikt. Hematoloģiskā atbildes reakcija tika atvasināta, izmantojot daudzkārtēju trūkstošās vērtības aprēķināšanu. Šie pacienti nepārtrauca ārstēšanu.) ^c Atbildes reakcijas rādītājs atspoguļo aprēķināto modeļa īpatsvaru. ^d Ieguvuma pierādīšanas robežvērtība bija 15%, kas atbilst līmenim, kāds būtu sagaidāms, ārstējot ar anti-C5. ^f Transfūzijas novēršana ir definēta kā eritrocītu masas transfūziju neievadīšana laikā no 14. līdz 168. dienai vai atbilstība transfūzijas kritērijiem laikā no 14. līdz 168. dienai. ^{g,h} Koriģētās vidējās vērtības, kas novērtētas no 126. līdz 168. dienai 30 dienu laikā pēc transfūzijas, tika izslēgtas ^(f) vai iekļautas ^(g) analīzē. ⁱ Klīniskā pēkšņa hemolīze ir definēta kā atbilstība klīniskajiem kritērijiem (hemoglobīna līmeņa pazemināšanās ≥ 2 g/dl salīdzinājumā ar pēdējo novērtējumu vai 15 dienu laikā; vai smagas hemoglobinūrijas, sāpīgas krīzes, disfāģijas pazīmes vai simptomi vai citas nozīmīgas klīniskas ar PNH saistītas pazīmes un simptomi) un laboratoriskajiem kritērijiem (LDH $>1,5 \times$ NAR un ir paaugstinājies salīdzinājumā ar pēdējiem 2 novērtējumiem)	

2. attēls. Vidējais LDH līmenis (U/l) 24 nedēļu pamatārstēšanas periodā APPOINT-PNH



Komplementa 3 glomerulopātija

Iptakopāna efektivitāte un drošums C3G ārstēšanā tika novērtēts kopumā 101 pacientam ar C3G vienā pivotālā III fāzes pētījumā (APPEAR-C3G, pacientiem ar dabiskām nierēm, N=74) un divos atbalstošajos atklātajos pētījumos (pētījums X2202 pacientiem ar dabiskām nierēm (N=16) un pacientiem ar recidivējošu C3G recidīvu (N=11), un pagarinājuma pētījums).

APPEAR-C3G

APPEAR-C3G – daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums, kurā tika iekļauti 74 pieaugušie pacienti ar biopsijas apstiprinātu C3G, UPCR ≥ 1 g/g un aGFĀ ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Pacienti tika randomizēti (1:1), lai saņemtu vai nu iptakopānu 200 mg iekšķīgi divas reizes dienā (N=38) vai placebo (N=36) 6 mēnešus, kam sekoja 6 mēnešu atklātais ārstēšanas periods, kurā pacienti saņēma iptakopānu 200 mg iekšķīgi divas reizes dienā. Visi 74 pacienti pabeidza dubultmaskēto periodu un 73 pacienti pabeidza atklāto iptakopāna terapijas periodu.

Pacienti lietoja stabilu maksimāli panesamo renīna-angiotensīna sistēmas (RAS) inhibitora devu. Randomizācija tika stratificēta pēc tā, vai pacienti vienlaicīgi saņēma imūnsupresīvu terapiju (t.i., kortikosteroīdu un/vai mikofenolāta mofetilu/nātriju (MMF/MPS)). Visām šīm terapijām (t.i., RAS inhibitoriem, kortikosteroīdiem un MMF/MPS) bija jābūt stabilās devās 90 dienas pirms randomizācijas un visa pētījuma laikā.

Sākotnēji pacientu vidējais vecums (standarta novirze (SN)) bija 26,1 (10,4) gadi (diapazons 18-52) un 29,8 (10,8) gadi (diapazons 18-60) attiecīgi iptakopāna un placebo grupā. C3G diagnozes brīdī 40% (iptakopāns) un 17% (placebo) pacientu bija <18 gadi. Sievietes bija 29% (iptakopāns) un 44% (placebo). Ģeometriskais vidējais UPCR bija attiecīgi 3,33 g/g un 2,58 g/g iptakopāna un placebo grupā. Vidējais modelētais vēsturiskais aGFĀ līknes slīpums (*slope*) pirms randomizācijas bija -10,75 salīdzinājumā ar -7,64 ml/min/1,73 m² gadā attiecīgi iptakopāna un placebo grupā. Vidējais (SN) aGFĀ bija 89,3 (35,2) ml/min/1,73 m² un 99,2 (26,9) ml/min/1,73 m² attiecīgi iptakopāna un placebo grupā. Apakštipi bija C3 glomerulonefrīts (C3GN) 68% (iptakopāns) un 89% (placebo) pacientu, un blīvo depoziātu slimība (DDD – *dense deposit disease*) 23,7% (iptakopāns) un 2,8% (placebo). Stablu imūnsupresīvas terapijas devu ar kortikosteroīdu un/vai MMF/MPS lietoja 42% (iptakopāns) un 47% (placebo) pacientu.

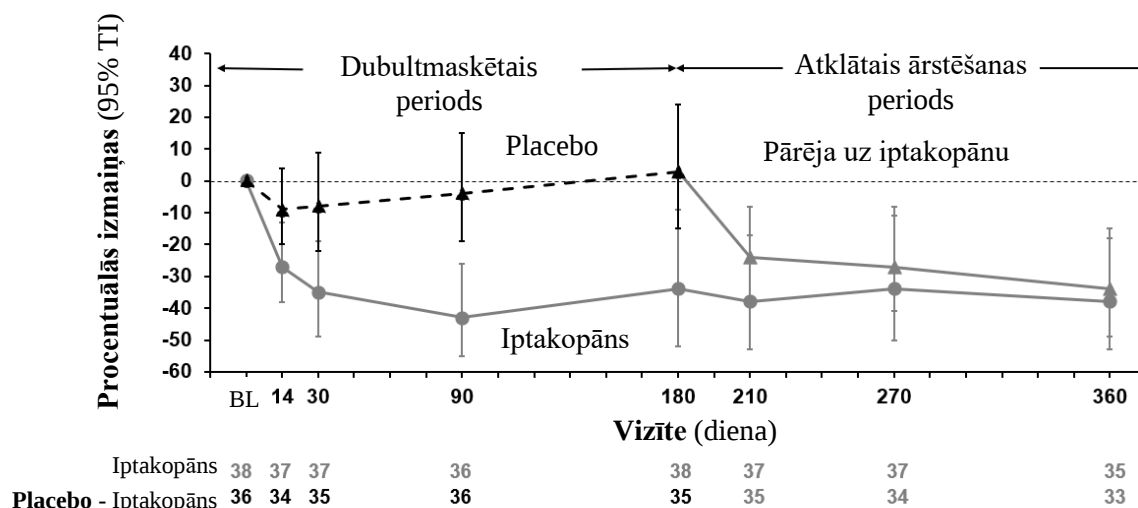
Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija 24 stundu UPCR procentuālā samazināšanās, salīdzinot ar sākotnējo līmeni pēc 6 mēnešu ārstēšanas.

Iptakopāns bija pārāks par placebo, ar statistiski nozīmīgu 24 stundu UPCR samazināšanos par 35,1% (95% TI: 13,8%; 51%, 1-pusējs $p=0,0014$) salīdzinājumā ar placebo pēc 6 mēnešu ārstēšanas (attiecīgi -30,2% un +7,6% iptakopānam un placebo). Iptakopāna ietekme uz 24 stundu UPCR saglabājās līdz 12 mēnešiem (-40,0% no sākotnējā līmeņa). Pacientiem, kuri nomainīja placebo uz iptakopānu 6 mēnešu atklātā ārstēšanas periodā, 24 stundu UPCR samazinājās par 31,0% laikā no 6. līdz

12. mēnesim. Pirmās rīta urīna iztukšošanas (FMV - *first morning void*) UPCR trajektorija ir attēlota 3. attēlā.

Post-hoc analizē ārstēšana ar iptakopānu samazināja pacientu ar nefrotiskā diapazona proteīnūriju (definēta kā UPCR ≥ 3 g/g) procentuālo īpatsvaru no 55,3% sākotnējā līmenī līdz 31,6% un 36,8% attiecīgi 6. un 12. mēnesī. Pacientu ar nefrotiskā diapazona proteīnūriju, kuri tika randomizēti placebo grupā, procentuālais īpatsvars palielinājās no 30,6% sākotnējā līmenī līdz 41,7% 6. mēnesī. Pēc pārejas uz ārstēšanu ar iptakopānu tas samazinājās līdz 27,8% 12. mēnesī.

3. attēls. FMV UPCR ģeometriskā vidēja procentuālās izmaiņas no sākotnējā līmeņa līdz 12 mēnešiem (APPEAR-C3G)



Iptakopāna terapija 6 mēnešu laikā nodrošināja skaitlisku aGFĀ uzlabošanos par 2,2 ml/min/1,73 m² (95% TI: -2,7; 7,1; vienus p=0,3241), salīdzinot ar placebo (1,3 un -0,9 ml/min/1,73 m² attiecīgi iptakopānam un placebo). Pētījuma 12 mēnešu laikā aGFĀ saglabājās stabils iptakopāna terapijas grupā (+0,4 ml/min/1,73 m² no sākotnējā līmeņa).

6 mēnešus ilga iptakopāna terapija izraisīja glomerulārās C3 nogulsnešanās vidējo atšķirību par -1,9 (95% TI: -3,3; -0,5; nominālais vienus p=0,0053) salīdzinājumā ar placebo. Izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, lietojot iptakopānu, bija -0,78 (95% TI: -1,81; 0,25), salīdzinot ar palielināšanos par 1,09 (95% TI: 0,11; 2,08), lietojot placebo.

X2202 un pārejas pagarinājuma pētījums

Iptakopāna efektivitāti pieaugušajiem ar C3G apstiprināja atklāts II fāzes pētījums X2202 pacientiem ar C3G dabiskajā nierē (N=16), un pacientiem ar recidivējošu C3G pēc nieres transplantācijas (N=11) 3 mēnešu laikā.

Recidivējošas C3G diagnozes gadījumā bija nepieciešams histoloģisks glomerulārās C3 krāsošanas intensitātes novērtējums nesen veiktā transplantētās nieres biopsijā. Sākotnējais vidējais vecums bija 35 gadi (diapazons no 18 līdz 70), ģeometriskais vidējais UPCR bija 0,32 g/g, vidējais (SN) aGFĀ bija 52,2 (17,29) ml/min/1,73 m², un C3 nogulsnešanās novērtējuma punktu skaita mediāna sākuma stāvoklī bija 3 skalā no 0 līdz 12. Visi pacienti papildus kalcineirīna inhibitoriem lietoja MMF/MPS un/vai kortikosteroīdus.

Pacientiem ar dabisko nieri iptakopāns izraisīja statistiski nozīmīgu 24 stundu UPCR samazināšanos par 45% (-162,6 g/mol) (p=0,0003) 3 mēnešos. Pacientiem ar recidivējošu C3G iptakopāns būtiski samazināja histoloģisko C3 nogulsnešanās novērtējuma punktu skaitu par 2,50 (p=0,0313) 3 mēnešos.

Vairākums (n=26) pacientu no pētījuma pārgāja uz pagarinājuma pētījumu, lai saņemtu 200 mg iptakopāna divas reizes dienā līdz 39 mēnešiem. Vidējais UPCR un aGFĀ saglabājās stabils visa pētījuma laikā 16 pacientiem ar C3G dabiskajā nierē. No 10 pacientiem ar recidivējošu C3G pēc

transplantācijas 2 pacienti pārtrauca dalību nieru darbības pasliktināšanās dēļ. Pārējiem 8 dalībniekiem aGfA un UPCR būtībā palika nemainīgi līdz novērošanas perioda beigām (līdz 48 mēnešiem).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ar FABHALTA vienā vai vairākās PNH un C3G pediatrikās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas iptakopāns sasniedza maksimālo koncentrāciju plazmā aptuveni 2 stundas pēc devas lietošanas. Lietojot ieteicamo 200 mg devu divas reizes dienā, līdzsvara koncentrācijas stāvoklis tiek sasniegts aptuveni 5 dienās ar nelielu uzkrāšanos (1,4 reizes). Veseliem brīvprātīgajiem līdzsvara koncentrācijas stāvokļa $C_{max,ss}$ (ģeometriskais vidējais (%CV)) bija 4 020 ng/ml (23,8%) un $AUC_{tau,ss}$ bija 25 400 ng*h/ml (15,2%). Iptakopāna farmakokinētikas starppersonu un individuālā mainība ir zema vai vidēji izteikta.

Pētījuma rezultāti par uztura ietekmi, kurā veseliem brīvprātīgajiem bija maltīte ar augstu kaloriju un augstu tauku saturu, liecināja, ka uzturs neietekmē iptakopāna C_{max} un zemlīknes laukumu (AUC). Tāpēc iptakopānu var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkliede

Iptakopāns uzrādīja no koncentrācijas atkarīgu saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām, jo sistēmiskajā asinsritē saistījās ar mērķa FB. Attiecīgajās klīniskajās plazmas koncentrācijās no 75 līdz 93% iptakopāna *in vitro* bija saistīti ar olbaltumvielām. Pēc 200 mg iptakopāna lietošanas divas reizes dienā ģeometriskais vidējais šķietamais izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijā bija aptuveni 265 litri.

Biotransformācija

Metabolisms ir galvenais iptakopāna eliminācijas ceļš, aptuveni 50% devas tiek attiecināti uz oksidācijas ceļiem. Iptakopāna metabolisms ietver N-dealkilēšanu, O-deetilēšanu, oksidāciju un dehidrogenēšanu, ko galvenokārt veicina CYP2C8 ar nelielu CYP2D6 ieguldījumu. Tieša glikuronizācija (ar UGT1A1, UGT1A3 un UGT1A8) ir maznozīmīgs ceļš. Plazmā iptakopāns bija galvenais komponents, kas veidoja 83% no $AUC_{0-48 h}$. Divi acilglikuronīdi bija vienīgie metabolīti, kas tika atklāti plazmā, un to daudzums bija neliels, veidojot 8% un 5% no $AUC_{0-48 h}$. Iptakopāna metabolītus neuzskata par farmakoloģiski aktīviem.

Eliminācija

Pētījumā veseliem brīvprātīgajiem pēc vienreizējas [^{14}C]-iptakopāna 100 mg perorālas devas lietošanas vidējā kopējā radioaktivitātes (iptakopāna un metabolītu) izdalīšanās ar fēcēm bija 71,5% un ar urīnu 24,8%. Precīzāk, 17,9% devas izdalījās kā iptakopāns neizmainītā veidā ar urīnu un 16,8% - ar fēcēm. Pēc iptakopāna 200 mg devas lietošanas divas reizes dienā šķietamais klīrenss (CL/F) līdzsvara koncentrācijas stāvoklī ir 7 960 ml/h. Iptakopāna eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) līdzsvara koncentrācijas stāvoklī ir aptuveni 25 stundas pēc iptakopāna 200 mg devas lietošanas divas reizes dienā.

Linearitāte/nelinearitāte

Lietojot devas no 25 līdz 100 mg divas reizes dienā, iptakopāna farmakokinētika kopumā bija mazāka par devai proporcionālu. Tomēr iekšķīgi lietotas 100 mg un 200 mg devas bija aptuveni proporcionālas devai. Nelinearitāti galvenokārt noteica iptakopāna piesātināmā saistīšanās ar tā mērķa FB plazmā.

Zāļu mijiedarbība

Īpašs mijiedarbības pētījums, kurā iptakopāns tika lietots vienlaicīgi ar citām zālēm, tika veikts veseliem brīvprātīgajiem, un tajā nepierādīja nekādu klīniski nozīmīgu mijiedarbību.

Iptakopāns kā substrāts

CYP2C8 inhibitori

Lietojot iptakopānu vienlaicīgi ar klopidoģrelu (vidēji spēcīgu CYP2C8 inhibitoru), iptakopāna C_{max} un AUC palielinājās attiecīgi par 5% un 36%.

OATP1B1/OATP1B3 inhibitori

Ja iptakopānu lieto vienlaicīgi ar ciklosporīnu (spēcīgs OATP 1B1/1B3 inhibitors un PgP un BCRP inhibitors), iptakopāna C_{max} un AUC palielinājās attiecīgi par 41% un 50%.

Iptakopāns kā inhibitors

PgP substrāti

Iptakopāna klātbūtnē digoksīna (PgP substrāta) C_{max} palielinājās par 8%, kamēr tā AUC nemainījās.

OATP substrāti

Iptakopāna klātbūtnē rosuvastatīna (OATP substrāta) C_{max} un AUC nemainījās.

Īpašas pacientu grupas

Populācijas farmakokinētikas (FK) analīze tika veikta, pamatojoties uz datiem par 234 pacientiem. Vecums (no 18 līdz 84 gadiem), ķermeņa masa, aGFĀ, rase un dzimums būtiski neietekmēja iptakopāna FK. Pētījumi, kuros piedalījās Āzijas pacienti, pierādīja, ka iptakopāna FK ir līdzīga kā baltās rases pacientiem.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu ietekmi uz iptakopāna klīrensu novērtēja, izmantojot populācijas FK analīzi. Pacientiem ar normālu nieru darbību un pacientiem ar viegliem (aGFĀ no 60 līdz 90 ml/min) vai vidēji smagiem (aGFĀ no 30 līdz 60 ml/min) nieru darbības traucējumiem iptakopāna klīrenss klīniski nozīmīgi neatšķīrās, un deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai dializējamie nav pētīti.

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz pētījumu pacientiem ar viegliem (*Child-Pugh A*, $n=8$), vidēji smagiem (*Child-Pugh B*, $n=8$) vai smagiem (*Child-Pugh C*, $n=6$) aknu darbības traucējumiem, tika novērota nenoīmīga ietekme uz iptakopāna kopējo sistēmisko iedarbību, salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību. Nesaistītā iptakopāna C_{max} palielinājās attiecīgi 1,4 -, 1,7 - un 2,1 reizes, bet nesaistītā iptakopāna AUC_{inf} palielinājās attiecīgi 1,5 -, 1,6 - un 3,7 reizes pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Toksiska ietekme uz reproduktivitāti

Pētījumos par perorālas devas ietekmi uz dzīvnieku fertilitāti iptakopāns neietekmēja fertilitāti žurku tēviņiem līdz lielākajai pārbaudītajai devai (750 mg/kg/dienā), kas 6 reizes pārsniedz MRHD, pamatojoties uz AUC. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos pēc perorālas ievadīšanas žurkām un suņiem, lietojot devas, kas >3 reizes pārsniedz MRHD, pamatojoties uz AUC, novēroja atgriezenisku

ietekmi uz tēviņu reproduktīvo sistēmu (sēklinieku tubulāro deģenerāciju un hipospermatoģenēzi) bez acīmredzamas ietekmes uz spermatozoīdu skaitu, morfoloģiju vai kustīgumu, vai uz fertilitāti.

Mātīšu fertilitātes un agrīnas embriju attīstības pētījumā žurkām ar iptakopānu saistītā atrade aprobežojās ar palielinātu zudumu pirms un pēc implantācijas un līdz ar to dzīvu embriju skaita samazināšanos, tikai lietojot lielāko devu 1 000 mg/kg/dienā iekšķīgi, kas aptuveni 5 reizes pārsniedz MRHD, pamatojoties uz kopējo AUC. Deva 300 mg/kg/dienā ir deva, kuru lietojot nenovēro nevēlamu iedarbību (NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level*), kas, pamatojoties uz AUC, aptuveni 2 reizes pārsniedz MRHD.

Dzīvnieku reproduktivitātes pētījumi ar žurkām un trušiem pierādīja, ka iptakopāna perorāla lietošana organoģenēzes laikā neizraisīja negatīvu toksisku ietekmi uz embriju vai augli līdz pat lielākajām devām, kas 5 reizes (žurkām) un 8 reizes (trušiem) pārsniedz MRHD 200 mg divas reizes dienā, pamatojoties uz AUC.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā žurkām, lietojot iptakopānu iekšķīgi mātītēm grūsnības, dzemdību un laktācijas laikā (no 6. grūsnības dienas līdz 21. laktācijas dienai), netika novērota nevēlama ietekme uz grūsnām mātītēm vai pēcnācējiem līdz lielākajai pārbaudītajai devai 1 000 mg/kg/dienā (aptuveni 5 reizes pārsniedz MRHD, pamatojoties uz AUC).

Atkārtotas devas toksicitāte

Hroniskas toksicitātes pētījumā viens vīriešu dzimuma suns, lietojot augstāko devas līmeni (gandrīz 20 reizes lielāku par klīniskās iedarbības robežu) tika iemidzināts 103 dienas pēc iptakopāna ievadīšanas neatgriezeniskas, neregeneratīvas smagas anēmijas dēļ, kas saistīta ar kaulu smadzeņu fibrozi. Ārstēšanas fāzē tika novērota hematoloģiska atrade, kas liecināja par iekaisumu un diseritropoēzi. Novērotās atrades mehānisms nav noskaidrots, un nevar izslēgt saistību ar ārstēšanu.

Mutagenitāte un kancerogenitāte

In vitro un *in vivo* testu sērijā iptakopāns nebija genotoksisks vai mutagēns.

Kancerogenitātes pētījumos ar pelēm un žurkām, lietojot iptakopānu perorāli, netika atklāts kancerogēns potenciāls. Lielākās iptakopāna devas, kas pētītas pelēm (1 000 mg/kg/dienā) un žurkām (750 mg/kg/dienā), bija attiecīgi aptuveni 4 un 12 reizes lielākas par MRHD, pamatojoties uz AUC.

Fototoksicitāte

In vitro un *in vivo* fototoksicitātes testi bija neviennozīmīgi. *In vivo* fototoksicitātes pētījumā ar iptakopānu devās no 100 līdz 1 000 mg/kg (līdzvērtīgas 38 reizes lielākām par cilvēka kopējo C_{max} , lietojot MRHD), dažām pelēm pēc apstarošanas novēroja pārejošu minimālu eritēmu, kreveles un sausumu, kā arī ausu vidējās masas nelielu palielināšanos, kas nav atkarīga no devas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas apvalks

Želatīns

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Apdrukas tinte

Melnais dzelzs oksīds (E172)
Koncentrēts amonjaka šķīdums (E527)
Kālija hidroksīds (E525)
Propilēnglikols (E1520)
Šellaka (E904)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

FABHALTA ir pieejams PVH/PE/PVDH blisteros ar alumīnija folijas pārklājumu.

Iepakojumi, kas satur 28 vai 56 cietās kapsulas.

Vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 168 (3 iepakojumi pa 56) cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1802/001-003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2024. gada 17. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovēnija

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Vācija

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms FABHALTA laišanas tirgū katrā dalībvalstī, reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar valsts kompetento iestādi (VKI) par izglītības programmas saturu un formātu, ieskaitot saziņas līdzekļus, izplatīšanas kārtību un citus programmas aspektus.

Izglītības programmas mērķis ir sniegt veselības aprūpes speciālistiem (VAS) un pacientiem vai aprūpētajiem izglītojošu informāciju par šādām drošuma jomām:

- iekapsulētu baktēriju izraisītas infekcijas;
- nopietna hemolīze pēc iptakopāna lietošanas pārtraukšanas pacientiem ar PNH.

RAĪ jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā FABHALTA tiek laists tirgū, visiem VAS, kuri parakstīs vai lieto FABHALTA, ir piekļuve vai tiek nodrošināti šādi izglītojošie materiāli:

- izglītojošais materiāls ārstam,
- informācijas pakete pacientam.

Izglītojošais materiāls ārstam:

- zāļu apraksts,
- rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem.

- **Rokasgrāmatā veselības aprūpes speciālistiem jābūt iekļautai šādai galvenajai informācijai**

- FABHALTA var paaugstināt nopietnu infekciju risku, ko izraisa iekapsulētās baktērijas, tajā skaitā *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* un *Haemophilus influenzae*.
- Pārliedzināties, ka pacienti pirms ārstēšanas uzsākšanas ir vakcinēti pret *N. meningitidis* un *S. pneumoniae*, un/vai saņēma antibiotiku profilaksi līdz 2 nedēļām pēc vakcinācijas.
- Ieteikums pacientiem vakcinēties pret *H. influenzae*, ja ir pieejamas vakcīnas.
- Nodrošināt, ka FABHALTA izsniedz tikai pēc rakstiska apstiprinājuma, ka pacients ir saņēmis vakcināciju pret *N. meningitidis* un *S. pneumoniae* saskaņā ar spēkā esošajām nacionālajām vakcinācijas vadlīnijām un/vai profilaktiski lieto antibiotikas.
- Nodrošināt, ka zāļu parakstītāji vai farmaceiti ik gadu saņemtu atgādinājumus par obligātajām revakcinācijām saskaņā ar spēkā esošajām nacionālajām vakcinācijas vadlīnijām (ieskaitot *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* un, ja iespējams, *H. influenzae*).
- Kontrolēt pacientus, vai nerodas sepses, meningīta vai pneimonijas pazīmes un simptomi, piemēram: drudzis ar drebuļiem vai bez tiem, galvassāpes un drudzis, drudzis un izsitumi, drudzis ar sāpēm krūškurvī un klepu, drudzis ar elpas trūkumu/paātrinātu elpošanu, drudzis ar augstu sirdsdarbības ātrumu, galvassāpes ar sliktu dūšu vai vemšanu, galvassāpes ar stīvu kaklu vai stīvu muguru, apjukums, ķermeņa sāpes ar gripai līdzīgiem simptomiem, lipīga āda, pret gaismu jutīgas acis. Ja ir aizdomas par bakteriālu infekciju, nekavējoties jāārstē ar antibiotikām.
- FABHALTA lietošanas pārtraukšana pacientiem ar PNH var paaugstināt nopietnas hemolīzes risku, tāpēc ir svarīgi konsultēties par dozēšanas grafika ievērošanu, kā arī rūpīgi kontrolēt hemolīzes pazīmes pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Ja nepieciešama FABHALTA lietošanas pārtraukšana, jāapsver alternatīva terapija. Ja pēc FABHALTA lietošanas pārtraukšanas notiek hemolīze, jāapsver iespēja atsākt ārstēšanu ar FABHALTA. Iespējamās pazīmes un simptomi, kam jāpievērš uzmanība, ir paaugstināts laktāta dehidrogenāzes (LDH) līmenis kopā ar pēkšņa

hemoglobīna vai PNH klona lieluma samazināšanos, nogurums, hemoglobīnūrija, sāpes vēderā, aizdusa, disfāģija, erektilā disfunkcija vai nozīmīgi nevēlamie asinsvadu notikumi, tajā skaitā tromboze.

- Sīkāka informācija pacientiem ar PNH par PASS un, ja nepieciešams, kā iekļaut pacientus.

Informācijas pakete pacientam:

- lietošanas instrukcija,
 - pacienta vai aprūpētāja rokasgrāmata,
 - pacienta drošuma kartīte.
- **Pacienta vai aprūpētāja rokasgrāmatā jābūt iekļautai šādai galvenajai informācijai**
 - Ārstēšana ar FABHALTU var paaugstināt nopietnu infekciju risku.
 - Ārsti Jūs informēs par to, kādas vakcinācijas ir nepieciešamas pirms ārstēšanas uzsākšanas un/vai par nepieciešamību profilaktiski lietot antibiotikas.
 - Nopietnas infekcijas pazīmes un simptomi ir drudzis ar drebuļiem vai bez tiem, galvassāpes un drudzis, drudzis un izsitumi, drudzis ar sāpēm krūškurvī un klepu, drudzis ar elpas trūkumu/paātrinātu elpošanu, drudzis ar augstu sirdsdarbības ātrumu, galvassāpes ar sliktu dūšu vai vemšanu, galvassāpes ar kakla stīvumu vai muguras stīvumu, apjukums, ķermeņa sāpes ar gripai līdzīgiem simptomiem, lipīga āda, pret gaismu jutīgas acis.
 - Jāsaņemas ar ārstu, ja Jums rodas kāda no iepriekš minētajām pazīmēm vai simptomiem, un nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība tuvākajā medicīnas iestādē.
 - Ja Jums ir PNH, FABHALTA lietošanas pārtraukšana var paaugstināt nopietnu eritrocītu sabrukšanas (hemolīzes) risku. Ir svarīgi ievērot iepiņlānoto ārstēšanas shēmu. Iespējamās pazīmes un simptomi, kam jāpievērš uzmanība, ir nogurums, asinis urīnā, sāpes vēderā, elpas trūkums, apgrūtināta rīšana, erektilā disfunkcija vai nozīmīgi nevēlamie asinsvadu notikumi, tajā skaitā tromboze.
 - Jākonsultējas ar ārstu pirms FABHALTA lietošanas pārtraukšanas.
 - Ja esat izlaidis devu, lietojiet to pēc iespējas ātrāk, pat ja lietošanas laiks ir tuvu nākamajai devai.
 - Jūs saņemsiet pacienta drošuma kartīti, un Jums tā ir jāņem līdzi un jāpasaka jebkuram ārstējošam veselības aprūpes speciālistam, ka Jūs ārstē ar FABHALTA.
 - Ja Jums ir kādas nevēlamas blakusparādības, tai skaitā infekcijas vai nopietna hemolīze, ir svarīgi par tām ziņot nekavējoties.
 - Ja Jums ir PNH, Jūs saņemsiet sīkāku informāciju par iekļaušanu PASS.
 - **Pacienta drošuma kartīte**
 - Paziņojums, ka pacients saņem FABHALTA.
 - Iekapsulēto baktēriju izraisītu nopietnu infekciju pazīmju un simptomu apraksts un brīdinājums nekavējoties vērsties pēc ārstēšanas ar antibiotikām, ja ir aizdomas par bakteriālu infekciju.
 - Kontaktinformācija, kur veselības aprūpes speciālists var saņemt papildu norādījumus.
 - **Kontrolētas izplatīšanas sistēma**
 - RAĪ nodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā tiek tirgots FABHALTA, ir ieviesta sistēma, kuras mērķis ir kontrolēt piekļuvi, kas pārsniedz parasto riska mazināšanas pasākumu līmeni. Pirms zāļu izsniegšanas ir jāizpilda šāda prasība:
 - jāiesniedz rakstisks apstiprinājums par pacienta vakcināciju pret *N. meningitidis* un *S. pneumoniae* infekcijām un/vai profilaktisku antibiotiku lietošanu saskaņā ar nacionālajām vakcinācijas vadlīnijām.
 - **Ikgadējs atgādinājums par obligātu revakcināciju**
 - RAĪ reizi gadā jānosūta parakstītājiem vai farmaceitiem, kuri paraksta/izsniedz FABHALTA, atgādinājums, lai parakstītājs/farmaceits pārbaudītu, vai, ārstējoties

ar FABHALTA, viņu pacientiem ir nepieciešama revakcinācija (revakcinācija) pret *N. meningitidis* un *S. pneumoniae* infekcijām saskaņā ar spēkā esošajām nacionālajām vakcinācijas vadlīnijām.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE, KAS SATUR 28 CIETĀS KAPSULAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

FABHALTA 200 mg cietās kapsulas
iptacopanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur iptakopāna hidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 200 mg iptakopāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

28 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1802/001 28 cietās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

FABHALTA 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**STARPIEPAKOJUMS KASTĪTEL, KAS SATUR 28 CIETĀS KAPSULAS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

FABHALTA 200 mg cietās kapsulas
iptacopanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur iptakopāna hidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 200 mg iptakopāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

14 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

‘Iekļaujams QR kods’

www.fabhalta.eu

Nolasīt kodu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1802/001 28 cietās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

FABHALTA 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE, KAS SATUR 56 CIETĀS KAPSULAS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

FABHALTA 200 mg cietās kapsulas
iptacopanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur iptakopāna hidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 200 mg iptakopāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

56 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

‘Iekļaujams QR kods’

www.fabhalta.eu

Nolasīt kodu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1802/002

56 cietās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

FABHALTA 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

FABHALTA 200 mg cietās kapsulas
iptacopanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur iptakopāna hidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 200 mg iptakopāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

Vairāku kastīšu iepakojums: 168 (3 x 56) kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1802/003 168 (3 x 56) cietās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

FABHALTA 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

FABHALTA 200 mg cietās kapsulas
iptacopanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur iptakopāna hidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 200 mg iptakopāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

56 kapsulas
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

‘Iekļaujams QR kods’
www.fabhalta.eu
Nolasīt kodu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1802/003 168 (3 x 56) cietās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

FABHALTA 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

FABHALTA 200 mg kapsulas
iptacopanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

FABHALTA 200 mg cietās kapsulas *iptacopanum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir FABHALTA un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms FABHALTA lietošanas
3. Kā lietot FABHALTA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt FABHALTA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir FABHALTA un kādam nolūkam to lieto

FABHALTA satur aktīvo vielu iptakopānu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par komplementa inhibitoriem.

FABHALTA lieto:

- vienu pašu pieaugušajiem pacientiem, lai ārstētu paroksismālu nakts hemoglobinūriju (PNH), slimību, kuras gadījumā imūnā sistēma (organisma dabīgā aizsardzības sistēma) uzbrūk un bojā sarkanās asins šūnas. FABHALTA lieto pieaugušajiem, kuriem ir anēmija (mazs sarkano asins šūnu skaits) sarkano asins šūnu sabrukšanas dēļ;
- pieaugušajiem, lai ārstētu pacientus ar slimību, ko sauc par komplementa 3 glomerulopātiju (C3G)
 - kopā ar renīna-angiotensīna sistēmas inhibitoru (RAS inhibitoru) vai
 - atsevišķi, ja RAS inhibitors nedarbojas labi vai to nevar lietot.

FABHALTA aktīvā viela iptakopāns iedarbojas uz olbaltumvielu, ko sauc par B faktoru un kas ir iesaistīts organisma imūnās sistēmas daļā, ko sauc par “komplementa sistēmu”.

Pacientiem ar PNH komplementa sistēma ir pārāk aktīva, izraisot sarkano asins šūnu iznīcināšanu un sabrukšanu, kas var izraisīt anēmiju, nogurumu, apgrūtinātu darbošanos, sāpes, sāpes kuņģī (vēderā), tumšas krāsas urīnu, elpas trūkumu, apgrūtinātu rīšanu, impotenci un asins recekļu veidošanos. Piesaistoties faktora B olbaltumvielai un bloķējot to, iptakopāns var apturēt komplementa sistēmas “uzbrukumu” sarkanajām asins šūnām. Pierādīts, ka šīs zāles palielina sarkano asins šūnu skaitu un tādējādi var mazināt anēmijas simptomus.

Pacientiem ar C3G komplementa sistēma ir pārāk aktīva, rezultātā C3 nogulsņējas glomerulos (kas ir nieru daļa), izraisot iekaisumu un fibrozi (audu rētošanās un sabiezēšana). Tā rezultātā pacientiem ar C3G bieži ir augsts olbaltumvielu līmenis urīnā (proteinūrija) un laika gaitā pakāpeniski pasliktinās nieru darbība. Pievienojoties B faktora olbaltumvielai, iptakopāns var samazināt C3 nogulsņēšanos

nierēs. Ir pierādīts, ka šīs zāles samazina olbaltumvielu līmeni urīnā un mazina nieru darbības pasliktināšanos.

2. Kas Jums jāzina pirms FABHALTA lietošanas

Nelietojiet FABHALTA šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret iptakopānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs neesat vakcinēts pret *Neisseria meningitidis* un *Streptococcus pneumoniae*, ja vien ārsts nenolemj, ka nepieciešama steidzama ārstēšana ar FABHALTA;
- ja pirms FABHALTA ārstēšanas uzsākšanas Jums ir infekcija, ko izraisījušas noteikta veida baktērijas, ko sauc par iekapsulētām baktērijām, tajā skaitā *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* vai B tipa *Haemophilus influenzae*.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nopietna infekcija, ko izraisa iekapsulētās baktērijas

FABHALTA var paaugstināt inficēšanās risku, ko izraisa iekapsulētās baktērijas, tajā skaitā *Neisseria meningitidis* (baktērijas, kas izraisa meningokoku slimību, tajā skaitā nopietnu smadzeņu apvalku un asins infekciju) un *Streptococcus pneumoniae* (baktērijas, kas izraisa pneimokoku slimību, tajā skaitā plaušu, ausu un asins infekciju).

Pirms uzsākt FABHALTA lietošanu, konsultējieties ar ārstu, lai pārliecinātos, ka esat vakcinēts pret *Neisseria meningitidis* un *Streptococcus pneumoniae*. Jūs varat saņemt vakcināciju arī pret B tipa *Haemophilus influenzae*, ja tā ir pieejama Jūsu valstī. Pat, ja esat šīs vakcīnas saņēmis iepriekš, iespējams, pirms FABHALTA lietošanas uzsākšanas Jums joprojām var būt nepieciešama revakcinācija.

Šīs vakcinācijas jāveic vismaz 2 nedēļas pirms FABHALTA lietošanas uzsākšanas. Ja tas nav iespējams, Jūs vakcinēs cik drīz vien iespējams pēc FABHALTA lietošanas uzsākšanas, un ārsts Jums izrakstīs antibiotikas lietošanai līdz 2 nedēļām pēc vakcinācijas, lai samazinātu inficēšanās risku.

Jums jāapzinās, ka vakcinācija pazemina nopietnu infekciju risku, bet nevar novērst visas nopietnās infekcijas. Ārstam Jūs ir rūpīgi jākontrolē, vai neparādās infekcijas simptomi.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā ar FABHALTA Jums rodas kāds no šādiem nopietnas infekcijas simptomiem:

- drudzis ar drebuļiem vai bez tiem,
- galvassāpes un drudzis,
- drudzis un izsitumi,
- drudzis ar sāpēm krūškurvī un klepu,
- drudzis ar elpas trūkumu/paātrinātu elpošanu,
- drudzis ar augstu sirdsdarbības ātrumu,
- galvassāpes ar sliktu dūšu vai vemšanu,
- galvassāpes ar kakla stīvumu vai muguras stīvumu,
- apjukums,
- ķermeņa sāpes ar gripai līdzīgiem simptomiem,
- lipīga āda,
- pret gaismu jutīgas acis.

Bērni un pusaudži

Nedodiet FABHALTU bērniem vai pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Dati par FABHALTA drošumu un efektivitāti šajā vecuma grupā nav pieejami.

Citas zāles un FABHALTA

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, arī par zālēm, kas iegūtas bez receptes. Īpaši:

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja lietojat noteiktas zāles, jo tās var pārtraukt FABHALTA pareizu iedarbību:

- noteiktas zāles bakteriālu infekciju ārstēšanai, piemēram, rifampicīns.

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm, jo FABHALTA var pārtraukt šo zāļu pareizu darbību:

- noteiktas zāles epilepsijas ārstēšanai, piemēram, karbamazepīns;
- noteiktas zāles, ko lieto, lai novērstu orgānu atgrūšanu pēc orgānu transplantācijas, piemēram, ciklosporīns, sirolīms, takrolīms;
- noteiktas zāles, ko lieto migrēnas ārstēšanai, piemēram, ergotamīns;
- noteiktas zāles, ko lieto hronisku sāpju ārstēšanai, piemēram, fentanils;
- noteiktas zāles, ko lieto, lai kontrolētu patvaļīgas kustības vai skaņas, piemēram, pimozīds;
- noteiktas zāles, ko lieto sirds ritma traucējumu ārstēšanai, piemēram, hinidīns;
- noteiktas zāles 2. tipa diabēta ārstēšanai, piemēram, repaglinīds;
- noteiktas zāles, ko lieto C hepatīta infekcijas ārstēšanai, piemēram, dasabuvīrs;
- noteiktas zāles vēža ārstēšanai, piemēram, paklitaksels.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jums arī jāpastāsta ārstam, ja Jums iestājas grūtniecība ārstēšanas laikā ar FABHALTU. Ārsts ar Jums apspriedīs iespējamās riskus, lietojot FABHALTU grūtniecības vai bērna barošanas ar krūti laikā.

Ārsts izlems, vai Jums ir jālieto FABHALTA grūtniecības laikā, tikai pēc rūpīga riska un ieguvuma novērtējuma.

Nav zināms, vai iptakopāns, FABHALTA aktīvā viela, izdalās mātes pienā un var ietekmēt ar krūti barotu jaundzimušo/zīdaini.

Ārsts izlems, vai Jums jāpārtrauc bērna barošana ar krūti vai ārstēšana ar FABHALTA, ņemot vērā ieguvumu no barošanas ar krūti Jūsu bērnam un ārstēšanas ieguvumu Jums.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot FABHALTA

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Nepārsniedziet ieteicamo devu.

Ieteicamā deva ir 200 mg (viena kapsula), ko lieto iekšķīgi divas reizes dienā (vienu reizi no rīta un vienu reizi vakarā). Norijiet FABALTA kapsulu, uzdzerot glāzi ūdens.

FABHALTA lietošana katru dienu vienā un tajā pašā laikā palīdzēs Jums atcerēties, kad jālieto zāles.

Ir svarīgi lietot FABHALTU saskaņā ar ārsta norādījumiem. Pacienti ar PNH tas ir svarīgi, lai samazinātu sarkano asins šūnu noārdīšanās risku PNH dēļ.

FABHALTA kopā ar uzturu

FABHALTA var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Pāreja no citām PNH zālēm uz FABHALTA

Ja Jūs pārejat no citām PNH zālēm, jautājiet ārstam, kad sākt lietot FABHALTA.

Cik ilgi lietot FABHALTA

PNH ir slimība, kas ilgs mūža garumā, un sagaidāms, ka FABHALTA Jums būs jālieto ilgu laiku. Ārsts regulāri kontrolēs Jūsu stāvokli, lai pārbaudītu, vai ārstēšana dod vēlamo efektu.

Ja Jums ir jautājumi par to, cik ilgi Jums būs jālieto FABHALTA, konsultējieties ar ārstu.

Ja esat lietojis FABHALTA vairāk nekā noteikts

Ja esat nejauši lietojis pārāk daudz kapsulu vai kāds cits nejauši lietojis Jūsu zāles, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot FABHALTA

Ja esat izlaidis devu vai devas, lietojiet vienu FABHALTA devu, tiklīdz atceraties (pat ja tā ir īsi pirms nākamās plānotās devas), pēc tam lietojiet nākamo devu parastajā iepļānotajā laikā. Ja Jums ir PNH un esat izlaidis vairākas devas pēc kārtas, sazinieties ar savu ārstu, kurš var nolemt Jūs uzraudzīt, vai neparādās sarkano asins šūnu sabrukšanas pazīmes (skatīt tālāk sadaļu “Ja pārtraucat lietot FABHALTA”).

Ja pārtraucat lietot FABHALTA

Pārtraucot ārstēšanu ar FABHALTU Jūsu stāvoklis var pasliktināties. Nepārtrauciet lietot FABHALTU, vispirms nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir PNH un ārsts nolemj pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar šīm zālēm, Jūs rūpīgi uzraudzīs vismaz 2 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas, vai neparādās jebkādas sarkano asins šūnu sabrukšanas pazīmes. Ārsts var nozīmēt citas PNH zāles vai atsākt ārstēšanu ar FABHALTA.

Simptomi vai traucējumi, kas var rasties sarkano asins šūnu sabrukšanas dēļ, ir šādi:

- zems hemoglobīna līmenis asinīs, ko var redzēt asins analīzēs;
- nogurums;
- asinis urīnā;
- sāpes kuņģī (vēderā);
- elpas trūkums;
- apgrūtināta rīšana;
- erektilā disfunkcija (impotence);
- asins recekļi (tromboze).

Ja pēc ārstēšanas pārtraukšanas Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām, sazinieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāji ar ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Visnopietnākā ziņotā blakusparādība ir nopietna infekcija.

Ja Jums rodas kāds no nopietnas infekcijas simptomiem, kas uzskaitīti šīs instrukcijas 2. punktā “Nopietna infekcija, ko izraisa iekapsulētās baktērijas”, Jums nekavējoties jāinformē ārsts.

Blakusparādības PNH gadījumā

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- deguna un rīkles infekcijas (augšējo elpceļu infekcija);
- galvassāpes;

- caureja.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- pastāvīgs klepus vai elpceļu kairinājums (bronhīts);
- mazs trombocītu (palīdz asinīm sarecēt) skaits asinīs (trombocitopēnija), kas Jums var izraisīt asiņošanu vai zilumu veidošanos vieglāk nekā parasti;
- reibonis;
- sāpes kuņģī (vēderā);
- slikta dūša;
- locītavu sāpes (artralģija);
- urīnceļu infekcija.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- plaušu infekcija, kas var izraisīt sāpes krūškurvī, klepu un drudzi;
- niezoši izsitumi (nātrene).

Blakusparādības C3G gadījumā

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- deguna un rīkles infekcijas (augšējo elpceļu infekcija).

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- pneimokoku infekcija, tajā skaitā plaušu infekcija (pneimonija) un asins infekcija (sepsē).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt FABHALTA

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko FABHALTA satur

- Aktīvā viela ir iptakopāns.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - kapsulas apvalks: želatīns, sarkanais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172);
 - apdrukas tinte: melnais dzelzs oksīds (E172), koncentrēts amonjaka šķīdums (E527), kālija hidroksīds (E525), propilēnglikols (E1520), šellaka (E904).

FABHALTA ārējais izskats un iepakojums

Gaiši dzeltenas, necaurspīdīgas cietās kapsulas ar uzrakstu "LNP200" uz korpusa un uzrakstu "NVR" uz vāciņa, kas satur baltu vai gandrīz baltu līdz gaiši purpursārtu pulveri. Kapsulas izmērs ir aptuveni 21 līdz 22 mm.

FABHALTA ir pieejams PVH/PE/PVDH blisteros ar alumīnija folijas pārklājumu.

FABHALTA iepakojuma lielumi:

- iepakojumi, kas satur 28 vai 56 cietās kapsulas un
- vairāku kastīšu iepakojumi ar 3 kastītēm, katrā pa 56 kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovēnija

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Vācija

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.