

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

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

## **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

FABHALTA 200 mg kõvakapslid

## **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## **3. RAVIMVORM**

Kõvakapsel (kapsel).

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

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

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

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

#### Annustamine

Soovitav annus on 200 mg suu kaudu kaks korda ööpäevas.

Tervishoiutöötajad peavad paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidele selgitama, et hemolüüsi riski vähendamiseks on tähtis järgida annustamisskeemi (vt lõik 4.4).

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

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

Patsiendid, kes lähevad C5 inhibiitorilt (ekulizumab, ravulizumab) või teistelt paroksümaalse öise hemoglobiinuuria ravimitelt üle iptakopaanile

Hemolüüsi võimaliku riski vähendamiseks ravi järsul katkestamisel:

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

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

Erirühmad

Eakad

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

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Lapsed

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

Manustamisviis

Suukaudne.

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

### **4.3 Vastunäidustused**

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

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Kapseldunud bakterite põhjustatud rasked infektsioonid

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

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

Vajaduse korral võib patsiente revaktsineerida, järgides kohalikke vaktsineerimisjuhiseid.

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

#### Paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria laboratoorne jälgimine

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

#### Jälgimine paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria avaldumise suhtes pärast ravi lõpetamist

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

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

#### Manustamine koos teiste ravimitega

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

#### Teabematerjalid

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

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Teiste ravimite mõju iptakopaanile

##### Tugevad CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP ja OATP1B1/3 indutseerijad

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

## Iptakopaani mõju teistele ravimitele

### CYP3A4 substraadid

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

### CYP2C8 substraadid

*In vitro* andmed näitasid, et iptakopaan võib ajast sõltuvalt inhibeerida CYP2C8 ja võib suurendada CYP2C8 tundlike substraatide ekspositsiooni, näiteks repagliniid, dasabuviir või paklitakseel. Iptakopaani samaaegset manustamist CYP2C8 tundlike substraatidega ei ole kliiniliselt uuritud. Kui iptakopaani manustamine tundlike CYP2C8 substraatidega on vajalik, tuleb rakendada ettevaatust.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

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

Paroksüsmaalset öist hemoglobinuuriat raseduse ajal seostatakse emale ebasoodsate tagajärgedega, sealhulgas tsütopeniate süvenemine, trombootilised tüsistused, infektsioonid, verejooks, raseduse katkemine ja emade suurenenud suremus, aga ka ebasoodsate tagajärgedega lootele, sealhulgas loote surm ja enneaegne sünnitus.

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

### Imetamine

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

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

### Fertiilsus

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

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

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

### Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelina

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

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 1. Kõrvaltoimed**

Organsüsteemi klass Kõrvaltoime	Esinemissageduse kategooria
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	
Ülemiste hingamisteede infektsioon <sup>1</sup>	Väga sage
Kuseteede infektsioon <sup>2</sup>	Sage
Bronhiit <sup>3</sup>	Sage
Bakteriaalne pneumoonia	Aeg-ajalt
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Trombotsüütide arvu vähenemine	Sage
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Peavalu <sup>4</sup>	Väga sage
Pearinglus	Sage
<b>Seedetrakti häired</b>	
Kõhulahtisus	Väga sage
Kõhuvalu <sup>5</sup>	Sage
Iiveldus	Sage
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Urtikaaria	Aeg-ajalt
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	
Artralgia	Sage
<sup>1</sup> Ülemiste hingamisteede infektsioonid hõlmavad eelistermineid gripp, nasofarüngiit, farüngiit, riniit, sinusiit ja ülemiste hingamisteede infektsioon.	
<sup>2</sup> Kuseteede infektsioon hõlmab eelistermineid kuseteede infektsioon ja <i>Escherichia coli</i> põhjustatud tsüstiit.	
<sup>3</sup> Bronhiit hõlmab eelistermineid bronhiit, <i>Haemophilus influenzae</i> põhjustatud bronhiit ja bakteriaalne bronhiit.	
<sup>4</sup> Peavalu hõlmab eelistermineid peavalu ja ebamugavustunne peas.	
<sup>5</sup> Kõhuvalu hõlmab eelistermineid kõhuvalu, ülakõhuvalu, kõhu valulikkus ja ebamugavustunne kõhus.	

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### Trombotsüütide arvu vähenemine

Trombotsüütide arvu vähenemisest teatati 12/164 (7%) paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiendil. Neist viiel patsiendil oli see kerge, viiel patsiendil mõõdukas ja kahel patsiendil raske. Raskete nähtudega patsientidel olid samaaegselt trombotsüütide vastased antikehad või idiopaatiline luuüdi aplaasia koos olemasoleva trombotsütopeeniaga. Seitsmel patsiendil 12-st algas kõrvaltoime iptakopaaniga ravi esimese 2 kuu jooksul ja viiel patsiendil 12-st pärast pikemat ravi (111...951 päeva). Andmekogumise lõppkuupäevaks oli seitsmel (58%) patsiendil kõrvaltoime möödunud või lahenemas ja ravi iptakopaaniga jätkati kõigil patsientidel.

### Infektsioonid

Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria kliinilistes uuringutes teatas 1/164 (0,6%) paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiendist ravi ajal iptakopaaniga rasket bakteriaalsest pneumooniast; patsient oli vaksineeritud *Neisseria meningitidis*'e, *Streptococcus pneumoniae* ja *Haemophilus influenzae* tüüp B vastu ning paranes pärast ravi antibiootikumidega, samal ajal jätkates ravi iptakopaaniga.

### Vere kolesteroolisisalduse suurenemine ja vererõhu tõus

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

### Südame löögisageduse langus

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

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

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

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

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

#### Toimemehhanism

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

#### Farmakodünaamilised toimed

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

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

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

#### Südame elektrofüsioloogia

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



## Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

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

Demograafilised andmed ja ravieelsed haiguse näitajad olid uuringurühmade vahel üldiselt tasakaalus. Patsientide keskmine (standardhälve, SD) vanus iptakopaani ja C5-vastase ravi rühmas oli ravi eelselt vastavalt 51,7 (16,9) aastat (vahemikus 22...84 aastat) ja 49,8 (16,7) aastat (vahemikus 20...82 aastat) ning mõlemas rühmas 69% patsientidest olid naissoost. Keskmine (SD) hemoglobiini tase iptakopaani ja C5-vastase ravi rühmas oli vastavalt 8,9 (0,7) g/dl ja 8,9 (0,9) g/dl. 57% (iptakopaani rühmas) ja 60% patsientidest (C5-vastase ravi rühmas) said vähemalt ühe vereülekande 6 kuu jooksul enne randomiseerimist. Nende hulgas oli keskmine (SD) vereülekannete arv 3,1 (2,6) ja 4,0 (4,3) vastavalt iptakopaani rühmas ja C5-vastase ravi rühmas. Keskmine (SD) LDH-sisaldus oli iptakopaani rühmas 269,1 (70,1) U/l ja 272,7 (84,8) U/l C5-vastase ravi rühmas. Keskmine (SD) retikulotsüütide absoluutarv oli iptakopaani rühmas 193,2 (83,6)  $10^9/l$  ja C5-vastase ravi rühmas 190,6 (80,9)  $10^9/l$ . Keskmine (SD) PNH erütrotsüütide kloori suurus (II + III tüüp) oli iptakopaani rühmas 64,6% (27,5%) ja C5-vastase ravi rühmas 57,4% (29,7%).

Randomiseeritud kontrolliga perioodi ajal katkestas 1 iptakopaani rühma patsient ravi raseduse tõttu; ükski C5-vastase rühma patsient ravi ei katkestanud.

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

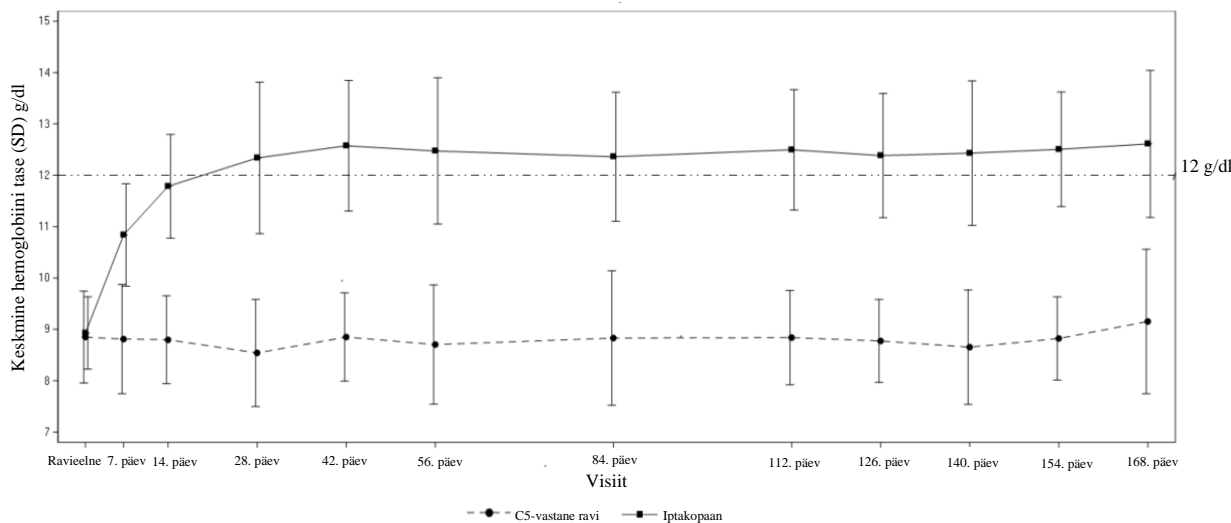
Iptakopaan osutus C5-vastasest ravist paremaks kahe esmase tulemusnäitaja osas, samuti mitme teisese tulemusnäitaja osas, sealhulgas vereülekande vajaduse puudumine, hemoglobiini taseme muutus ravieelsest, kroonilise haiguse ravi funktsionaalse hindamise väsimuse skoorid (Functional Assessment of Chronic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

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

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

Tulemusnäitajad	Iptakopaan (n = 62)	C5-vastane ravi (n = 35)	Erinevus (95% usaldusvahemik) p-väärtus
<b>Esmased tulemusnäitajad</b>			
Patsientide arv, kes saavutasid hemoglobiini taseme paranemise (püsiv hemoglobiini taseme tõus algväärtusest <sup>a</sup> $\geq 2$ g/dl võrra vereülekanneteta) Ravivastuse määr <sup>c</sup> (%)	51/60 <sup>b</sup>  82,3	0/35 <sup>b</sup>  2,0	80,2 (71,2; 87,6) < 0,0001
Patsientide arv, kes saavutasid vereülekanneteta püsiva hemoglobiini taseme $\geq 12$ g/dl <sup>a</sup> Ravivastuse määr <sup>c</sup> (%)	42/60 <sup>b</sup>  68,8	0/35 <sup>b</sup>  1,8	67,0 (56,4; 76,9) < 0,0001
<b>Teisesed tulemusnäitajad</b>			
Vereülekannet mittevajanud patsientide arv <sup>d,e</sup> Vereülekannet mittevajanute määr <sup>c</sup> (%)	59/62 <sup>b</sup> 94,8	14/35 <sup>b</sup> 25,9	68,9 (51,4; 83,9) < 0,0001
Hemoglobiini taseme muutus ravieelsest (g/dl) (kohandatud keskmine <sup>f</sup> )	3,60	-0,06	3,66 (3,20; 4,12) < 0,0001
FACIT-Fatigue'i skoori muutus ravieelsest (kohandatud keskmine <sup>g</sup> )	8,59	0,31	8,29 (5,28; 11,29) < 0,0001
Kliiniline läbimurde-hemolüüs <sup>h,i</sup> , % (n/N) Kliinilise läbimurde-hemolüüsi annualiseeritud määr	3,2 (2/62) 0,07	17,1 (6/35) 0,67	RR = 0,10 (0,02; 0,61) 0,01
Retikulotsüütide absoluutarvu muutus ravieelsest (10 <sup>9</sup> /l) (kohandatud keskmine <sup>g</sup> )	-115,8	0,3	-116,2 (-132,0; -100,3) < 0,0001
LDH suhe ravieelsega (korrigeeritud geomeetriline keskmine <sup>g</sup> )	0,96	0,98	Suhe = 0,99 (0,89; 1,10) 0,84
MAVE <sup>h</sup> % (n/N) MAVE annualiseeritud määr <sup>h</sup>	1,6 (1/62) 0,03	0  0	0,03 (-0,03; 0,10) 0,32
RR – kordajate suhe ( <i>rate ratio</i> ); LDH – laktaadi dehüdrogenaas; MAVE – olulised vaskulaarsed tüsistused a, d, h Hinnatud 126. ja 168. päeva <sup>(a)</sup> , 14. ja 168. päeva <sup>(d)</sup> , 1. ja 168. päeva <sup>(h)</sup> vahel. b Hinnatavatel patsientidel täheldatud andmete põhjal. (Kahel patsiendil, kellel tsentraalsed hemoglobiini andmed puudusid osaliselt 126. ja 168. päeva vahel, ei olnud hematoloogilist ravivastust üheselt kindlaks tehtud. Hematoloogiline ravivastus tuletati mitmese imputatsiooni teel. Need patsiendid ei katkestanud ravi.) c Ravivastuse määr kajastab mudeldatud hinnangulist osakaalu. e Vereülekande vajaduse puudumine on määratletud kui erütrotsüütide suspensiooni ülekannete mittemanustamine 14. kuni 168. päeval või vereülekande kriteeriumidele vastamine 14. kuni 168. päeval. f, g Korrigeeritud keskmine, mida hinnati 126. ja 168. päeva vahel; väärtused 30 päeva jooksul pärast vereülekannet jäeti analüüsist välja <sup>(f)</sup> / lisati analüüsi <sup>(g)</sup> . i Kliiniline läbimurde-hemolüüs on määratletud kui vastavus kliinilistele kriteeriumidele (kas hemoglobiini taseme alanemine $\geq 2$ g/dl võrreldes viimase hindamisega või 15 päeva jooksul või makroskoopiline hemoglobiinuuria, valulik kriis, düsfaagia või muud paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuriaga seotud olulised kliinilised nähud ja sümptomid) ning laboratoorsetele kriteeriumidele (LDH väärtus > 1,5 x ULN ja võrreldes 2 viimase hindamisega suurenenud).			

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



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

**APPOINT-PNH: uuring varem komplemendi inhibiitoreid mittesaanud osalejatega**

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

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

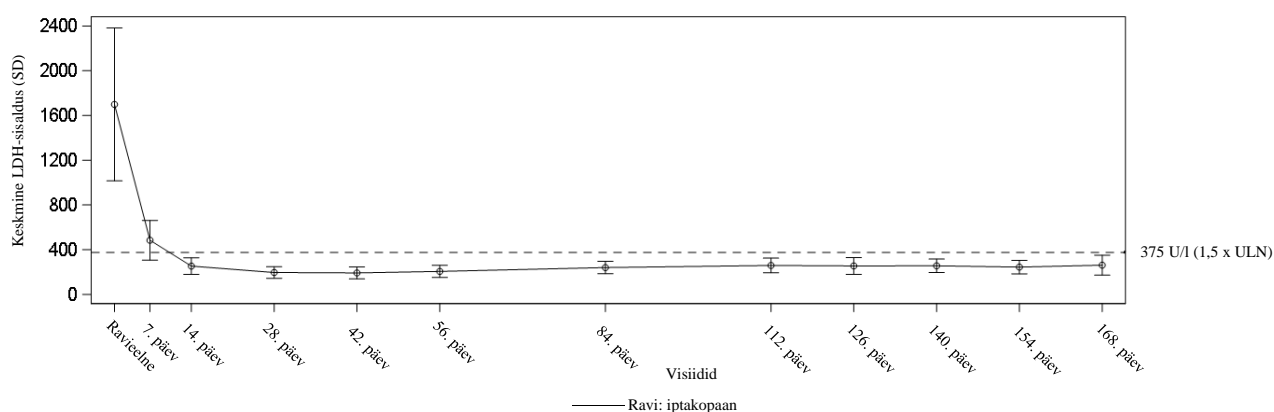
Efektiivsus põhines esmasel tulemusnäitajal, milles hinnati iptakopaaga nravi mõju nende patsientide osakaalule, kes saavutasid hemoglobiini taseme paranemise (24 nädala pärast ravieelsega võrreldes  $\geq 2$  g/dl võrra suurenenud stabiilne hemoglobiini tase ilma erütrotsüütide ülekande vajaduseta).

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

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

<b>Tulemusnäitajad</b>	<b>Iptakopaan (n = 40) 95% usaldusvahemik</b>
<b>Esmane tulemusnäitaja</b>	
Patsientide arv, kes saavutasid hemoglobiini taseme paranemise (püsiv hemoglobiini taseme tõus algväärtusest <sup>a</sup> $\geq 2$ g/dl võrra vereülekanneteta) Ravivastuse määr <sup>c</sup> (%)	31/33 <sup>b</sup>  92,2 (82,5; 100,0) <sup>d</sup>
<b>Teisesed tulemusnäitajad</b>	
Patsientide arv, kes saavutasid vereülekanneteta püsiva hemoglobiini taseme $\geq 12$ g/dl <sup>a</sup> Ravivastuse määr <sup>c</sup> (%)	19/33 <sup>b</sup>  62,8 (47,5; 77,5)
Vereülekannet mittevajanud patsientide arv <sup>e,f</sup> Vereülekannet mittevajanutel määr <sup>c</sup> (%)	40/40 <sup>b</sup>  97,6 (92,5; 100,0)
Hemoglobiini taseme muutus ravieelsest (g/dl) (kohandatud keskmine <sup>g</sup> )	+4,3 (3,9; 4,7)
Kliiniline läbimurde-hemolüüs <sup>i,j</sup> , % (n/N) Kliinilise läbimurde-hemolüüsi annualiseeritud määr	0/40  0,0 (0,0; 0,2)
Retikulotsüütide absoluutarvu muutus ravieelsest ( $10^9/l$ ) (kohandatud keskmine <sup>h</sup> )	-82,5 (-89,3; -75,6)
LDH protsentuaalne muutus ravieelsest (kohandatud keskmine <sup>h</sup> )	-83,6 (-84,9; -82,1)
MAVE saanud patsientide protsent <sup>i</sup>	0,0
<sup>a, e, j</sup> Hinnatud 126. ja 168. päeva <sup>(a)</sup> , 14. ja 168. päeva <sup>(e)</sup> ning 1. ja 168. päeva <sup>(j)</sup> vahel. <sup>b</sup> Hinnatavatel patsientidel täheldatud andmete põhjal. (7 patsiendil, kellel tsentraalsed hemoglobiini andmed puudusid osaliselt päevade 126 ja 168 vahel, ei olnud hematoloogilist ravivastust üheselt kindlaks tehtud. Hematoloogiline ravivastus tuletati mitmese imputatsiooni teel. Need patsiendid ei katkestanud ravi.) <sup>c</sup> Ravivastuse määr kajastab mudeldatud hinnangulist osakaalu. <sup>d</sup> Kasulikkuse tõendamise lävi oli 15%, mis vastab C5-vastase raviga saavutatavale eeldatavale määrale. <sup>f</sup> Vereülekande vajaduse puudumine on määratletud kui erütrotsüütide suspensiooni ülekannete mittemanustamine 14. kuni 168. päeval või vereülekande kriteeriumidele vastamine 14. kuni 168. päeval. <sup>g, h</sup> Korrigeeritud keskmine, mida hinnati 126. ja 168. päeva vahel; väärtused 30 päeva jooksul pärast vereülekannet jäeti analüüsist välja <sup>(f)</sup> / lisati analüüsi <sup>(g)</sup> . <sup>i</sup> Kliiniline läbimurde-hemolüüs on määratletud kui vastavus kliinilistele kriteeriumidele (kas hemoglobiini taseme alanemine $\geq 2$ g/dl võrreldes viimase hindamisega või 15 päeva jooksul; või makroskoopiline hemoglobinuuria, valulik kriis, düsfaagia või muud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga seotud olulised kliinilised nähud ja sümptomid) ning laboratoorsele kriteeriumidele (LDH väärtus $> 1,5 \times$ ULN ja võrreldes 2 viimase hindamisega suurenenud).	

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



### Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada FABHALTAg läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

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

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

### Jaotumine

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

### Biotransformatsioon

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

## Eritumine

Tervete vabatahtlikega tehtud uuringus eritus pärast [<sup>14</sup>C]-iptakopaani 100 mg ühekordse suukaudse annuse manustamist radioaktiivsust keskmiselt kokku (iptakopaan ja selle metaboliidid) roojaga 71,5% ja uriiniga 24,8%. Täpsemalt eritus 17,9% annusest iptakopaani lähteühendina uriiniga ja 16,8% roojaga. Pärast 200 mg iptakopaani manustamist kaks korda ööpäevas on näiline kliirens (CL/F) tasakaalukontsentratsioonil 7960 ml/min. Pärast iptakopaani manustamist annuses 200 mg kaks korda ööpäevas on iptakopaani poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) tasakaalukontsentratsioonil ligikaudu 25 tundi.

## Lineaarsus/mittelineaarsus

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

## Koostoimed teiste ravimitega

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

### *Iptakopaan substraadina*

#### *CYP2C8 inhibiitorid*

Samaaegsel manustamisel koos klopidoogreeliga (CYP2C8 mõõdukas inhibiitor) suurenesid iptakopaani  $C_{max}$  ja AUC vastavalt 5% ja 36%.

#### *OATP1B1/OATP1B3 inhibiitorid*

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

### *Iptakopaan inhibiitorina*

#### *PgP substraadid*

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

#### *OATP substraadid*

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

## Eirühmad

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

### *Neerukahjustus*

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

### Maksakahjustus

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

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

#### Reproduktiivtoksilisus

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

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

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

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

#### Korduvtoksilisus

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

#### Mutageensus ja kartsinogeensus

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

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

## Fototoksilisus

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Kapsli kest

Želatiin

Punane raudoksiid (E 172)

Titaandioksiid (E 171)

Kollane raudoksiid (E 172)

#### Trükivärv

Must raudoksiid (E 172)

Kontsentreeritud ammoniaagilahus (E 527)

Kaaliumhüdroksiid (E 525)

Propüleenglükool (E 1520)

Šellak (E 904)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

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

Pakendis on 28 või 56 kõvakapslit.

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.



**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/24/1802/001-003

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

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

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova Ulica 57  
1000 Ljubljana  
Sloveenia

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Saksamaa

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

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

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

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

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

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

### **• Riski minimeerimise lisameetmed**

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

Teavitusprogrammi eesmärk on anda tervishoiutöötajatele ja patsientidele/hooldajatele vajalikku teavet järgmiste oluliste ohutusega seotud teemade kohta:

- kapseldunud bakterite põhjustatud rasked infektsioonid;
- raske hemolüüs pärast ravi lõpetamist iptakopaaniga.

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

- arsti teabematerjalile;
- patsiendi teabekomplektile.

**Arsti teabematerjal** peab sisaldama:

- ravimi omaduste kokkuvõtet;
- tervishoiutöötaja juhendit.

• **Tervishoiutöötaja juhend peab sisaldama järgmist põhiteavet:**

- FABHALTA võib suurendada kapseldunud bakterite, sealhulgas *Neisseria meningitidis*'e, *Streptococcus pneumoniae* ja *Haemophilus influenzae* põhjustatud raskete infektsioonide riski.
- Tuleb veenduda, et patsient oleks enne ravi alustamist vaksineeritud *N. meningitidis*'e ja *S. pneumoniae* vastu ja/või saaks profülaktilist antibiootikumravi, kuni vaksineerimisest on möödas 2 nädalat.
- Patsiendile tuleb soovitada vaksineerimist *H. influenzae* vastu (kui see vaktsiin on saadaval).
- Tuleb veenduda, et FABHALTA väljastatakse alles pärast kirjalikku kinnitust, et patsient on vaksineeritud *N. meningitidis*'e ja *S. pneumoniae* vastu vastavalt kehtivatele riiklikele vaksineerimisjuhiste ja/või saab profülaktilist antibiootikumi.
- Tuleb tagada, et ravimi väljakirjutajad või apteekrid saaksid iga-aastaseid meeldetuletusi kohustuslike kordusvaksineerimiste kohta vastavalt kehtivatele riiklikele vaksineerimisjuhiste (sh *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* ja võimaluse korral *H. influenzae*).
- Patsiente tuleb jälgida sepsise, meningiidi või kopsupõletiku nähtude ja sümptomite suhtes, näiteks palavik koos värisemise või külmavärinatega või ilma, peavalu ja palavik, palavik ja lööve, palavik koos rindkerevalu ja kõhaga, palavik koos õhupuuduse/hingeldusega, palavik koos südame suurenenud löögisagedusega, peavalu koos iivelduse või oksendamisega, peavalu koos kaela- või seljajäikusega, segasus, valud kehas koos gripilaadsete sümptomitega, jahe ja niiske nahk, silmade valgustundlikkus. Bakteriaalse infektsiooni kahtluse korral tuleb viivitamata alustada antibiootikumravi.
- Katkestades ravi FABHALTaga võib tõsise hemolüüsi risk suurenedada, mistõttu on oluline nõustada annustamisskeemi järgimise osas, samuti jälgida hoolikalt hemolüüsi nähtude suhtes pärast ravi lõpetamist. Kui ravi FABHALTaga on vaja katkestada, tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi. Kui pärast FABHALTA manustamise lõpetamist tekib hemolüüs, tuleb kaaluda ravi taasalustamist FABHALTaga. Võimalikud nähud ja sümptomid, mille suhtes tuleb tähelepanelik olla: laktaadi dehüdrogenaasi (LDH) sisalduse suurenemine koos hemoglobiini taseme või PNH kloonide suuruse järsku vähenemisega, väsimus, hemoglobiinuuria, kõhuvalu, düspnoe, düsfaagia, erektsioonihäired või olulised vaskulaarsed tüsistused, sealhulgas tromboos.
- Andmed müügiloa saamise järgse mittesekkuva ohutusuuringu kohta ja kuidas patsienti sellesse registreerida, kui see on asjakohane.

**Patsiendi teabekomplekt:**

- pakendi infoleht;
  - patsiendi/hooldaja juhend;
  - patsiendi ohutuskaart.
- **Patsiendi/hooldaja juhend peab sisaldama järgmist põhiteavet:**
    - Ravi FABHALTAgaga võib suurendada raskete infektsioonide riski.
    - Arstid teavitavad teid, millised vaksineerimised on vajalikud enne ravi ja/või kas on vaja profülaktilist antibiootikumravi.
    - Raske infektsiooni nähud ja sümptomid: palavik koos värisemise või külmavärinatega või ilma, peavalu ja palavik, palavik ja lööve, palavik koos rindkerevalu ja kõhaga, palavik koos õhupuuduse/hingeldusega, palavik koos südame suurenenud löögisagedusega, peavalu koos iivelduse või oksendamisega, peavalu koos kaela- või seljajäikusega, segasus, valud kehas koos gripilaadsete sümptomitega, jahe ja niiske nahk, silmade valgustundlikkus.
    - Kui teil tekib mõni ülalnimetatud nähtudest ja sümptomitest, võtke ühendust oma arstiga ja pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda.
    - Katkestades ravi FABHALTAgaga võib punaliblede lagunemise (tõsise hemolüüsi) risk suurened. Oluline on järgida ettenähtud raviskeemi. Võimalikud nähud ja sümptomid, mille suhtes tuleb tähelepanelik olla: väsimus, veri uriinis, kõhuvalu, õhupuudus, neelamisraskused, erektsioonihäired või olulised veresoontega seotud tüsistused, sealhulgas tromboos.
    - Enne FABHALTA võtmise lõpetamist pidage nõu oma arstiga.
    - Kui te unustate annuse võtta, võtke see niipea, kui meelde tuleb, isegi kui varsti on aeg võtta järgmine annus.
    - Te saate patsiendi ohutuskaardi ja peate seda kaasas kandma ning teatama igale teid ravivale tervishoiutöötajale, et teid ravitakse FABHALTAgaga.
    - Kui teil on mingeid kõrvaltoimeid, sealhulgas infektsioon või raske hemolüüs, on oluline neist kohe teatada.
    - Teile räägitakse, kuidas liituda müügiloa saamise järgse mittesekkuva ohutusuuringuga.
  - **Patsiendi ohutuskaart**
    - Teade, et see patsient kasutab FABHALTAt.
    - Kapseldunud bakterite põhjustatud raske infektsiooni nähud ja sümptomid ning hoiatus, et bakteriaalse infektsiooni kahtluse korral tuleb viivitamata pöörduda arsti poole, et hakata saama antibiootikumravi.
    - Kontaktandmed, kuhu tervishoiutöötaja saab pöörduda lisateabe saamiseks.
  - **Kontrollitava juurdepääsu süsteem**
    - Müügiloa hoidja peab kindlustama, et igas liikmesriigis, kus FABHALTAt turustatakse, oleks lisaks tavapärastele riski minimeerimise meetmetele olemas süsteem, mille eesmärk on tagada kontrollitud juurdepääs ravimile. Enne ravimi väljastamist peab olema täidetud järgmine nõue:
    - esitatud peab olema kirjalik kinnitus patsiendi *N. meningitidis*'e ja *S. pneumoniae* infektsioonide vastase vaksineerimise ja/või profülaktilise antibiootikumi saamise kohta (vastavalt riiklikele suunistele).
  - **Kohustuslike kordusvaksineerimiste iga-aastane meeldetuletus**
    - Müügiloa hoidja saadab ravimi väljakirjutajatele / apteekritele, kes määravad/väljastavad FABHALTAt, iga-aastase meeldetuletuse, et ravimi väljakirjutaja / apteeker kontrolliks, kas FABHALTAgaga ravitav patsient vajab vastavalt kehtivatele riiklikele vaksineerimisjuhiste revaksineerimist (tõhususannust) *N. meningitidis*'e ja *S. pneumoniae* põhjustatud infektsioonide vastu.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED  
VÄLISKARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

FABHALTA 200 mg kõvakapslid  
*iptacopanum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

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

**3. ABIAINETE LOETELU**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel

28 kapslit

56 kapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/24/1802/001	28 kõvakapslit
EU/1/24/1802/002	56 kõvakapslit

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

FABHALTA 200 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**28 KÕVAKAPSLIGA PAKENDI VAHEKARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

FABHALTA 200 mg kõvakapslid  
*iptacopanum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

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

**3. ABIAINETE LOETELU**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel

14 kapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/24/1802/001      28 kõvakapslit

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

FABHALTA 200 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (BLUE BOX'IGA)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

FABHALTA 200 mg kõvakapslid  
*iptacopanum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

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

**3. ABIAINETE LOETELU**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel

Mitmikpakend: 168 (3 × 56) kapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

FABHALTA 200 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**MITMIKPAKENDI SISEKARP (ILMA *BLUE BOX*'ITA)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

FABHALTA 200 mg kõvakapslid  
*iptacopanum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

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

**3. ABIAINETE LOETELU**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel

56 kapslit  
Mitmikpakendi osa. Mitte müüa eraldi.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

FABHALTA 200 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

FABHALTA 200 mg kapslid  
*iptacopanum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

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

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave patsiendile**

### **FABHALTA 200 mg kõvakapslid** iptakopaan (*iptacopanum*)

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

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

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

#### **Infolehe sisukord**

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

#### **1. Mis ravim on FABHALTA ja milleks seda kasutatakse**

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

FABHALTAt kasutatakse täiskasvanutel ainsa ravimina paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria raviks, mille puhul immuunsüsteem (organismi loomulik kaitsesüsteem) ründab ja kahjustab punaseid vereliblesid. FABHALTAt kasutatakse täiskasvanutel, kellel on punaste vereliblede lagunemisest tingitud aneemia (kehvveresus).

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

## 2. Mida on vaja teada enne FABHALTA võtmist

### FABHALTAt ei tohi võtta

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

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

#### Kapseldunud bakterite põhjustatud raske infektsioon

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

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

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

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

Rääkige kohe arstile, kui märkate ravi ajal FABHALTAgaga ükskõik millist järgmistest raske infektsiooni sümptomitest:

- palavik koos värisemise või külmavärinatega või ilma;
- peavalu ja palavik;
- palavik ja lööve;
- palavik koos rindkerevalu ja kõhaga;
- palavik koos õhupuudusega/hingeldusega;
- palavik koos südame suurenenud löögisagedusega;
- peavalu koos iivelduse või oksendamise;
- peavalu koos kaela või selja jäikusega;
- segasus;
- valu kehas koos gripilaadsete sümptomitega;
- jahe ja niiske nahk;
- silmade tundlikkus valguse suhtes.

### Lapsed ja noorukid

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

### Muud ravimid ja FABHALTA

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

Kindlasti rääkige oma arstile või apteekrile, kui te kasutate teatud ravimeid, sest need võivad vähendada FABHALTA tõhusust:

- teatud ravimid, mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks, nagu rifampitsiin.

Kindlasti rääkige oma arstile või apteekrile, kui te kasutate järgmisi ravimeid, sest FABHALTA võib vähendada nende ravimite tõhusust:

- teatud ravimid, mida kasutatakse epilepsia raviks, nagu karbamasepiin;
- teatud ravimid, mida kasutatakse elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks peale elundi siirdamist, nagu tsüklosporiin, siroliimus, takroliimus;
- teatud ravimid, mida kasutatakse migreeni raviks, nagu ergotamiin;
- teatud ravimid, mida kasutatakse kroonilise valu korral, nagu fentanüül;
- teatud ravimid, mida kasutatakse tahtmatute liigutuste või helide korral, nagu pimosiid;
- teatud ravimid, mida kasutatakse ebaregulaarse südamerütmi raviks, nagu kinidiin;
- teatud ravimid, mida kasutatakse 2. tüüpi diabeedi raviks, nagu repagliniid;
- teatud ravimid, mida kasutatakse C-hepatiidi raviks, nagu dasabuviir;
- teatud ravimid, mida kasutatakse kasvajate raviks, nagu paklitakseel.

### **Rasedus ja imetamine**

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

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

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

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

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

See ravim ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

## **3. Kuidas FABHALTAt võtta**

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

Ärge ületage teile määratud annust.

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

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

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

### **FABHALTA koos toiduga**

FABHALTAt võib võtta koos toiduga või ilma.

### **Üleminek teistelt paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ravimitelt FABHALTale**

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

### **Kui kaua tuleb FABHALTAt võtta**

Paroksüsmaalne öine hemoglobiinuuria on eluaegne haigus ja eeldatavasti peate FABHALTAt kasutama pikka aega. Teie arst kontrollib regulaarselt teie seisundit, et hinnata, kas ravil on soovitud toime.

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

### **Kui te võtate FABHALTAt rohkem, kui ette nähtud**

Kui olete kogemata võtnud liiga palju kapsleid või kui keegi võtab kogemata teie ravimit, võtke kohe ühendust oma arstiga.

### **Kui te unustate FABHALTAt võtta**

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

### **Kui te lõpetate FABHALTA võtmise**

FABHALTAgA ravimise lõpetamine võib teie seisundit halvendada. Ärge lõpetage FABHALTA võtmist ilma arstiga nõu pidamata.

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

Sümptomid või probleemid, mis võivad tekkida punaliblede lagunemise tõttu, on muu hulgas järgmised:

- vere madal hemoglobiinisisaldus (vereanalüüside põhjal);
- väsimus;
- veri uriinis;
- kõhuvalu;
- õhupuudus;
- neelamisraskused;
- erektsioonihäire (impotentsus);
- verehüübed (tromboos).

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

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

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

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

### **Tõsised kõrvaltoimed**

Kõige sagedamini teatatud tõsine kõrvaltoime on kuseteede infektsioon.

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

## **Teised kõrvaltoimed**

**Väga sage** (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)

- nohu ja kurgupõletik (ülemiste hingamisteede infektsioon);
- peavalu;
- kõhulahtisus.

**Sage** (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

- püsiv köha või hingamisteede ärritus (bronhiit);
- madal vereliistakute ehk trombotsüütide (mis aitavad kaasa vere hüübimisele) tase veres (trombotsütopeenia), mis võib põhjustada kergemini tekkivat verejooksu või verevalumeid;
- pearinglus;
- kõhuvalu;
- iiveldus;
- liigesevalu (artralgia).

**Aeg-ajalt** (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st)

- kopsuinfektsioon, mis võib põhjustada rindkerevalu, köha ja palavikku;
- sügelev lööve (urtikaaria).

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

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

## **5. Kuidas FABHALTAt säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida FABHALTA sisaldab**

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

### **Kuidas FABHALTA välja näeb ja pakendi sisu**

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

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

FABHALTA on müügil

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja**

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

### **Tootja**

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova Ulica 57  
1000 Ljubljana  
Sloveenia

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Saksamaa

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

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

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

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

### **Česká republika**

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

### **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

### **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



**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

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

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