

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FABHALTA® 200 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält Iptacopanhydrochlorid-Monohydrat entsprechend 200 mg Iptacopan.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel)

Blassgelbe, undurchsichtige Hartkapsel der Größe 0 (21,2 bis 22,2 mm) mit „LNP200“ auf dem Unterteil und „NVR“ auf dem Ober- teil, die weißes oder fast weißes bis schwach purpurrosa Pulver enthält.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

FABHALTA wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen.

Komplement-3-Glomerulopathie

FABHALTA wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitor oder bei Patienten, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg, die zweimal täglich oral eingenommen wird.

Patienten sollten durch medizinisches Fachpersonal auf die Wichtigkeit der Einhaltung des Dosierungsschemas hingewiesen werden. Bei Patienten mit PNH ist die Adhärenz wichtig, um das Risiko einer Hämolyse zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine oder mehrere Einnahmen ausgelassen wurden, sollte der Patient angewiesen werden, so schnell wie möglich eine Dosis einzunehmen (auch wenn die nächste geplante Einnahme unmittelbar bevorsteht) und dann mit dem bekannten Dosierungsschema zur üblichen Zeit fortfahren. Patienten mit PNH, die mehrere aufeinanderfolgende Dosen versäumt haben, sollten auf mögliche Anzeichen und Symptome einer Hämolyse überwacht werden.

PNH ist eine Erkrankung, die eine langfristige Behandlung erfordert. Ein Absetzen dieses Arzneimittels wird nicht empfohlen, außer bei entsprechender klinischer Indikation (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit PNH, die von C5-Inhibitoren (Eculizumab, Ravulizumab) oder anderen PNH-Therapien zu Iptacopan wechseln

Um das potenzielle Risiko einer Hämolyse bei abruptem Behandlungsabbruch zu reduzieren:

- Bei Patienten, die von Eculizumab zu Iptacopan wechseln, sollte die Behandlung mit Iptacopan nicht später als 1 Woche nach der letzten Eculizumab-Dosis eingeleitet werden.
- Bei Patienten, die von Ravulizumab zu Iptacopan wechseln, sollte die Behandlung mit Iptacopan nicht später als 6 Wochen nach der letzten Ravulizumab-Dosis eingeleitet werden.

Wechsel von anderen Komplementinhibitoren als Eculizumab und Ravulizumab wurden nicht untersucht.

Patienten mit C3G nach Nierentransplantation (rezidivierende C3G)

Die Diagnose einer rezidivierenden C3G sollte anhand der histologischen C3-Ablagerungen in den Glomeruli der transplantierten Niere gestellt werden. C3-Ablagerungen können bei einer routinemäßigen Biopsie nach der Transplantation nachgewiesen werden; andernfalls sollte eine Biopsie durchgeführt werden, wenn klinische Anzeichen auf eine rezidivierende C3G hinweisen. Wie in der Studie X2202 (siehe Abschnitt 5.1) kann mit der Behandlung mit Iptacopan begonnen werden, bevor klinische Anzeichen wie eine Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) oder ein Anstieg des Urin-Protein-Kreatinin-Verhältnisses (UPCR) auftreten. Es liegen begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Iptacopan bei Patienten mit rezidivierender C3G nach einer Transplantation in klinischen Studien vor (siehe Abschnitt 5.1).

Besondere Patientengruppen
Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (eGFR zwischen 60 und < 90 ml/min) oder mittelschwerer (eGFR zwischen 30 und < 60 ml/min) Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Derzeit liegen keine Daten von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialysepflicht vor, so dass keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden können (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Die Anwendung von Iptacopan wird nicht empfohlen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C). Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Iptacopan bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Dieses Arzneimittel kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten, die aktuell nicht gegen *Neisseria meningitidis* und *Streptococcus pneumoniae* geimpft sind, es sei denn, das Risiko einer Verzögerung der Behandlung mit Iptacopan überwiegt das Risiko einer Infektion durch diese bekapselten Bakterien (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten mit einer nicht abgeklungenen Infektion bei Behandlungsbeginn durch bekapselte Bakterien, einschließlich *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* oder *Haemophilus influenzae* Typ B.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwerwiegende Infektionen durch bekapselte Bakterien

Die Anwendung von Komplementinhibitoren wie Iptacopan kann die Patienten für schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen durch bekapselte Bakterien prädisponieren. Zur Verminderung des Infektionsrisikos müssen alle Patienten gegen bekapselte Bakterien, einschließlich *Neisseria meningitidis* und *Streptococcus pneumoniae*, geimpft werden. Es wird empfohlen, Patienten gegen *Haemophilus influenzae* Typ B zu impfen, sofern ein Impfstoff verfügbar ist. Das medizinische Fachpersonal sollte sich an den örtlichen Impfempfehlungen orientieren.

Impfstoffe sollten mindestens 2 Wochen vor der Einnahme der ersten Dosis von Iptacopan verabreicht werden. Falls die Behandlung vor der Impfung eingeleitet werden muss, sollten die Patienten schnellstmöglich geimpft werden und bis dahin eine Antibiotikaphylaxe erhalten, die bis 2 Wochen nach der Impfung verabreicht wird.

Falls nötig, können die Patienten in Übereinstimmung mit den örtlichen Impfempfehlungen eine Wiederholungsimpfung erhalten.

Das Risiko einer schwerwiegenden Infektion kann durch eine Impfung vermindert, jedoch nicht ausgeschlossen werden. Schwerwiegende Infektionen können schnell lebensbedrohlich werden oder tödlich verlaufen, wenn sie nicht frühzeitig erkannt und behandelt werden. Die Patienten sind über die frühen Anzeichen und Symptome einer schwerwiegenden Infektion zu informieren und entsprechend zu überwachen. Bei Verdacht auf eine Infektion sollten die Patienten unverzüglich untersucht und behandelt werden. Während der Behandlung einer schwerwiegenden Infektion kann die Anwendung von Iptacopan nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Labordiagnostische Überwachung von PNH

Patienten mit PNH, die Iptacopan erhalten, sollten regelmäßig auf Anzeichen und Symptome einer Hämolyse kontrolliert werden, einschließlich der Messung des Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegels.

Überwachung auf PNH-Manifestationen nach Absetzen der Behandlung

Falls die Behandlung abgesetzt werden muss, sind Patienten mit PNH über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen nach der letzten Dosis engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Hämolyse zu überwachen. Diese Anzeichen und Symptome umfassen unter anderem erhöhte LDH-Spiegel zusammen mit einer plötzlichen Abnahme des Hämoglobins oder der Größe des PNH-Klons, Müdigkeit, Hämoglobinurie, Bauchschmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, erektile Dysfunktion oder schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (major adverse vascular events, MAVEs) einschließlich venöser oder arterieller Thrombose. Falls ein Absetzen der Behandlung erforderlich ist, sollte eine andere Therapie erwogen werden.

Sollte es nach Absetzen von Iptacopan zu einer Hämolyse kommen, ist eine Wiederaufnahme der Behandlung in Betracht zu ziehen.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan mit starken Induktoren von CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP und OATP1B1/3 wurde nicht klinisch untersucht. Daher wird die gleichzeitige Anwendung wegen der Möglichkeit einer verringerten Wirksamkeit von Iptacopan nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Falls kein alternatives Begleitmittel gefunden werden kann, sollten Patienten mit PNH auf mögliche Anzeichen und Symptome einer Hämolyse überwacht werden.

Behandlung von Patienten mit C3G

Bei Patienten mit C3G, die mit immunsuppressiven Arzneimitteln behandelt werden, kann die Proteinurie unter Iptacopan nur geringfügig reduziert werden, was wahrscheinlich mit einer größeren Behandlungswiderstandigkeit von C3G bei diesen Patienten zusammenhängt.

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Iptacopan bei Patienten mit nativer C3G vor, deren Proteinurie zu Beginn der Behandlung unter 1 g/g liegt.

Schulungsmaterialien

Alle Ärzte, die beabsichtigen FABHALTA zu verschreiben, müssen sicherstellen, dass sie das Schulungsmaterial für Ärzte erhalten haben und damit vertraut sind. Ärzte müssen den Nutzen und die Risiken der FABHALTA-Therapie mit den Patienten besprechen und ihnen das Informationspaket für Patienten aushändigen. Die Patienten sind anzuweisen, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn sie Anzeichen oder Symptome einer schwerwiegenden Infektion oder einer schwerwiegenden Hämolyse (Patienten mit PNH) nach dem Absetzen der Behandlung bemerken.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Iptacopan

Starke Induktoren von CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP und OATP1B1/3

Obwohl die gleichzeitige Verabreichung von Iptacopan mit starken Induktoren von CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP und OATP1B1/3, wie Rifampicin, nicht klinisch untersucht wurde, wird die gleichzeitige Anwendung mit Iptacopan wegen einer möglichen verminderten Wirksamkeit von Iptacopan nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkungen von Iptacopan auf andere Arzneimittel

CYP3A4-Substrate

In vitro-Daten zeigten, dass Iptacopan das Potenzial zur Induktion von CYP3A4 hat und die Exposition empfindlicher CYP3A4-Substrate verringern kann. Die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan und empfindlichen CYP3A4-Substraten wurde nicht klinisch untersucht. Vorsicht ist geboten, wenn die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan mit empfindlichen CYP3A4-Substraten erforderlich ist, insbesondere bei solchen mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Carbamazepin, Ciclosporin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus).

CYP2C8-Substrate

In vitro-Daten zeigten, dass Iptacopan das Potenzial für eine zeitabhängige Hemmung von CYP2C8 hat und die Exposition empfindlicher CYP2C8-Substrate, wie Repaglinid, Dasabuvir oder Paclitaxel, erhöhen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan und empfindlichen CYP2C8-Substraten wurde nicht klinisch untersucht. Vorsicht ist geboten, wenn die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan mit empfindlichen CYP2C8-Substraten erforderlich ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Iptacopan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität bei Expositionen zwischen dem 2- und 8-fachen der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen (MRHD) (siehe Abschnitt 5.3).

Eine PNH in der Schwangerschaft ist sowohl mit negativen Auswirkungen für die Mutter, einschließlich einer Verschlimmerung von Zytopenien, thrombotischen Ereignissen, Infektionen, Blutungen, Fehlgeburten und erhöhter mütterlicher Sterblichkeit, als auch für den Fetus, einschließlich Tod des Fetus und Frühgeburt, assoziiert.

C3G in der Schwangerschaft kann mit negativen Auswirkungen für die Mutter, insbesondere Präeklampsie und Fehlgeburt, sowie mit negativen Auswirkungen für den Fetus, einschließlich Frühgeburt und niedrigem Geburtsgewicht, assoziiert sein.

Bei schwangeren Frauen oder Frauen, die planen, schwanger zu werden, darf, sofern notwendig, die Anwendung von Iptacopan nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Iptacopan in die Muttermilch übergeht. Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Iptacopan auf das gestillte Neugeborene/Kind oder auf die Milchbildung vor.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit FABHALTA verzichtet werden soll/die Behandlung mit FABHALTA zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Iptacopan auf die Fertilität beim Menschen vor. Die vorliegenden präklinischen Daten deuten nicht darauf hin, dass eine Behandlung mit Iptacopan Auswirkungen auf die Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

FABHALTA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen bei erwachsenen Patienten mit PNH waren Infektion der oberen Atemwege (18,9 %), Kopfschmerzen (18,3 %) und Diarrhö (11,0 %). Bei der am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkung handelte es sich um Harnwegsinfektion (1,2 %).

Die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung bei erwachsenen Patienten mit C3G war eine Infektion der oberen Atemwege (12,9 %). Bei der am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkung handelte es sich um Pneumokokkeninfektion (1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 auf Seite 3 zeigt die Nebenwirkungen, die in den klinischen Studien mit Iptacopan bei Patienten mit PNH und C3G beobachtet wurden. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeit entsprechend der folgenden Konvention aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) oder sehr selten ($< 1/10000$).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1 Nebenwirkungen

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie	
	PNH	C3G
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Infektion der oberen Atemwege ¹	Sehr häufig	Sehr häufig
Harnwegsinfektion ²	Häufig	
Bronchitis ³	Häufig	
Pneumokokkeninfektion ⁴		Häufig
Bakterielle Pneumonie	Gelegentlich	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Verminderte Thrombozytenzahl	Häufig	
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen ⁵	Sehr häufig	
Schwindel	Häufig	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Diarrhö	Sehr häufig	
Bauchschmerzen ⁶	Häufig	
Übelkeit	Häufig	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Urtikaria	Gelegentlich	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Arthralgie	Häufig	

¹ Infektion der oberen Atemwege umfasst die bevorzugten Begriffe Influenza, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis, Infektion der oberen Atemwege und virale Infektion der oberen Atemwege.

² Harnwegsinfektion umfasst die bevorzugten Begriffe Harnwegsinfektion und Zystitis escherichia.

³ Bronchitis umfasst die bevorzugten Begriffe Bronchitis, Bronchitis haemophilus und bakterielle Bronchitis.

⁴ Pneumokokkeninfektion umfasst die bevorzugten Begriffe Pneumokokkenpneumonie und Pneumokokkensepsis.

⁵ Kopfschmerzen umfasst die bevorzugten Begriffe Kopfschmerz und Kopfbeschwerden.

⁶ Bauchschmerzen umfasst die bevorzugten Begriffe Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch, abdominaler Druckschmerz und abdominale Beschwerden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

In klinischen PNH-Studien wurde bei 1/164 (0,6 %) Patienten mit PNH über eine schwerwiegende bakterielle Pneumonie während der Behandlung mit Iptacopan berichtet. Der Patient war gegen *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* Typ B geimpft und erholte sich nach der Behandlung mit Antibiotika. Die Behandlung mit Iptacopan wurde währenddessen weitergeführt.

In den abgeschlossenen klinischen C3G-Studien wurde bei einem Patienten mit C3G während der Behandlung mit Iptacopan eine schwere Pneumokokkeninfektion mit Lungenentzündung und Sepsis festgestellt. Der Patient war gegen *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* Typ B geimpft und erholte sich nach der Behandlung mit Antibiotika. Die Behandlung mit Iptacopan wurde unterbrochen und nach der Genesung wieder aufgenommen.

Verminderte Thrombozytenzahl bei Patienten mit PNH

Über eine Verminderung der Thrombozytenzahl wurde bei 12/164 PNH-Patienten (7 %) berichtet. Davon verzeichneten 5 Patienten leichte, 5 Patienten mittelschwere und 2 Patienten schwere Ereignisse. Patienten mit schweren Ereignissen hatten gleichzeitig

Thrombozyten-Antikörper oder eine idiopathische Knochenmarkaplasie mit vorbestehender Thrombozytopenie. Die Ereignisse begannen bei 7/12 Patienten innerhalb der ersten 2 Monate der Behandlung mit Iptacopan und bei 5/12 Patienten nach einer längeren Exposition (111 bis 951 Tage). Zum Cut-off-Datum hatten sich 7 Patienten (58 %) erholt oder die Ereignisse waren am Abklingen, und die Behandlung mit Iptacopan wurde bei allen Patienten durchgehend fortgesetzt.

Anstieg der Cholesterinwerte im Blut und des Blutdrucks bei Patienten mit PNH

Bei Patienten, die in klinischen PNH-Studien zweimal täglich 200 mg Iptacopan erhielten, wurde nach 6 Monaten ein mittlerer Anstieg des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins um etwa 0,7 mmol/l gegenüber Baseline festgestellt. Die Mittelwerte blieben im Normalbereich. Es wurden Blutdruckanstiege beobachtet, insbesondere Anstiege des diastolischen Blutdrucks (DBP) (mittlerer Anstieg um 4,7 mmHg in Monat 6). Der mittlere DBP stieg dabei nicht über 80 mmHg. Bei Patienten mit PNH korrelierte der Anstieg des Gesamtcholesterins, des LDL-C und des DBP mit dem Anstieg des Hämoglobins (Verbesserung der Anämie) (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten, die in der klinischen C3G-Studie zweimal täglich 200 mg Iptacopan erhielten, wurden keine klinisch relevanten

Unterschiede beim Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin oder Blutdruck im Vergleich zu Placebo beobachtet.

Abnahme der Herzfrequenz bei Patienten mit PNH

Bei Patienten, die in klinischen PNH-Studien mit 200 mg Iptacopan zweimal täglich behandelt wurden, wurde nach 6 Monaten ein mittlerer Rückgang der Herzfrequenz um etwa 5 Schläge pro Minute festgestellt (Mittelwert von 68 Schlägen pro Minute).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien nahmen wenige Patienten bis zu 800 mg Iptacopan täglich ein und haben dies gut vertragen. Bei gesunden Freiwilligen betrug die höchste Dosis 1 200 mg, verabreicht als Einzeldosis, und diese wurde gut vertragen.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung sind allgemeine unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Komplementinhibitoren, ATC-Code: L04AJ08

Wirkmechanismus

Iptacopan ist ein proximaler Komplementinhibitor, der auf den Faktor B (FB) abzielt und selektiv den alternativen Weg des Komplementsystems hemmt. Bei PNH verhindert die Hemmung von FB im alternativen Weg der Komplementkaskade die Aktivierung von C3-Konvertase und die nachfolgende Bildung von C5-Konvertase, um sowohl die C3-vermittelte extravaskuläre Hämolyse (EVH) als auch die terminale komplementvermittelte intravaskuläre Hämolyse (IVH) zu kontrollieren.

Bei C3G führt eine Überaktivierung des alternativen Wegs des Komplementsystems zu einer Ablagerung von C3 in den Glomeruli, was zu Entzündungen, glomerulärer Schädigung und Nierenfibrose führt. Iptacopan blockiert selektiv die Überaktivierung des alternativen Wegs, indem es die mit dem alternativen Weg verbundene C3-Konvertase-Aktivität hemmt, was zu einer verminderten Spaltung von C3 und einer geringeren C3-Ablagerung in der Niere führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Hemmung des alternativen Komplementwegs, gemessen durch einen *ex vivo*-Assay für den alternativen Komplementweg, die

Bb-Spiegel (Fragment b von Faktor B) und die C5b-9-Plasmaspiegel, setzte bei gesunden Freiwilligen ≤ 2 Stunden nach einer Iptacopan-Einzeldosis ein.

Eine vergleichbare Wirkung von Iptacopan wurde bei Patienten mit PNH, die zuvor mit C5-Inhibitoren behandelt wurden, und bei therapienaiven Patienten beobachtet.

Bei therapienaiven PNH-Patienten führte die Behandlung mit 200 mg Iptacopan zweimal täglich nach 12 Wochen zu einer Verminderung der LDH-Spiegel um $> 60\%$ gegenüber Baseline, wobei diese Wirkung bis zum Ende der Studie erhalten blieb.

Bei Patienten mit C3G stieg der mittlere Serum-C3-Spiegel an Tag 14 der Behandlung mit Iptacopan im Vergleich zu Baseline um 249% an, was die Hemmung der pathologischen C3-Spaltung widerspiegelt. Das im Plasma lösliche C5b-9 und das im Urin lösliche C5b-9 verringerten sich gegenüber dem Ausgangswert um $71,8\%$ bzw. $92,1\%$ bei der ersten Beobachtung an Tag 30 der Behandlung mit zweimal täglich 200 mg Iptacopan. Die Wirkung hielt über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten an. Eine Verringerung der glomerulären C3-Ablagerungen nach 6 Monaten wurde anhand der Veränderung des C3-Ablagerungsscores ebenfalls beobachtet.

Kardiale Elektrophysiologie

In einer klinischen QTc-Studie mit gesunden Freiwilligen hatten supratherapeutische Einzeldosen von bis zu 1 200 mg Iptacopan (entsprach mehr als der 4-fachen Exposition einer Dosis von 200 mg zweimal täglich) keine Auswirkung auf die kardiale Repolarisation oder das QT-Intervall.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan bei erwachsenen PNH-Patienten wurde in zwei multizentrischen, offenen, 24-wöchigen Phase-III-Studien beurteilt: eine mit einem aktiven Vergleichspräparat kontrollierte Studie (APPLY-PNH) und eine einarmige Studie (APPOINT-PNH).

APPLY-PNH: mit C5-Inhibitoren vorbehandelte PNH-Patienten

In APPLY-PNH wurden erwachsene PNH-Patienten (RBC-Klongröße $\geq 10\%$) eingeschlossen, die trotz vorheriger Behandlung mit einem C5-Inhibitor (entweder Eculizumab oder Ravulizumab) in stabiler Dosierung über mindestens 6 Monate vor der Randomisierung eine fortbestehende Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl) aufwiesen.

Die Patienten (N = 97) wurden per Randomisierung im Verhältnis 8:5 einer Behandlung mit 200 mg Iptacopan oral zweimal täglich (N = 62) oder einer Weiterbehandlung mit C5-Inhibitoren (Eculizumab N = 23; oder Ravulizumab N = 12) über die gesamte Dauer der 24-wöchigen randomisierten kontrollierten Phase (RCP) zugewiesen. Die Randomisierung war stratifiziert nach vorheriger C5-Inhibitor-Behandlung und Transfusionsgeschichte in den letzten 6 Monaten.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Ausgangsmerkmale waren zwischen den Behandlungsgruppen weitgehend aus-

geglichen. Zu Baseline hatten die Patienten in der Iptacopan-Gruppe ein mittleres Alter (Standardabweichung [SD]) von 51,7 (16,9) Jahren (Spanne 22–84) und in der C5-Inhibitor-Gruppe ein mittleres Alter von 49,8 (16,7) Jahren (Spanne 20–82). In beiden Gruppen waren 69 % der Patienten weiblich. Der mittlere (SD) Hämoglobinwert betrug 8,9 (0,7) g/dl bzw. 8,9 (0,9) g/dl in der Iptacopan- bzw. C5-Inhibitor-Gruppe. 57 % (Iptacopan-Gruppe) bzw. 60 % (C5-Inhibitor-Gruppe) der Patienten erhielten in den 6 Monaten vor der Randomisierung mindestens eine Transfusion. Bei diesen Patienten betrug die mittlere (SD) Anzahl an Transfusionen 3,1 (2,6) bzw. 4,0 (4,3) in der Iptacopan- bzw. C5-Inhibitor-Gruppe. Der mittlere (SD) LDH-Wert betrug 269,1 (70,1) U/l in der Iptacopan-Gruppe und 272,7 (84,8) U/l in der C5-Inhibitor-Gruppe. Die mittlere (SD) absolute Retikulozytenzahl betrug 193,2 (83,6) $10^9/l$ in der Iptacopan-Gruppe und 190,6 (80,9) $10^9/l$ in der C5-Inhibitor-Gruppe. Die mittlere (SD) Gesamtgröße der PNH-RBC-Klone (Typ II + III) betrug 64,6 % (27,5 %) in der Iptacopan-Gruppe und 57,4 % (29,7 %) in der C5-Inhibitor-Gruppe.

Während der RCP brach 1 Patientin in der Iptacopan-Gruppe die Behandlung wegen einer Schwangerschaft ab; in der C5-Inhibitor-Gruppe brach kein Patient die Behandlung ab.

Die Wirksamkeit basierte auf zwei primären Endpunkten, mit denen die Überlegenheit von Iptacopan gegenüber C5-Inhibitoren bei der Erzielung eines hämatologischen Ansprechens nach einer 24-wöchigen Behandlung ohne Transfusionsbedarf nachgewiesen werden sollte. Hierfür wurde der Anteil der Patienten ausgewertet, die 1) einen anhaltenden Anstieg der Hämoglobinspiegel um ≥ 2 g/dl gegenüber Baseline (Hämoglobinverbesserung) und/oder 2) anhaltende Hämoglobinspiegel von ≥ 12 g/dl aufwiesen.

Iptacopan hat sich gegenüber C5-Inhibitoren als überlegen erwiesen, sowohl hinsichtlich der beiden primären Endpunkte als auch hinsichtlich mehrerer sekundärer Endpunkte wie Transfusionsvermeidung, Veränderung der Hämoglobinspiegel gegenüber Baseline,

der Scores im Fragebogen Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue, der absoluten Retikulozytenzahlen (ARCs) und der annualisierten Rate von klinischen Durchbruchhämolyse (siehe Tabelle 2).

Der Behandlungseffekt von Iptacopan auf das Hämoglobin war bereits an Tag 7 zu beobachten und hielt während der gesamten Studie an (siehe Abbildung 1 auf Seite 5).

Verlängerung der Behandlung

Insgesamt 95 APPLY-PNH-Patienten nahmen an der 24-wöchigen Verlängerung der Behandlung teil, in der alle Patienten Iptacopan erhielten, was zu einer Gesamtexposition von bis zu 48 Wochen führte. Die Wirksamkeitsergebnisse in Woche 48 stimmten mit denen in Woche 24 überein und zeigten eine anhaltende Wirksamkeit der Behandlung mit Iptacopan.

APPOINT-PNH: Studie mit Komplement-inhibitor-naïven Patienten

Bei APPOINT-PNH handelte es sich um eine einarmige Studie mit 40 erwachsenen PNH-Patienten (RBC-Klongröße $\geq 10\%$), die Hämoglobinspiegel von < 10 g/dl und LDH-Spiegel von $> 1,5 \times$ ULN aufwiesen und nicht mit einem Komplementinhibitor vorbehandelt waren. Alle 40 Patienten erhielten während der 24-wöchigen offenen Hauptbehandlungsphase 200 mg Iptacopan oral zweimal täglich.

Zu Baseline waren die Patienten im Durchschnitt (SD) 42,1 (15,9) Jahre alt (Spanne 18–81) und 43 % waren weiblich. Der mittlere (SD) Hämoglobinwert betrug 8,2 (1,1) g/dl. 70 % der Patienten hatten in den letzten 6 Monaten vor der Behandlung mindestens eine Transfusion erhalten. Bei diesen Patienten betrug die mittlere (SD) Anzahl an Transfusionen 3,1 (2,1). Der mittlere (SD) LDH-Wert betrug 1 698,8 (683,3) U/l und die mittlere (SD) absolute Retikulozytenzahl betrug 154,3 (63,7) $10^9/l$. Die mittlere (SD) Gesamtgröße der PNH-RBC-Klone (Typ II + III) betrug 42,7 % (21,2 %). Kein Patient brach die Hauptbehandlungsphase der Studie ab.

Tabelle 2 Wirksamkeitsergebnisse in der 24-wöchigen randomisierten Behandlungsphase in APPLY-PNH

Endpunkte	Iptacopan (N = 62)	C5-Inhibitoren (N = 35)	Unterschied (95%-KI) p-Wert
Primäre Endpunkte			
Anzahl von Patienten mit Hämoglobinverbesserung (anhaltender Anstieg der Hämoglobinspiegel um ≥ 2 g/dl gegenüber Baseline ^a ohne Transfusionen)	51/60 ^b	0/35 ^b	
Ansprechrate ^c (%)	82,3	2,0	80,2 (71,2; 87,6) $< 0,0001$
Anzahl von Patienten mit anhaltendem Hämoglobinspiegel von ≥ 12 g/dl ^a ohne Transfusionen	42/60 ^b	0/35 ^b	
Ansprechrate ^c (%)	68,8	1,8	67,0 (56,4; 76,9) $< 0,0001$

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Endpunkte	Iptacopan (N = 62)	C5-In- hibitoren (N = 35)	Unterschied (95%-KI) p-Wert
Sekundäre Endpunkte			
Anzahl von Patienten ohne Transfusion ^{d,e}	59/62 ^b	14/35 ^b	
Transfusionsvermeidungsrate ^c (%)	94,8	25,9	68,9 (51,4; 83,9) < 0,0001
Veränderung der Hämoglobinspiegel gegenüber Baseline (g/dl) (adjustierter Mittelwert ^f)	3,60	-0,06	3,66 (3,20; 4,12) < 0,0001
Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores gegenüber Baseline (adjustierter Mittel- wert ^g)	8,59	0,31	8,29 (5,28; 11,29) < 0,0001
Klinische Durchbruchhämolyse ^{h,i} , % (n/N)	3,2 (2/62)	17,1 (6/35)	
Adjustierte Rate von klinischen Durch- bruchhämolysen	0,07	0,67	RR = 0,10 (0,02; 0,61) 0,01
Veränderung der absoluten Retikulozyten- zahl gegenüber Baseline (10 ⁹ /l) (adjustierter Mittelwert ^g)	-115,8	0,3	-116,2 (-132,0; -100,3) < 0,0001
LDH-Verhältnis zu Baseline (adjustierter geometrischer Mittelwert ^g)	0,96	0,98	Verhältnis = 0,99 (0,89; 1,10) 0,84
MAVEs ^h % (n/N)	1,6 (1/62)	0	
Annualisierte Rate von MAVEs ^h	0,03	0	0,03 (-0,03; 0,10) 0,32

RR: Rate Ratio; LDH: Laktatdehydrogenase; MAVEs: schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (major adverse vascular events)

a,d,h Beurteilt zwischen Tag 126 und 168^(a), 14 und 168^(d), 1 und 168^(h).

b Basierend auf beobachteten Daten von auswertbaren Patienten. (Bei 2 Patienten mit teilweise fehlenden zentralen Hämoglobin-Daten zwischen Tag 126 und 168 konnte das hämatologische Ansprechen nicht eindeutig festgestellt werden. Das hämatologische Ansprechen wurde mittels multipler Imputation ermittelt. Diese Patienten brachen die Studie nicht ab).

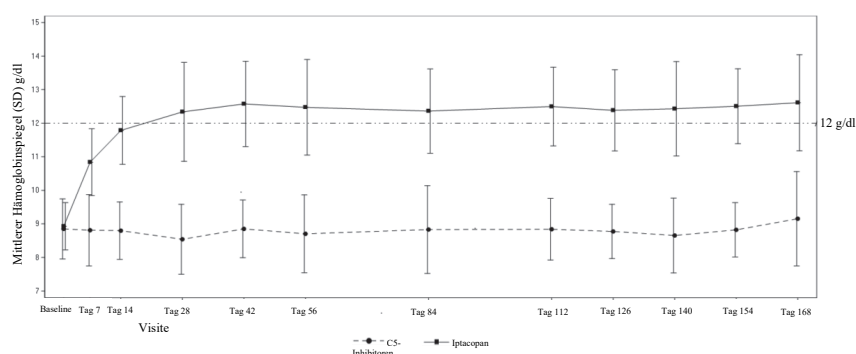
c Ansprechrates entspricht dem Modell nach geschätzten Anteil.

e Transfusionsvermeidung ist definiert als weder eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten zwischen Tag 14 und 168 noch Erfüllung der Kriterien für eine Transfusion zwischen Tag 14 und 168.

f,g Adjustierter Mittelwert, bewertet zwischen Tag 126 und 168, Werte innerhalb von 30 Tagen nach Transfusion wurden in der Analyse ausgeschlossen^(f)/eingeschlossen^(g).

i Klinische Durchbruchhämolyse ist definiert als Erfüllung von klinischen Kriterien (entweder Verminderung des Hämoglobinspiegels um ≥ 2 g/dl gegenüber der letzten Messung oder innerhalb von 15 Tagen oder bei Anzeichen bzw. Symptomen einer makroskopischen Hämoglobinurie, schmerzhafte Krise, Dysphagie oder sonstige signifikante klinische PNH-assoziierte Anzeichen und Symptome) und von Laborkriterien (LDH $> 1,5 \times$ ULN und angestiegen gegenüber den letzten 2 Messungen).

Abbildung 1 Mittlerer Hämoglobinspiegel* (g/dl) während der 24-wöchigen randomisierten Behandlungsphase in APPLY-PNH



* Hinweis: Die Abbildung enthält alle in der Studie erhobenen Hämoglobinwerte, auch Werte innerhalb von 30 Tagen nach einer Erythrozytentransfusion.

Die Wirksamkeit basierte auf dem primären Endpunkt, mit dem die Wirkung der Behandlung mit Iptacopan auf den Anteil der Patienten beurteilt wurde, die eine Hämoglobinverbesserung erreichten (anhaltender Anstieg der Hämoglobinspiegel um ≥ 2 g/dl gegenüber Baseline ohne Notwendigkeit einer Erythrozytentransfusion nach 24 Wochen).

Die ausführlichen Wirksamkeitsergebnisse sind Tabelle 3 auf Seite 6 zu entnehmen, Abbildung 2 auf Seite 6 zeigt die mittlere Veränderung des LDH-Spiegels während der 24-wöchigen Hauptbehandlungsphase.

Verlängerung der Behandlung

Alle 40 Patienten der APPOINT-PNH-Studie nahmen an der 24-wöchigen Verlängerungsphase der Behandlung ein, in der alle Patienten die Behandlung mit Iptacopan fortsetzten, was zu einer Gesamtexposition von bis zu 48 Wochen führte. Die Wirksamkeitsergebnisse in Woche 48 stimmten mit denen in Woche 24 überein und zeigten eine anhaltende Wirksamkeit der Behandlung mit Iptacopan.

Komplement-3-Glomerulopathie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan zur Behandlung von C3G wurde bei insgesamt 101 Patienten mit C3G in einer zulassungsrelevanten Phase-III-Studie (APPEAR-C3G, bei Patienten mit nativer C3G, N = 74) und zwei supportiven open-label Studien (Studie X2202 bei Patienten mit nativer C3G (N = 16) und bei Patienten mit rezidivierender C3G (N = 11) und einer Roll-over-Verlängerungsstudie) untersucht.

APPEAR-C3G

In APPEAR-C3G, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie, nahmen 74 erwachsene Patienten mit durch Biopsie bestätigter C3G, UPCR von ≥ 1 g/g und einer eGFR von ≥ 30 ml/min/1,73 m² teil.

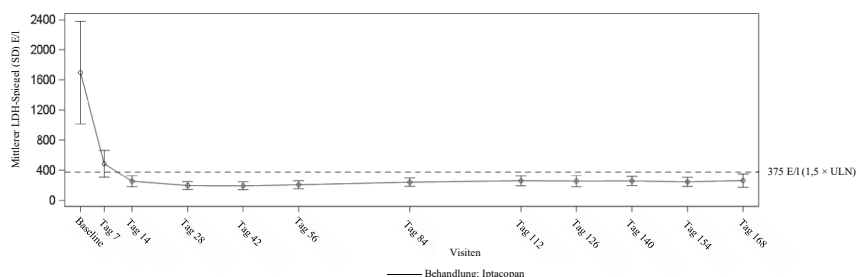
Die Patienten wurden randomisiert (1:1) und erhielten 6 Monate lang entweder 200 mg Iptacopan oral zweimal täglich (N = 38) oder Placebo (N = 36), gefolgt von einem sechsmonatigen open-label Behandlungszeitraum, in dem die Patienten 200 mg Iptacopan oral zweimal täglich erhielten. Alle 74 Patienten beendeten die Doppelblindphase und 73 Patienten beendeten die open-label Behandlungsphase mit Iptacopan.

Die Patienten erhielten eine stabile, maximal verträgliche Dosis eines Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitors. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert danach, ob die Patienten gleichzeitig eine immunsuppressive Therapie (d. h. Kortikosteroid und/oder Mycophenolatmofetil/Natrium [MMF/MPS]) erhielten oder nicht. Alle diese Therapien (d. h. RAS-Inhibitoren, Kortikosteroide und MMF/MPS) mussten 90 Tage vor der Randomisierung und während der gesamten Studie in stabiler Dosierung verabreicht werden.

Zu Baseline hatten die Patienten ein Durchschnittsalter (Standardabweichung [SD]) von 26,1 (10,4) Jahren (Spanne 18–52) bzw. 29,8 (10,8) Jahren (Spanne 18–60) in der Iptacopan- bzw. Placebogruppe. Zum Zeitpunkt der C3G-Diagnose waren 40 % (Iptacopan) und 17 % (Placebo) der Patienten < 18 Jahre alt. 29 % (Iptacopan) bzw. 44 %

Tabelle 3 Wirksamkeitsergebnisse in der 24-wöchigen Hauptbehandlungsphase in APPOINT-PNH

Endpunkte	Iptacopan (N = 40) 95%-KI
Primärer Endpunkt	
Anzahl von Patienten mit Hämoglobinverbesserung (anhaltender Anstieg der Hämoglobinspiegel um ≥ 2 g/dl gegenüber Baseline ^a ohne Transfusionen)	31/33 ^b
Ansprechrate ^c (%)	92,2 (82,5; 100,0) ^d
Sekundäre Endpunkte	
Anzahl von Patienten mit anhaltendem Hämoglobinspiegel von ≥ 12 g/dl ^a ohne Transfusionen	19/33 ^b
Ansprechrate ^c (%)	62,8 (47,5; 77,5)
Anzahl von Patienten ohne Transfusionsbedarf ^{e,f}	40/40 ^b
Transfusionsvermeidungsrate ^c (%)	97,6 (92,5; 100,0)
Veränderung des Hämoglobinspiegels gegenüber Baseline (g/dl) (adjustierter Mittelwert ^g)	+4,3 (3,9; 4,7)
Klinische Durchbruchhämolyse ^{h,i} , % (n/N)	0/40
Annualisierte Rate von klinischen Durchbruchhämolysen	0,0 (0,0; 0,2)
Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl gegenüber Baseline (10 ⁹ /l) (adjustierter Mittelwert ^h)	-82,5 (-89,3; -75,6)
Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels gegenüber Baseline (adjustierter Mittelwert ^h)	-83,6 (-84,9; -82,1)
Prozentanteil von Patienten mit MAVES ⁱ	0,0
<p>a,e,i Beurteilt zwischen Tag 126 und 168^a, 14 und 168^e, 1 und 168ⁱ.</p> <p>b Basierend auf beobachteten Daten von auswertbaren Patienten. (Bei 7 Patienten mit teilweise fehlenden zentralen Hämoglobin-Daten zwischen Tag 126 und 168 konnte das hämatologische Ansprechen nicht eindeutig festgestellt werden. Das hämatologische Ansprechen wurde mittels multipler Imputation ermittelt. Diese Patienten brachen die Studie nicht ab.)</p> <p>c Ansprechrate entspricht dem Modell nach geschätzten Anteil.</p> <p>d Der Grenzwert für den Nachweis eines Nutzens betrug 15 %, was der unter Behandlung mit C5-Inhibitoren zu erwartenden Rate entspricht.</p> <p>f Transfusionsvermeidung ist definiert als weder eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten zwischen Tag 14 und 168 noch Erfüllung der Kriterien für eine Transfusion zwischen Tag 14 und 168.</p> <p>g,h Adjustierter Mittelwert, bewertet zwischen Tag 126 und 168, Werte innerhalb von 30 Tagen nach Transfusion wurden in der Analyse ausgeschlossen^g/eingeschlossen^h).</p> <p>i Klinische Durchbruchhämolyse ist definiert als Erfüllung von klinischen Kriterien (entweder Verminderung des Hämoglobinspiegels um ≥ 2 g/dl gegenüber der letzten Messung oder innerhalb von 15 Tagen; oder Anzeichen oder Symptome einer makroskopischen Hämoglobinurie, schmerzhafte Krise, Dysphagie oder sonstige signifikante klinische PNH-assoziierte Anzeichen und Symptome) und von Laborkriterien (LDH $> 1,5 \times$ ULN und angestiegen gegenüber den letzten 2 Messungen).</p>	

Abbildung 2 Mittlerer LDH-Spiegel (E/l) während der 24-wöchigen Hauptbehandlungsphase in APPOINT-PNH

(Placebo) der Patienten waren weiblich. Der geometrische Mittelwert der UPCR betrug 3,33 g/g bzw. 2,58 g/g in der Iptacopan- bzw. Placebogruppe. Der mittlere modellierte vorangegangene eGFR-Slope vor der Randomisierung betrug -10,75 bzw. -7,64 ml/min/1,73 m² pro Jahr in der Ipta-

copan- bzw. Placebo-Gruppe. Die mittlere (SD) eGFR betrug 89,3 (35,2) ml/min/1,73 m² bzw. 99,2 (26,9) ml/min/1,73 m² in der Iptacopan- bzw. Placebogruppe. Als Subtypen traten C3-Glomerulonephritis (C3GN) bei 68 % (Iptacopan) bzw. 89 % (Placebo) der Patienten und Dense Deposit Disease (DDD)

bei 23,7 % (Iptacopan) bzw. 2,8 % (Placebo) auf. Eine stabile Dosis einer immunsuppressiven Therapie mit Kortikosteroiden und/oder MMF/MPS wurde bei 42 % (Iptacopan) und 47 % (Placebo) der Patienten eingesetzt.

Der primäre Wirksamkeitseindpunkt war die prozentuale Verringerung der 24-Stunden-UPCR im Vergleich zum Ausgangswert nach 6-monatiger Behandlung.

Iptacopan war Placebo mit einer statistisch signifikanten Verringerung der 24-Stunden-UPCR um 35,1 % (95%-KI: 13,8%; 51,1 %, 1-seitiger p = 0,0014) gegenüber Baseline nach 6-monatiger Behandlung überlegen (-30,2 % und + 7,6 % für Iptacopan bzw. Placebo, 1-seitiger p = 0,0014). Der Effekt von Iptacopan auf die 24-Stunden-UPCR hielt bis 12 Monate an (-40,0 % gegenüber Baseline). Bei Patienten, die während des 6-monatigen offenen Behandlungszeitraums von Placebo auf Iptacopan umgestellt wurden, verringerte sich die 24-Stunden-UPCR von Monat 6 bis Monat 12 um 31,0 %. Die UPCR-Kurve des ersten Morgenurins [first morning void, FMV] wird in Abbildung 3 auf Seite 7 beschrieben.

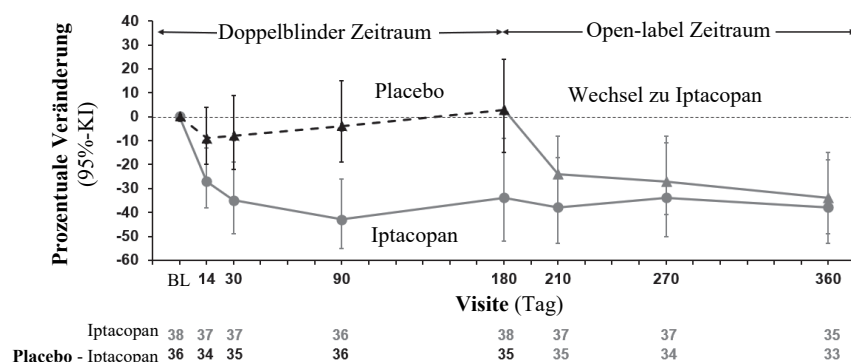
In einer Post-hoc-Analyse verringerte Iptacopan den Anteil der Patienten mit Proteinurie im nephrotischen Bereich (definiert als UPCR ≥ 3 g/g) von 55,3 % bei Studienbeginn auf 31,6 % nach 6 Monaten bzw. 36,8 % nach 12 Monaten. Der Prozentsatz der Patienten mit Proteinurie im nephrotischen Bereich, die mit Placebo behandelt wurden, stieg von 30,6 % bei Studienbeginn auf 41,7 % nach 6 Monaten. Nach der Umstellung auf die Behandlung mit Iptacopan sank er auf 27,8 % nach 12 Monaten.

Die 6-monatige Behandlung mit Iptacopan führte zu einer numerischen Verbesserung der eGFR um 2,2 ml/min/1,73 m² (95%-KI: -2,7; 7,1, 1-seitiger p = 0,3241) gegenüber Baseline im Vergleich zu Placebo (1,3 und -0,9 ml/min/1,73 m² für Iptacopan bzw. Placebo). Die eGFR blieb während der 12-monatigen Studiendauer in der Iptacopan-Behandlungsgruppe stabil (+ 0,4 ml/min/1,73 m² gegenüber Baseline).

Die 6-monatige Behandlung mit Iptacopan führte zu einer mittleren Differenz in der glomerulären C3-Ablagerung von -1,9 (95%-KI: -3,3; -0,5, nominaler 1-seitiger p = 0,0053) im Vergleich zum Ausgangswert unter Placebo. Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert betrug unter Iptacopan -0,78 (95%-KI: -1,81; 0,25) im Vergleich zu einem Anstieg von 1,09 (95%-KI: 0,11; 2,08) unter Placebo.

X2202 und Roll-over-Verlängerungsstudie
Die Wirksamkeit von Iptacopan bei Erwachsenen mit C3G wurde durch eine offene Phase-II-Studie X2202 bei Patienten mit nativer C3G (N = 16) und bei Patienten mit rezidivierender C3G nach Nierentransplantation (N = 11) über 3 Monate gestützt.

Die Diagnose einer rezidivierenden C3G erforderte eine histologische Beurteilung der Intensität der glomerulären C3-Färbung bei einer kürzlich durchgeführten Biopsie der transplantierten Niere. Das Durchschnittsalter zu Baseline lag bei 35 Jahren (Spanne 18–70), der geometrische Mittelwert der UPCR bei 0,32 g/g, die mittlere (SD) eGFR

Abbildung 3 Geometrischer Mittelwert der prozentualen Veränderung der FMV UPCR bis zu 12 Monaten gegenüber Baseline (APPEAR-C3G)

bei 52,2 (17,29) ml/min/1,73 m² und der mediane C3-Deposit-Score zu Baseline bei 3 auf einer Skala von 0–12. Alle Patienten erhielten zusätzlich zu Calcineurin-Inhibitoren MMF/MPS und/oder Kortikosteroide.

Bei Patienten mit nativer Niere führte Iptacopan nach 3 Monaten zu einer statistisch signifikanten Senkung der 24-Stunden-UPCR um 45 % (–162,6 g/mol) ($p = 0,0003$). Bei Patienten mit rezidivierender C3G verringerte Iptacopan den histologischen C3-Deposit-Score nach 3 Monaten signifikant um 2,50 ($p = 0,0313$).

Die meisten Patienten ($n = 26$) aus der Studie wurden in eine Roll-over-Verlängerungsstudie aufgenommen, in der sie bis zu 39 Monate lang zweimal täglich 200 mg Iptacopan erhielten. Die mittlere UPCR und eGFR blieben bei den 16 Patienten mit nativer C3G während der gesamten Studie stabil. Von den 10 Patienten mit rezidivierender C3G nach der Transplantation schieden 2 Patienten aufgrund einer Verschlechterung der Nierenfunktion aus. Bei den anderen 8 Teilnehmern blieben eGFR und UPCR bis zum Ende des Beobachtungszeitraums (bis zu 48 Monate) im Wesentlichen konstant.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für FABHALTA eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in PNH und C3G gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei oraler Verabreichung werden etwa 2 Stunden nach Gabe Iptacopan-Spitzenkonzentrationen im Plasma erreicht. Bei Anwendung des empfohlenen Dosierungsschemas von 200 mg zweimal täglich stellt sich innerhalb von ungefähr 5 Tagen der Steady-State ein, wobei die Akkumulation gering ist (1,4-fach). Bei gesunden Freiwilligen lag die Steady-State $C_{max,ss}$ (geometrisches Mittel (%CV)) bei 4 020 ng/ml (23,8 %) und die $AUC_{tau,ss}$ bei 25 400 ng·hr/ml (15,2 %). Die Pharmakokinetik von Iptacopan ist durch eine geringe bis mäßige inter- und intraindividuelle Variabilität gekennzeichnet.

Die Ergebnisse einer Studie mit gesunden Freiwilligen zu den Auswirkungen von Nah-

rung zeigen, dass eine fett- und kalorienreiche Mahlzeit keinen Einfluss auf die C_{max} und Area under the curve (AUC) von Iptacopan hatte. Iptacopan kann daher mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung

Iptacopan zeigte konzentrationsabhängige Plasmaproteinbindung aufgrund der Bindung an die Zielstruktur FB in der systemischen Zirkulation. *In vitro* war Iptacopan in den klinisch relevanten Plasmakonzentrationen zu 75 bis 93 % proteingebunden. Nach Anwendung von 200 mg Iptacopan zweimal täglich belief sich das geometrische Mittel des scheinbaren Verteilungsvolumens im Steady-State auf ungefähr 265 Liter.

Biotransformation

Metabolisierung ist ein Haupt-Eliminationsweg von Iptacopan, wobei rund 50 % der Dosis oxidativ metabolisiert werden. Die Metabolisierung von Iptacopan umfasst N-Dealkylierung, O-Deethylierung, Oxidation und Dehydrogenierung, hauptsächlich durch CYP2C8, mit einem geringen Beitrag von CYP2D6. Die direkte Glukuronidierung (durch UGT1A1, UGT1A3 und UGT1A8) spielt eine untergeordnete Rolle. Im Plasma war Iptacopan die Hauptkomponente, auf die 83 % der AUC_{0-48h} entfielen. Die einzigen im Plasma nachgewiesenen Metaboliten waren zwei Acyl-Glukuronide, die 8 % bzw. 5 % der AUC_{0-48h} ausmachten und damit von geringer Bedeutung sind. Die Metaboliten von Iptacopan werden nicht als pharmakologisch aktiv erachtet.

Elimination

In einer Studie an gesunden Freiwilligen wurde nach einer oralen Einzeldosis von 100 mg [¹⁴C]-Iptacopan eine mittlere Gesamtausscheidung der Radioaktivität (Iptacopan und Metaboliten) von 71,5 % in den Fäzes und 24,8 % im Urin gemessen. Im Einzelnen wurden 17,9 % der Dosis als unverändertes Iptacopan im Urin sowie 16,8 % in den Fäzes ausgeschieden. Die scheinbare Clearance (CL/F) beträgt nach Gabe von 200 mg Iptacopan zweimal täglich im Steady-State 7 960 ml/h. Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Iptacopan beträgt nach Gabe von 200 mg Iptacopan zweimal täglich im Steady-State ungefähr 25 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei Dosen zwischen 25 und 100 mg zweimal täglich war die Pharmakokinetik von Iptaco-

pan insgesamt weniger als dosisproportional. Orale Dosen von 100 mg und 200 mg waren jedoch ungefähr dosisproportional. Die Nicht-Linearität wurde primär auf die sättigbare Bindung von Iptacopan an seine Zielstruktur FB im Plasma zurückgeführt.

Wechselwirkungen

In einer speziellen Wechselwirkungsstudie mit gesunden Freiwilligen, in der Iptacopan zusammen mit anderen Arzneimitteln verabreicht wurde, traten keine klinisch relevanten Wechselwirkungen auf.

Iptacopan als Substrat CYP2C8-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Clopidogrel (einem moderaten CYP2C8-Inhibitor) stiegen die C_{max} und die AUC von Iptacopan um 5 % bzw. 36 % an.

OATP1B1/OATP1B3-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Cyclosporin (einem starken OATP1B1/1B3-Inhibitor und einem P-gp- und BCRP-Inhibitor) wurde ein Anstieg der C_{max} und der AUC von Iptacopan um 41 % bzw. 50 % beobachtet.

Iptacopan als Inhibitor P-gp-Substrate

In Gegenwart von Iptacopan stieg die C_{max} von Digoxin (einem P-gp-Substrat) um 8 % an, während die AUC unverändert blieb.

OATP-Substrate

Die C_{max} und AUC von Rosuvastatin (einem OATP-Substrat) veränderten sich in Gegenwart von Iptacopan nicht.

Besondere Patientengruppen

Anhand der Daten von 234 Patienten wurde eine populationsbasierte pharmakokinetische (PK) Analyse durchgeführt. Alter (18 bis 84 Jahre), Körpergewicht, eGFR, ethnische Zugehörigkeit und Geschlecht besaßen keinen signifikanten Einfluss auf die PK von Iptacopan. Studien, an denen Asiaten teilnahmen, zeigten, dass die PK von Iptacopan ähnlich wie bei Kaukasiern (Weißen) war.

Nierenfunktionsstörung

Die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Clearance von Iptacopan wurde in einer populationspharmakokinetischen Analyse untersucht. Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede bei der Clearance von Iptacopan zwischen Patienten mit normaler Nierenfunktion und Patienten mit leichter (eGFR zwischen 60 und 90 ml/min) oder mittelschwerer (eGFR zwischen 30 und 60 ml/min) Nierenfunktionsstörung beobachtet, und es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung oder Dialysepflicht wurden nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

In einer Studie an Probanden mit leichter (Child-Pugh-Klasse A, $n = 8$), mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B, $n = 8$) oder schwerer (Child-Pugh-Klasse C, $n = 6$) Leberfunktionsstörung wurde ein geringfügiger Effekt auf die systemische Gesamtexposition gegenüber Iptacopan beobachtet, verglichen mit Probanden mit normaler Leberfunktion. Die C_{max} von ungebundenem Iptacopan stieg um das 1,4-, 1,7- bzw. 2,1-fache und die AUC_{inf} von ungebundenem Iptacopan stieg um das 1,5-, 1,6- bzw. 3,7-fache in Proban-

FABHALTA® 200 mg Hartkapseln

Novartis Pharma

den mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionstoxizität

In tierexperimentellen Fertilitätsstudien zeigte die orale Verabreichung von Iptacopan bei männlichen Ratten bis zur höchsten getesteten Dosis (750 mg/kg/Tag) entsprechend dem 6-fachen der MRHD auf Basis der AUC keine Auswirkungen auf die Fertilität. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden bei Ratten und Hunden nach oraler Verabreichung von Dosen, die mehr als dem 3-fachen der MRHD auf Basis der AUC entsprachen, reversible Wirkungen auf das männliche Reproduktionssystem (testikuläre Tubulusdegeneration und Hypospermatogenese) beobachtet, die keine offensichtlichen Auswirkungen auf die Anzahl, Morphologie oder Motilität der Spermien oder die Fertilität hatten.

In der Studie zur weiblichen Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung bei Ratten beschränkten sich die Iptacopan-assoziierten Befunde auf erhöhte Prä- und Postimplantationsverluste und folglich eine verringerte Anzahl lebender Embryonen, jedoch nur bei der höchsten Dosis von 1 000 mg/kg/Tag oral, was etwa dem 5-fachen der MRHD auf Basis der Gesamt-AUC entspricht. Die Dosis von 300 mg/kg/Tag ist der NOAEL (No Observed Adverse Effect Level), was etwa dem 2-fachen der MRHD auf Basis der AUC entspricht.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen ergaben, dass die orale Verabreichung von Iptacopan während der Organogenese bis zu den höchsten Dosen entsprechend dem 5-fachen (Ratten) bzw. 8-fachen (Kaninchen) der MRHD von 200 mg zweimal täglich auf Basis der AUC keine nachteilige embryonale oder fetale Toxizität induzierte.

In der Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten, in der Iptacopan bei weiblichen Tieren während der Trächtigkeit, der Geburt und der Laktation (vom 6. Trächtigkeitstag bis zum 21. Laktationstag) oral appliziert wurde, traten bis zur höchsten getesteten Dosis von 1 000 mg/kg/Tag (entspricht etwa dem 5-fachen der MRHD auf Basis der AUC) keine nachteiligen Effekte auf die trächtigen Muttertiere oder die Jungtiere auf.

Toxizität bei wiederholter Gabe

In der Studie zur chronischen Toxizität wurde ein männlicher Hund in der höchsten Dosisstufe (nahe dem 20-fachen der klinischen Exposition) 103 Tage nach Beendigung der Verabreichung von Iptacopan aufgrund einer irreversiblen, nicht regenerierbaren schweren Anämie in Verbindung mit einer Knochenmarkfibrose eingeschläfert.

Während der Behandlungsphase wurden hämatologische Befunde beobachtet, die auf eine Entzündung und Dyserythropoese hinwiesen. Es wurde kein Mechanismus für die beobachteten Befunde erkannt, und ein Zusammenhang mit der Behandlung kann nicht ausgeschlossen werden.

Mutagenität und Kanzerogenität

Iptacopan hat sich in einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests weder als genotoxisch noch als mutagen erwiesen.

In Kanzerogenitätsstudien an Mäusen und Ratten mit oraler Verabreichung von Iptacopan wurde kein kanzerogenes Potenzial festgestellt. Die höchsten Dosen von Iptacopan, die bei Mäusen (1 000 mg/kg/Tag) und Ratten (750 mg/kg/Tag) untersucht wurden, entsprachen etwa dem 4-fachen bzw. 12-fachen der MRHD auf Basis der AUC.

Phototoxizität

In vitro- und *in vivo*-Phototoxizitätstests waren nicht eindeutig. In der *in vivo*-Phototoxizitätsstudie mit Iptacopan in Dosen zwischen 100 und 1 000 mg/kg (entspricht dem 38-fachen auf Basis der menschlichen Gesamt-C_{max} bei der MRHD) zeigten einige Mäuse ein dosisunabhängiges Wirkungsmuster mit vorübergehenden minimalen Erythemen, Krusten und Trockenheit sowie einem leichten Anstieg des durchschnittlichen Gewichts des Ohres nach der Bestrahlung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselhülle

Gelatine
Eisen(III)-oxid (E172)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)

Druckinte

Eisen(II,III)-oxid (E172)
Konzentrierte Ammoniak-Lösung (E527)
Kaliumhydroxid (E525)
Propylenglykol (E1520)
Schellack (E904)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

FABHALTA wird in PVC/PE/PVDC-Blisterpackungen mit einer Aluminium-Deckfolie geliefert.

Packungen mit 28 oder 56 Hartkapseln.
Bündelpackungen mit 168 (3 Packungen mit 56) Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1802/001 – 003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

17. Mai 2024

10. STAND DER INFORMATION

September 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0

Medizinischer InfoService

Telefon: (09 11) 273-12 100
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com

13. WEITERE INFORMATIONEN

Im Rahmen des Risk Management Plans stehen für dieses Arzneimittel weitere behördlich genehmigte Informationsmaterialien zur Risikominimierung zur Verfügung. Diese können beim Novartis Pharma Info-Service (siehe Abschnitt 12) angefordert oder von der Website www.novartis.de/fabhalta-rm heruntergeladen werden.



 NOVARTIS

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

