

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FABHALTA 200 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat iptacopanhydrochloridemonohydraat overeenkomend met 200 mg iptacopan.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule)

Lichtgele, ondoorzichtige harde capsule (21,2 tot 22,2 mm), maat 0, met “LNP200” op de romp en “NVR” op de dop, die wit of bijna wit tot licht paarsroze poeder bevat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Paroxismale nachtelijke hemoglobininurie

FABHALTA is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) die hemolytische anemie hebben.

C3-glomerulopathie

FABHALTA is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met C3-glomerulopathie (C3G) in combinatie met een renine-angiotensinesysteemremmer (RAS-remmer), of bij patiënten die een RAS-remmer niet verdragen of voor wie een RAS-remmer is gecontra-indiceerd (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is tweemaal daags 200 mg, oraal in te nemen.

Zorgverleners moeten patiënten adviseren over het belang van naleving van het doseringsschema. Bij patiënten met PNH is naleving van het doseringsschema belangrijk om het risico op hemolyse te minimaliseren (zie rubriek 4.4).

Als een dosis of meerdere doses worden vergeten, moet de patiënt worden geadviseerd om zo snel mogelijk één dosis in te nemen (zelfs als dit kort voor de volgende geplande dosis is) en daarna het normale doseringsschema te hervatten. Patiënten met PNH die meerdere opeenvolgende doses vergeten hebben, moeten gecontroleerd worden op mogelijke tekenen en symptomen van hemolyse.

PNH is een ziekte die een chronische behandeling vereist. Stopzetting van dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen tenzij klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.4).

Patiënten met PNH die van anti-C5-middelen (eculizumab, ravulizumab) of andere PNH-therapieën overstappen op iptacopan

Om het potentiële risico op hemolyse bij abrupt stopzetten van de behandeling te verminderen:

- Bij patiënten die overstappen van eculizumab moet iptacopan uiterlijk 1 week na de laatste dosis eculizumab worden gestart.
- Bij patiënten die overstappen van ravulizumab moet iptacopan uiterlijk 6 weken na de laatste dosis ravulizumab worden gestart.

Het overstappen van andere complementremmers dan eculizumab en ravulizumab is niet onderzocht.

Patiënten met C3G na niertransplantatie (recidiverend C3G)

Diagnose van recidiverend C3G moet worden gesteld op basis van histologische depositie van C3 in de glomeruli van de getransplanteerde nier. De depositie van C3 kan worden gedetecteerd in een routinematige post-transplantatiebiopsie; anders moet een biopsie worden uitgevoerd als de klinische symptomen wijzen op recidiverend C3G. Zoals gedaan in onderzoek X2202 (zie rubriek 5.1), kan de behandeling met iptacopan worden gestart voordat klinische symptomen optreden, zoals een afname van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) of een toename van de eiwit-creatinineverhouding (UPCR) in de urine. Er is beperkte ervaring met het gebruik van iptacopan bij patiënten met recidiverend C3G na transplantatie in klinische onderzoeken (zie rubriek 5.1).

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte (eGFR 60-90 ml/min) of matige (eGFR 30-60 ml/min) nierfunctiestoornis. Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of patiënten die dialyse ondergaan en er kunnen geen aanbevelingen worden gedaan voor de dosering (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Het gebruik van iptacopan wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C). Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) of matige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van iptacopan bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Dit geneesmiddel mag met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten die momenteel niet gevaccineerd zijn tegen *Neisseria meningitidis* en *Streptococcus pneumoniae*, tenzij het risico van uitstel van behandeling opweegt tegen het risico van het ontwikkelen van een infectie door deze ingekapselde bacteriën (zie rubriek 4.4).

- Patiënten die bij de start van de behandeling een niet opgeloste infectie hebben die veroorzaakt wordt door ingekapselde bacteriën, zoals *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* of *Haemophilus influenzae* type B.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige infecties veroorzaakt door ingekapselde bacteriën

Het gebruik van complementremmers, zoals iptacopan, kan personen extra vatbaar maken voor ernstige, levensbedreigende of dodelijke infecties veroorzaakt door ingekapselde bacteriën. Om het risico op infectie te verminderen, moeten alle patiënten gevaccineerd worden tegen ingekapselde bacteriën, zoals *Neisseria meningitidis* en *Streptococcus pneumoniae*. Het wordt aanbevolen om patiënten te vaccineren tegen *Haemophilus influenzae* type B indien een vaccin beschikbaar is. Zorgverleners moeten de aanbevelingen in de lokale vaccinatierichtlijnen raadplegen.

Vaccins moeten minimaal 2 weken voor toediening van de eerste dosis iptacopan zijn toegediend. Als de behandeling voorafgaand aan de vaccinatie moet worden gestart, moeten patiënten zo snel mogelijk worden gevaccineerd en antibacteriële profylaxe krijgen tot 2 weken na toediening van het vaccin.

Indien nodig kunnen patiënten opnieuw gevaccineerd worden in overeenstemming met de aanbevelingen in lokale vaccinatierichtlijnen.

Vaccinatie vermindert het risico op ernstige infectie, maar sluit het niet uit. Een ernstige infectie kan snel levensbedreigend of fataal worden als deze niet vroegtijdig wordt herkend en behandeld. Patiënten moeten worden geïnformeerd over en gecontroleerd op vroege tekenen en symptomen van een ernstige infectie. Als een infectie wordt vermoed, moeten patiënten onmiddellijk worden onderzocht en behandeld. Het gebruik van iptacopan tijdens de behandeling van een ernstige infectie kan worden overwogen na een beoordeling van de risico's en voordelen (zie rubriek 4.8).

PNH-laboratoriummonitoring

Patiënten met PNH die iptacopan krijgen, moeten regelmatig worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van hemolyse, waaronder het meten van de lactaatdehydrogenasespiegels (LDH-spiegels).

Monitoren van manifestaties van PNH na staken van de behandeling

Als de behandeling moet worden gestaakt, moeten patiënten met PNH gedurende ten minste 2 weken na de laatste dosis nauwkeurig worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van hemolyse. Deze tekenen en symptomen omvatten, maar zijn niet beperkt tot, verhoogde LDH-spiegels samen met een plotse afname in hemoglobine of PNH-kloongrootheid, vermoeidheid, hemoglobinurie, buikpijn, dyspneu, dysfagie, erectiestoornissen of belangrijke ongewenste vasculaire voorvallen (MAVE's), waaronder veneuze of arteriële trombose. Als de behandeling moet worden gestaakt, moet een alternatieve therapie worden overwogen.

Als hemolyse optreedt na stopzetting van iptacopan, moet worden overwogen de behandeling opnieuw te starten.

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van iptacopan met sterke inductoren van CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP en OATP1B1/3 is niet klinisch onderzocht; daarom wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen vanwege de mogelijke verminderde werkzaamheid van iptacopan (zie rubriek 4.5). Als er geen alternatief geneesmiddel voor gelijktijdig gebruik kan worden gevonden, moeten patiënten met PNH worden gecontroleerd op mogelijke tekenen en symptomen van hemolyse.

Behandeling van patiënten met C3G

Patiënten met C3G die worden behandeld met immunosuppressieve geneesmiddelen kunnen een bescheiden afname van de proteïnurie vertonen met iptacopan, wat waarschijnlijk verband houdt met een meer behandelingsresistente vorm van C3G bij deze patiënten.

Er is geen ervaring met het gebruik van iptacopan bij patiënten met C3G in de oorspronkelijke nier die bij aanvang van de behandeling een proteïnurie hebben van minder dan 1 g/g.

Educatief materiaal

Alle artsen die van plan zijn FABHALTA voor te schrijven, moeten ervoor zorgen dat zij het educatieve materiaal voor artsen hebben ontvangen en ermee vertrouwd zijn. Artsen moeten de voordelen en risico's van FABHALTA-therapie uitleggen en bespreken met de patiënt en hen het patiënteninformatiepakket geven. De patiënt moet worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp te zoeken bij tekenen of symptomen van ernstige infectie of ernstige hemolyse (patiënten met PNH) na het staken van de behandeling.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op iptacopan

Sterke inductoren van CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP en OATP1B1/3

Hoewel gelijktijdige toediening van iptacopan met sterke inductoren van CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP en OATP1B1/3, zoals rifampicine, niet klinisch is onderzocht, wordt gelijktijdig gebruik met iptacopan niet aanbevolen wegens de mogelijke verminderde werkzaamheid van iptacopan (zie rubriek 4.4).

Effecten van iptacopan op andere geneesmiddelen

CYP3A4-substraten

In vitro gegevens toonden aan dat iptacopan potentieel heeft om CYP3A4 te induceren en de blootstelling aan gevoelige CYP3A4-substraten kan verminderen. Het gelijktijdige gebruik van iptacopan en gevoelige CYP3A4-substraten is niet klinisch onderzocht. Voorzichtigheid is geboden indien gelijktijdige toediening van iptacopan met gevoelige CYP3A4-substraten vereist is, vooral in geval van een smalle therapeutische index (bijv. carbamazepine, ciclosporine, ergotamine, fentanyl, pimozide, kinidine, sirolimus, tacrolimus).

CYP2C8-substraten

In vitro gegevens toonden aan dat iptacopan potentieel heeft voor tijdsafhankelijke remming van CYP2C8 en de blootstelling aan gevoelige CYP2C8-substraten, zoals repaglinide, dasabuvir of paclitaxel, kan verhogen. Het gelijktijdige gebruik van iptacopan en gevoelige CYP2C8-substraten is niet klinisch onderzocht. Voorzichtigheid is geboden indien gelijktijdige toediening van iptacopan met gevoelige CYP2C8-substraten vereist is.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van iptacopan bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit bij blootstellingen tussen 2 en 8 maal de menselijke blootstelling bij de maximaal aanbevolen dosis bij de mens (*maximum recommended human dose* - MRHD) (zie rubriek 5.3).

PNH tijdens de zwangerschap wordt in verband gebracht met ongunstige gevolgen voor de moeder, waaronder verergering van cytopenieën, trombotische voorvallen, infecties, bloedingen, miskramen en verhoogde maternale mortaliteit, evenals ongunstige gevolgen voor de foetus, waaronder foetale sterfte en vroeggeboorte.

C3G tijdens de zwangerschap kan in verband worden gebracht met ongunstige maternale uitkomsten, in het bijzonder pre-eclampsie en miskraam, evenals ongunstige foetale uitkomsten, waaronder prematuriteit en laag geboortegewicht.

Het gebruik van iptacopan bij zwangere vrouwen of vrouwen die van plan zijn zwanger te worden, kan, indien nodig, alleen worden overwogen na een zorgvuldige beoordeling van de risico's en voordelen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of iptacopan in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er zijn geen gegevens over de effecten van iptacopan op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen of op de productie van moedermelk.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met FABHALTA moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van iptacopan op de vruchtbaarheid bij de mens. De beschikbare niet-klinische gegevens wijzen niet op een effect van de behandeling met iptacopan op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

FABHALTA heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen bij volwassen patiënten met PNH waren bovensteluchtweginfectie (18,9%), hoofdpijn (18,3%) en diarree (11,0%). De meest gemelde ernstige bijwerking was urineweginfectie (1,2%).

De meest gemelde bijwerking bij volwassen patiënten met C3G was bovensteluchtweginfectie (12,9%). De meest gemelde ernstige bijwerking was pneumokokkeninfectie (1%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1 toont de bijwerkingen die zijn waargenomen in de klinische onderzoeken met iptacopan bij patiënten met PNH en C3G. Bijwerkingen worden vermeld per MedDRA-systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentie, volgens de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) of zeer zelden ($< 1/10.000$).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1 Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse Bijwerking	Frequentiecategorie	
	PNH	C3G
Infecties en parasitaire aandoeningen		
Bovensteluchtweginfectie ¹	Zeer vaak	Zeer vaak
Urineweginfectie ²	Vaak	
Bronchitis ³	Vaak	
Pneumokokkeninfectie ⁴		Vaak
Bacteriële pneumonie	Soms	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Verlaagd aantal bloedplaatjes	Vaak	
Zenuwstelselaandoeningen		
Hoofdpijn ⁵	Zeer vaak	
Duizeligheid	Vaak	
Maagdarmstelselaandoeningen		
Diarree	Zeer vaak	
Buikpijn ⁶	Vaak	
Nausea	Vaak	
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Urticaria	Soms	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		
Artralgie	Vaak	
¹ Bovensteluchtweginfectie omvat de voorkeurstermen griep, nasofaryngitis, faryngitis, rhinitis, sinusitis, bovensteluchtweginfectie, en virale bovensteluchtweginfectie. ² Urineweginfectie omvat de voorkeurstermen urineweginfectie en Escherichia-cystitis. ³ Bronchitis omvat de voorkeurstermen bronchitis, bronchitis Haemophilus en bacteriële bronchitis. ⁴ Pneumokokkeninfectie omvat de voorkeurstermen pneumokokkenpneumonie en pneumokokken-sepsis. ⁵ Hoofdpijn omvat de voorkeurstermen hoofdpijn en ongemak aan het hoofd. ⁶ Buikpijn omvat de voorkeurstermen buikpijn, bovenbuikpijn, buikgevoeligheid en abdominaal ongemak.		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties

In klinische onderzoeken naar PNH meldde 1/164 (0,6%) PNH-patiënten ernstige bacteriële pneumonie tijdens de behandeling met iptacopan; de patiënt was gevaccineerd tegen *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae* type B en herstelde na behandeling met antibiotica terwijl de behandeling met iptacopan werd voortgezet.

In voltooide klinische onderzoeken naar C3G meldde 1 C3G-patiënt ernstige pneumokokkeninfectie met pneumonie en sepsis tijdens de behandeling met iptacopan; de patiënt was gevaccineerd tegen *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae* type B en herstelde na behandeling met antibiotica. De behandeling met iptacopan werd onderbroken en hervat na herstel.

Verlaagd aantal bloedplaatjes bij patiënten met PNH

Een daling van het aantal bloedplaatjes werd gemeld bij 12/164 (7%) patiënten met PNH. Hiervan hadden 5 patiënten lichte voorvallen, 5 matige voorvallen en 2 ernstige voorvallen. Patiënten met ernstige voorvallen hadden gelijktijdig antistoffen tegen bloedplaatjes of idiopathische beenmergplasie met reeds bestaande trombocytopenie. De voorvallen begonnen bij 7/12 patiënten binnen de eerste 2 maanden van de behandeling met iptacopan, en bij 5/12 patiënten na een langere blootstelling (111 tot 951 dagen). Op de *cut-off*-datum waren 7 (58%) patiënten hersteld of waren de voorvallen aan het verdwijnen en bij alle patiënten werd de behandeling met iptacopan voortgezet.

Stijgingen van bloedcholesterol en bloeddruk bij patiënten met PNH

Bij patiënten die tweemaal daags met iptacopan 200 mg werden behandeld in klinische onderzoeken naar PNH, werd in maand 6 een gemiddelde stijging ten opzichte van de baseline van ongeveer

0,7 mmol/l gezien voor totaalcholesterol en LDL-cholesterol. De gemiddelde waarden bleven binnen het normale bereik. Stijgingen in bloeddruk, vooral diastolische bloeddruk (DBD), werden waargenomen (gemiddelde stijging 4,7 mmHg in maand 6). De gemiddelde DBD was niet hoger dan 80 mmHg. Stijgingen van totaalcholesterol, LDL-cholesterol en DBD correleerden met stijgingen van hemoglobine (verbetering van anemie) bij patiënten met PNH (zie rubriek 5.1).

Bij patiënten die werden behandeld met iptacopan 200 mg tweemaal daags in het klinisch onderzoek naar C3G, werden geen klinisch relevante verschillen waargenomen in totaal cholesterol, LDL-cholesterol of bloeddruk in vergelijking met placebo.

Daling hartfrequentie bij patiënten met PNH

Bij patiënten die werden behandeld met iptacopan 200 mg tweemaal daags in klinische onderzoeken naar PNH, werd een gemiddelde daling van de hartfrequentie van ongeveer 5 spm waargenomen in maand 6 (gemiddelde van 68 spm).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Tijdens klinische onderzoeken namen enkele patiënten tot 800 mg iptacopan per dag in en dit werd goed verdragen. Bij gezonde vrijwilligers was de hoogste dosis 1.200 mg die in één keer werd toegediend en deze werd goed verdragen.

In gevallen van vermoedelijke overdosering moeten algemene ondersteunende maatregelen worden genomen en symptomatische behandeling worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, complementremmers, ATC-code: L04AJ08

Werkingsmechanisme

Iptacopan is een proximale complementremmer die zich richt op Factor B (FB) om selectief de alternatieve route van het complementsysteem te remmen. Bij PNH voorkomt remming van FB in de alternatieve route van de complementcascade de activering van C3-convertase en de daaropvolgende vorming van C5-convertase en controleert zo zowel C3-gemedieerde extravasculaire hemolyse (EVH) als terminale complement-gemedieerde intravasculaire hemolyse (IVH).

Bij C3G leidt overactivering van de alternatieve complementroute tot afzetting van C3 in de glomeruli, wat ontsteking, glomerulaire beschadiging en nierfibrose veroorzaakt. Iptacopan blokkeert selectief de overactivering van de alternatieve route door de alternatieve routegerelateerde C3-

convertase-activiteit te remmen. Dit leidt tot verminderde splitsing van C3 en verminderde C3-afzetting in de nier.

Farmacodynamische effecten

Het begin van remming van de alternatieve complementroute, gemeten met een *ex vivo* uitgevoerde alternatieve route-assay, Bb-spiegels (fragment b van Factor B) en plasmaspiegels van C5b-9, trad op ≤ 2 uur na een eenmalige dosis iptacopan bij gezonde vrijwilligers.

Een vergelijkbaar effect van iptacopan werd waargenomen bij patiënten met PNH die eerder waren blootgesteld aan anti-C5-middelen en bij patiënten die nog geen behandeling hadden ondergaan.

Bij therapienaïeve PNH-patiënten verlaagde iptacopan 200 mg tweemaal daags het LDH na 12 weken met $>60\%$ ten opzichte van de baseline en bleef dit effect behouden tot het einde van de studie.

Bij patiënten met C3G steeg de gemiddelde serum C3-spiegel met 249% ten opzichte van baseline op dag 14 van de iptacopan-behandeling, wat wijst op remming van pathologische C3-splitsing. Het in plasma oplosbare C5b-9 en het in urine oplosbare C5b-9 daalden ten opzichte van baseline met respectievelijk 71,8% en 92,1% bij de eerste observatie op dag 30 van de behandeling met iptacopan 200 mg tweemaal daags. Het effect hield aan gedurende de observatieperiode van 12 maanden. Een vermindering van de glomerulaire C3-afzetting na 6 maanden werd ook waargenomen op basis van verandering van de C3-afzettingsscore.

Elektrofysiologisch onderzoek

In een klinische QTc-studie bij gezonde vrijwilligers vertoonden eenmalige suprathérapeutische doses iptacopan tot 1.200 mg (wat een meer dan 4-voudige blootstelling opleverde van de dosis van 200 mg tweemaal daags) geen effect op de cardiale repolarisatie of het QT-interval.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie

De werkzaamheid en veiligheid van iptacopan bij volwassen patiënten met PNH werden geëvalueerd in twee multicenter, open-label fase III-onderzoeken van 24 weken: een vergelijkend onderzoek met een actieve controlearm (APPLY-PNH) en een éénarmig onderzoek (APPOINT-PNH).

APPLY-PNH: patiënten met PNH die eerder zijn behandeld met een anti-C5-middel

In APPLY-PNH werden volwassen PNH-patiënten geïncludeerd (RBC-kloongrootte $\geq 10\%$) met resterende anemie (hemoglobine <10 g/dl) ondanks eerdere behandeling met een stabiel anti-C5-regime (eculizumab of ravulizumab) gedurende ten minste 6 maanden voorafgaand aan de randomisatie.

Patiënten (N=97) werden in een 8:5-verhouding gerandomiseerd om ofwel iptacopan 200 mg tweemaal daags oraal te ontvangen (N=62) of om de anti-C5-behandeling voort te zetten (eculizumab N=23; of ravulizumab N=12) gedurende de 24 weken durende gerandomiseerde gecontroleerde periode (RCP). De randomisatie werd gestratificeerd op basis van eerdere anti-C5 behandeling en transfusiegeschiedenis in de afgelopen 6 maanden.

De demografische kenmerken en de ziektekenmerken bij baseline waren in het algemeen evenwichtig verdeeld over de onderzoeksgroepen. Bij baseline hadden patiënten een gemiddelde (standaarddeviatie [SD]) leeftijd van 51,7 (16,9) jaar (bereik 22-84) en 49,8 (16,7) jaar (bereik 20-82) in respectievelijk de iptacopan- en anti-C5-groepen en in beide groepen was 69% van de patiënten vrouw. Het gemiddelde (SD) hemoglobine was 8,9 (0,7) g/dl en 8,9 (0,9) g/dl in respectievelijk de iptacopan- en anti-C5-groep. Zevenenvijftig procent (iptacopangroep) en 60% (anti-C5-groep) van de patiënten ontving ten minste één transfusie in de zes maanden voorafgaand aan de randomisatie. Onder deze patiënten was het gemiddelde (SD) aantal transfusies 3,1 (2,6) en 4,0 (4,3) in respectievelijk de iptacopan- en anti-C5-groep. Het gemiddelde (SD) LDH-gehalte was 269,1 (70,1) E/l in de

iptacopangroep en 272,7 (84,8) E/l in de anti-C5-groep. Het gemiddelde (SD) absoluut aantal reticulocyten was 193,2 (83,6) $10^9/l$ in de iptacopangroep en 190,6 (80,9) $10^9/l$ in de anti-C5-groep. De gemiddelde (SD) totale PNH RBC-kloongrootte (Type II + III) was 64,6% (27,5%) in de iptacopangroep en 57,4% (29,7%) in de anti-C5-groep.

Tijdens de RCP stopte 1 patiënt in de iptacopangroep met de behandeling vanwege zwangerschap; geen patiënten in de anti-C5-groep stopten met de behandeling.

De werkzaamheid was gebaseerd op twee primaire eindpunten om de superioriteit aan te tonen van iptacopan ten opzichte van een anti-C5-regime in het bereiken van hematologische respons na 24 weken behandeling, zonder noodzaak voor transfusie, door het beoordelen van het percentage patiënten dat het volgende vertoonde: 1) aanhoudende stijging van het hemoglobinegehalte met ≥ 2 g/dl ten opzichte van de baseline (verbetering van hemoglobinewaarden) en/of 2) aanhoudend hemoglobinegehalte ≥ 12 g/dl.

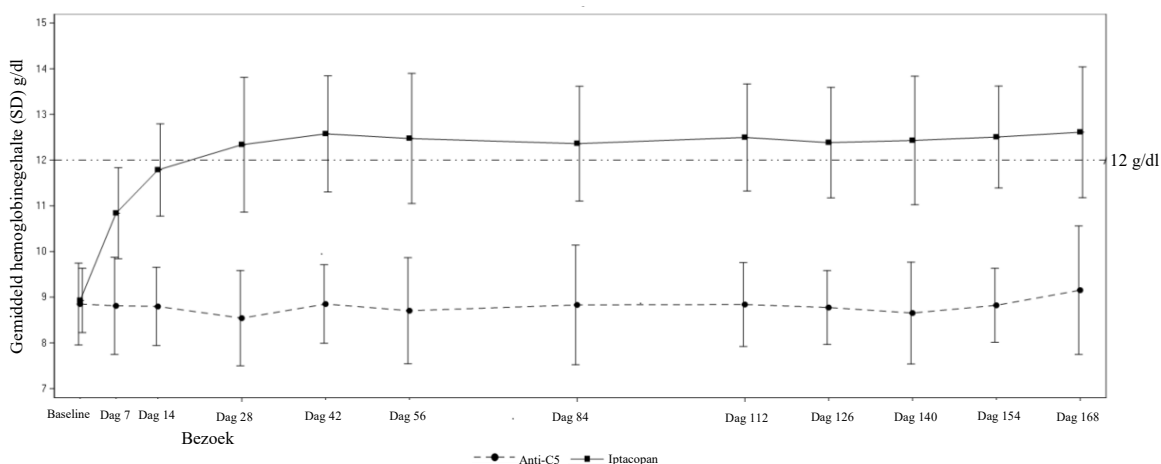
Iptacopan vertoonde superioriteit ten opzichte van anti-C5-therapie voor de twee primaire eindpunten, evenals voor verschillende secundaire eindpunten, waaronder transfusievermijding, veranderingen ten opzichte van de baseline in hemoglobinespiegels, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue*-scores, absolute reticulocytentellingen (ARC's) en geannualiseerd percentage klinische doorbraakhemolyse (zie tabel 2).

Het behandelingseffect van iptacopan op hemoglobine werd al op dag 7 gezien en hield aan gedurende het onderzoek (zie figuur 1).

Tabel 2 Werkzaamheidsresultaten voor de 24 weken durende gerandomiseerde behandelingsperiode in APPLY-PNH

Eindpunten	Iptacopan (N=62)	Anti-C5 (N=35)	Vershil (95%-BI) p-waarde
Primaire eindpunten			
Aantal patiënten dat een verbetering van het hemoglobinegehalte bereikte (aanhoudende stijging van het hemoglobinegehalte ≥ 2 g/dl ten opzichte van baseline ^a zonder transfusies) Responspercentage ^c (%)	51/60 ^b 82,3	0/35 ^b 2,0	80,2 (71,2; 87,6) <0,0001
Aantal patiënten met een aanhoudend hemoglobinegehalte ≥ 12 g/dl ^a zonder transfusies Responspercentage ^c (%)	42/60 ^b 68,8	0/35 ^b 1,8	67,0 (56,4; 76,9) <0,0001
Secundaire eindpunten			
Aantal patiënten waarbij transfusie is vermeden ^{d,e} Transfusievermijdingspercentage ^c (%)	59/62 ^b 94,8	14/35 ^b 25,9	68,9 (51,4; 83,9) <0,0001
Verandering in hemoglobinegehalte ten opzichte van baseline (g/dl) (gecorrigeerd gemiddelde ^f)	3,60	-0,06	3,66 (3,20; 4,12) <0,0001
Verandering in <i>FACIT-Fatigue</i> -score ten opzichte van baseline (gecorrigeerd gemiddelde ^g)	8,59	0,31	8,29 (5,28; 11,29) <0,0001
Klinische doorbraakhemolyse ^{h,i} , % (n/N) Geannualiseerd percentage klinische doorbraakhemolyse	3,2 (2/62) 0,07	17,1 (6/35) 0,67	RR=0,10 (0,02; 0,61) 0,01
Verandering in het absolute aantal reticulocyten ten opzichte van baseline (10 ⁹ /l) (gecorrigeerd gemiddelde ^g)	-115,8	0,3	-116,2 (-132,0; -100,3) <0,0001
LDH-verhouding t.o.v. baseline (gecorrigeerd geometrisch gemiddelde ^g)	0,96	0,98	Verhouding = 0,99 (0,89; 1,10) 0,84
MAVE's ^h % (n/N) Geannualiseerd percentage MAVE's ^h	1,6 (1/62) 0,03	0 0	0,03 (-0,03; 0,10) 0,32
RR: percentage verhouding; LDH: lactaatdehydrogenase; MAVE's: belangrijke ongunstige vasculaire voorvallen ^{a,d,h} Beoordeeld tussen dag 126 en 168 ^(a) , 14 en 168 ^(d) , 1 en 168 ^(h) . ^b Gebaseerd op waargenomen gegevens onder evalueerbare patiënten. (Bij 2 patiënten waarvan de centrale hemoglobinegegevens tussen dag 126 en 168 gedeeltelijk ontbraken, kon de hematologische respons niet ondubbelzinnig worden vastgesteld. De hematologische respons werd afgeleid met behulp van meervoudige imputatie. Deze patiënten stopten niet met de behandeling.) ^c Responspercentage geeft het door het model geschatte percentage weer. ^e Transfusievermijding wordt gedefinieerd als het niet toedienen van transfusies met rode bloedcellen tussen dag 14 en 168 of het voldoen aan de criteria voor transfusie tussen dag 14 en 168. ^{f,g} Gecorrigeerd gemiddelde beoordeeld tussen dag 126 en 168, waarden binnen 30 dagen na transfusie werden uitgesloten ^(f) /meegenomen ^(g) in de analyse. ⁱ Klinische doorbraakhemolyse wordt gedefinieerd als het voldoen aan klinische criteria (ofwel daling van het hemoglobinegehalte ≥ 2 g/dl vergeleken met de laatste beoordeling of binnen 15 dagen, of tekenen of symptomen van ernstige hemoglobinurie, pijnlijke crisis, dysfagie of andere significante klinische PNH-gerelateerde tekenen en symptomen) en laboratoriumcriteria (LDH >1,5 x ULN en verhoogd vergeleken met de laatste 2 beoordelingen).			

Figuur 1 Gemiddelde hemoglobinespiegel* (g/dl) gedurende de 24 weken durende gerandomiseerde behandelingsperiode in APPLY-PNH



*Opmerking: De figuur omvat alle hemoglobinegegevens die in het onderzoek zijn verzameld, inclusief de waarden binnen 30 dagen na een RBC-transfusie.

Verlenging van de behandeling

In totaal 95 APPLY-PNH-patiënten gingen de 24 weken durende verlengingsperiode van de behandeling in, waarbij alle patiënten iptacopan ontvingen, resulterend in een totale blootstelling van maximaal 48 weken. De werkzaamheidsresultaten in week 48 kwamen overeen met die in week 24 en toonden een aanhoudende werkzaamheid van de behandeling met iptacopan aan.

APPOINT-PNH: Onderzoek bij complementremmer-naïeve patiënten

APPOINT-PNH was een eenarmig onderzoek bij 40 volwassen PNH-patiënten (RBC-kloongrootte $\geq 10\%$) met hemoglobine < 10 g/dl en LDH $> 1,5 \times$ ULN die niet eerder waren behandeld met een complementremmer. Alle 40 patiënten kregen tweemaal daags iptacopan 200 mg oraal toegediend tijdens de 24 weken durende open-label kernbehandelingsperiode.

Bij baseline hadden de patiënten een gemiddelde (SD) leeftijd van 42,1 (15,9) jaar (bereik 18-81) en 43% was vrouw. De gemiddelde (SD) hemoglobine was 8,2 (1,1) g/dl. Zeventig procent van de patiënten ontving in de zes maanden voorafgaand aan de behandeling minimaal één transfusie. Daarvan bedroeg het gemiddelde (SD) aantal transfusies 3,1 (2,1). Het gemiddelde (SD) LDH-gehalte was 1.698,8 (683,3) E/l, en het gemiddelde (SD) absoluut aantal reticulocyten was 154,3 (63,7) $10^9/l$. De gemiddelde (SD) totale PNH-RBC-kloongrootte (Type II + III) was 42,7% (21,2%). Geen enkele patiënt stopte met de kernbehandelingsperiode van het onderzoek.

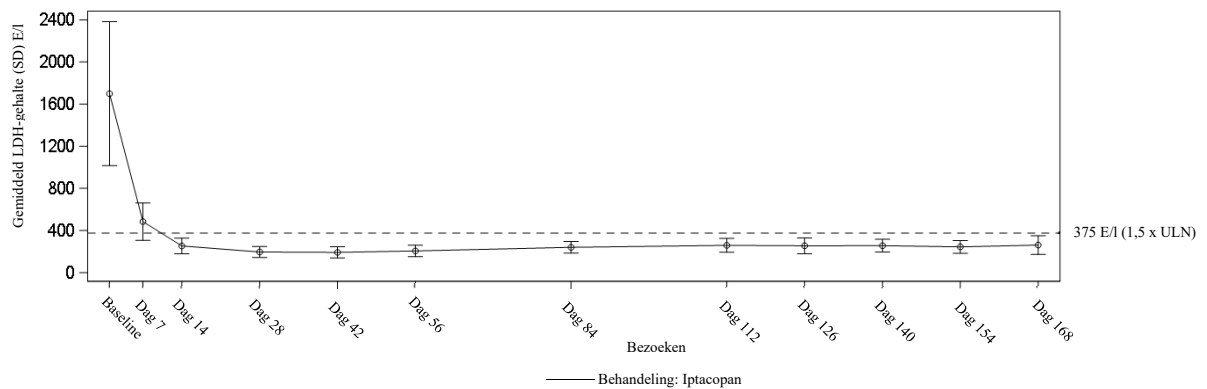
De werkzaamheid was gebaseerd op het primaire eindpunt waarbij het effect werd beoordeeld van de behandeling met iptacopan op het percentage patiënten dat een hemoglobineverbetering bereikte (aanhoudende stijging van ≥ 2 g/dl in hemoglobinespiegels ten opzichte van de baseline, zonder behoefte aan RBC-transfusie, na 24 weken).

Zie tabel 3 voor gedetailleerde resultaten over de werkzaamheid en zie figuur 2 voor de gemiddelde verandering van het LDH-gehalte tijdens de kernbehandelingsperiode van 24 weken.

Tabel 3 Werkzaamheidsresultaten voor de 24 weken durende kernbehandelingsperiode in APPOINT-PNH

Eindpunten	Iptacopan (N=40) 95%-BI
Primair eindpunt	
Aantal patiënten dat een verbetering van het hemoglobinegehalte bereikte (aanhoudende stijging van het hemoglobinegehalte ≥ 2 g/dl ten opzichte van baseline ^a zonder transfusies)	31/33 ^b
Responspercentage ^c (%)	92,2 (82,5; 100,0) ^d
Secundaire eindpunten	
Aantal patiënten met een aanhoudend hemoglobinegehalte ≥ 12 g/dl ^a zonder transfusies	19/33 ^b
Responspercentage ^c (%)	62,8 (47,5; 77,5)
Aantal patiënten waarbij transfusie is vermeden ^{e,f}	40/40 ^b
Transfusievermijdingspercentage ^c (%)	97,6 (92,5; 100,0)
Verandering in hemoglobinegehalte ten opzichte van baseline (g/dl) (gecorrigeerd gemiddelde ^g)	+4,3 (3,9; 4,7)
Klinische doorbraakhemolyse ^{i,j} , % (n/N)	0/40
Geannualiseerd percentage klinische doorbraakhemolyse	0,0 (0,0; 0,2)
Verandering in het absolute aantal reticulocyten ten opzichte van baseline ($10^9/l$) (gecorrigeerd gemiddelde ^h)	-82,5 (-89,3; -75,6)
Percentage verandering van LDH ten opzichte van baseline (gecorrigeerd gemiddelde ^h)	-83,6 (-84,9; -82,1)
Percentage patiënten met MAVES ^j	0,0
^{a,e,j} Beoordeeld tussen dag 126 en 168 ^(a) , 14 en 168 ^(e) , 1 en 168 ^(j) . ^b Gebaseerd op waargenomen gegevens onder evalueerbare patiënten. (Bij 7 patiënten waarvan de centrale hemoglobinegegevens tussen dag 126 en 168 gedeeltelijk ontbraken, kon de hematologische respons niet ondubbelzinnig worden vastgesteld. De hematologische respons werd afgeleid met behulp van meervoudige imputatie. Deze patiënten stopten niet met de behandeling.) ^c Responspercentage geeft het door het model geschatte percentage weer. ^d De drempel voor het aantonen van voordeel was 15%, wat overeenkomt met het percentage dat verwacht zou worden bij behandeling met anti-C5-middelen. ^f Transfusievermijding wordt gedefinieerd als het niet toedienen van transfusies met rode bloedcellen tussen dag 14 en 168 of het voldoen aan de criteria voor transfusie tussen dag 14 en 168. ^{g,h} Gecorrigeerd gemiddelde beoordeeld tussen dag 126 en 168, waarden binnen 30 dagen na transfusie werden uitgesloten ^(g) /meengenomen ^(h) in de analyse. ⁱ Klinische doorbraakhemolyse wordt gedefinieerd als het voldoen aan klinische criteria (ofwel daling van het hemoglobinegehalte ≥ 2 g/dl vergeleken met de laatste beoordeling of binnen 15 dagen, of tekenen of symptomen van ernstige hemoglobinurie, pijnlijke crisis, dysfagie of andere significante klinische PNH-gerelateerde tekenen en symptomen) en laboratoriumcriteria (LDH $>1,5$ x ULN en verhoogd vergeleken met de laatste 2 beoordelingen).	

Figuur 2 Gemiddeld LDH-gehalte (E/l) tijdens de kernbehandelingsperiode van 24 weken in APPOINT-PNH



Verlenging van de behandeling

Alle 40 APPOINT-PNH-patiënten gingen de 24 weken durende verlengingsperiode van de behandeling in, waarbij alle patiënten de behandeling met iptacopan voortzetten, resulterend in een totale blootstelling van maximaal 48 weken. De werkzaamheidsresultaten in week 48 kwamen overeen met die in week 24 en toonden een aanhoudende werkzaamheid van de behandeling met iptacopan aan.

C3-glomerulopathie

De werkzaamheid en veiligheid van iptacopan voor de behandeling van C3G werden geëvalueerd bij in totaal 101 patiënten met C3G in één fase III-hoofdonderzoek (APPEAR-C3G, bij patiënten met oorspronkelijke nier, N=74) en twee ondersteunende open-labelonderzoeken (onderzoek X2202 bij patiënten met oorspronkelijke nier (N=16) en patiënten met recidiverend C3G (N=11), en een roll-over verlengingsonderzoek).

APPEAR-C3G

APPEAR-C3G, een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek, includeerde 74 volwassen patiënten met een door biopsie bevestigde C3G, UPCR ≥ 1 g/g en eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Patiënten werden in een 1:1-verhouding gerandomiseerd om ofwel iptacopan 200 mg tweemaal daags oraal (N=38) of placebo (N=36) te ontvangen gedurende 6 maanden, gevolgd door een open-label behandelingsperiode van 6 maanden waarin de patiënten iptacopan 200 mg tweemaal daags oraal ontvingen. Alle 74 patiënten voltooiden de dubbelblinde periode en 73 patiënten voltooiden de open-label behandelingsperiode met iptacopan.

Patiënten kregen een stabiele, maximaal verdragen dosis van een renine-angiotensinesysteemremmer (RAS-remmer). De randomisatie werd gestratificeerd op basis van de al dan niet gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva (d.w.z. corticosteroïden en/of mycophenolaat mofetil/natrium [MMF/MPS]). Al deze therapieën (d.w.z. RAS-remmers, corticosteroïden en MMF/MPS) moesten 90 dagen voorafgaand aan randomisatie en gedurende het volledige onderzoek stabiele doses hebben.

Bij baseline hadden patiënten een gemiddelde (standaarddeviatie [SD]) leeftijd van 26,1 (10,4) jaar (bereik 18-52) en 29,8 (10,8) jaar (bereik 18-60) in respectievelijk de iptacopan- en placebogroep. Op het moment van de C3G-diagnose was 40% (iptacopan) en 17% (placebo) van de patiënten <18 jaar oud. 29% (iptacopan) en 44% (placebo) van de patiënten was vrouw. De geometrisch gemiddelde UPCR was 3,33 g/g en 2,58 g/g in respectievelijk de iptacopan- en placebogroep. De gemiddelde gemodelleerde historische eGFR-helling voorafgaand aan randomisatie was -10,75 versus -7,64 ml/min/1,73 m² per jaar in respectievelijk de iptacopan- en de placebo-arm. De gemiddelde (SD) eGFR was 89,3 (35,2) ml/min/1,73 m² en 99,2 (26,9) ml/min/1,73 m² in respectievelijk de iptacopan- en placebogroep. Subtypes waren C3-glomerulonefritis (C3GN) bij 68%

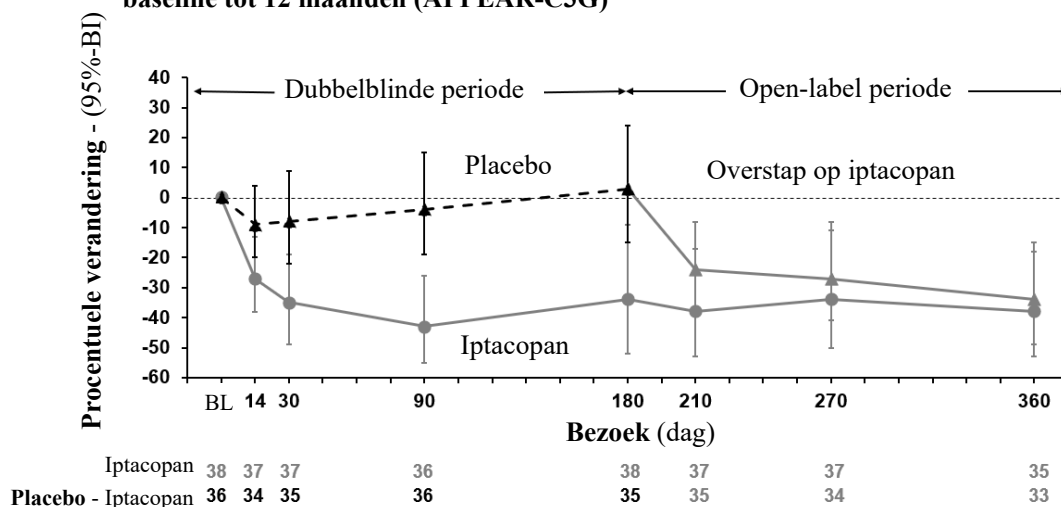
(iptacopan) en 89% (placebo) van de patiënten, en *dense deposit disease (DDD)* bij 23,7% (iptacopan) en 2,8% (placebo). Een stabiele dosis immunosuppressieve therapie met corticosteroïden en/of MMF/MPS werd gebruikt bij 42% (iptacopan) en 47% (placebo) van de patiënten.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was procentuele reductie van 24-uurs UPCR in vergelijking met baseline na 6 maanden behandeling.

Iptacopan was superieur ten opzichte van placebo, met een statistisch significante reductie van 35,1% (95%-BI: 13,8%; 51,1%; 1-zijdige $p=0,0014$) in 24-uurs UPCR ten opzichte van baseline in vergelijking met placebo na 6 maanden behandeling (-30,2% en +7,6% voor respectievelijk de iptacopangroep en de placebogroep). Het effect van iptacopan op 24-uurs UPCR hield aan tot 12 maanden (-40,0% ten opzichte van baseline). Patiënten die overstapten van placebo op iptacopan in de open-label behandelingsperiode van 6 maanden ondervonden van maand 6 tot maand 12 een reductie van 31,0% in 24-uurs UPCR. Het UPCR-traject van de eerste ochtendurine (*first morning void*, [FMV]) wordt beschreven in figuur 3.

In een post-hoc analyse verminderde iptacopan het percentage patiënten met proteïnurie in het nefrotische bereik (gedefinieerd als UPCR ≥ 3 g/g) van 55,3% bij baseline tot 31,6% en 36,8% in respectievelijk maand 6 en 12. Het percentage patiënten met proteïnurie in het nefrotische bereik gerandomiseerd naar placebo nam toe van 30,6% bij baseline tot 41,7% in maand 6. Na overschakeling op behandeling met iptacopan daalde het tot 27,8% in maand 12.

Figuur 3 Geometrische gemiddelde procentuele verandering in FMV UPCR ten opzichte van baseline tot 12 maanden (APPEAR-C3G)



Iptacopan-behandeling gedurende 6 maanden resulteerde in een numerieke verbetering van 2,2 ml/min/1,73 m² (95%-BI: -2,7; 7,1; 1-zijdige $p=0,3241$) van de eGFR ten opzichte van baseline in vergelijking met placebo (respectievelijk 1,3 en -0,9 ml/min/1,73 m² voor iptacopan en placebo). De eGFR bleef stabiel gedurende het 12 maanden durende onderzoek in de iptacopan-behandelingsarm (+0,4 ml/min/1,73 m² vanaf baseline).

Iptacopan-behandeling gedurende 6 maanden resulteerde in een gemiddeld verschil in glomerulaire C3-afzetting van -1,9 (95%-BI: -3,3; -0,5; nominaal 1-zijdige $p=0,0053$) ten opzichte van baseline vergeleken met placebo. De verandering ten opzichte van baseline met iptacopan was -0,78 (95%-BI: -1,81; 0,25) vergeleken met een stijging van 1,09 (95%-BI: 0,11; 2,08) met placebo.

X2202 en roll-over extensieonderzoek

De werkzaamheid van iptacopan bij volwassenen met C3G werd ondersteund door een open-label fase II-onderzoek X2202 van 3 maanden bij patiënten met C3G in de oorspronkelijke nier (N=16) en patiënten met recidiverende C3G na niertransplantatie (N=11).

De diagnose van recidiverend C3G vereiste een histologische beoordeling van de intensiteit van C3-kleuring in de glomerulus op een recente biopsie van de getransplanteerde nier. De gemiddelde leeftijd bij baseline was 35 jaar (spreiding 18-70), de geometrisch gemiddelde UPCr was 0,32 g/g, de gemiddelde (SD) eGFR was 52,2 (17,29) ml/min/1,73 m² en de mediane C3-afzettingsscore was 3 op een schaal van 0-12 bij baseline. Alle patiënten gebruikten MMF/MPS en/of corticosteroïden naast calcineurineremmers.

Bij patiënten met een oorspronkelijke nier resulteerde iptacopan in een statistisch significante reductie van 45% (-162,6 g/mol) in 24-uurs UPCr ($p=0,0003$) bij 3 maanden. Bij patiënten met recidiverende C3G verminderde iptacopan de histologische C3-afzettingsscore significant met 2,50 ($p=0,0313$) bij 3 maanden.

De meeste ($n=26$) patiënten uit het onderzoek stapten over naar een roll-over extensieonderzoek en kregen tweemaal daags 200 mg iptacopan gedurende maximaal 39 maanden. De gemiddelde UPCr en eGFR bleven gedurende het gehele onderzoek stabiel bij de 16 patiënten met C3G in de oorspronkelijke nier. Van de 10 proefpersonen met recidiverend C3G na transplantatie stopten 2 patiënten vanwege verslechtering van de nierfunctie. Bij de andere 8 deelnemers bleven de eGFR en UPCr nagenoeg constant tot het einde van de observatieperiode (tot 48 maanden).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met FABHALTA in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met PNH en C3G (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening bereikte iptacopan ongeveer 2 uur na inname piekplasmaconcentraties. Bij het aanbevolen doseringsschema van 200 mg tweemaal daags wordt steady-state bereikt na ongeveer 5 dagen met een geringe accumulatie (1,4-voudig). Bij gezonde vrijwilligers was de steady-state $C_{max,ss}$ (geometrisch gemiddelde [%CV]) 4.020 ng/ml (23,8%) en de $AUC_{tau,ss}$ 25.400 ng*uur/ml (15,2%). De variabiliteit in de farmacokinetiek van iptacopan tussen en binnen de proefpersonen is laag tot matig.

Resultaten van een voedsel-effectstudie met een vetrijke calorierijke maaltijd bij gezonde vrijwilligers gaven aan dat de C_{max} en het gebied onder de curve (AUC) van iptacopan niet werden beïnvloed door voedsel. Daarom kan iptacopan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

Iptacopan vertoonde een concentratieafhankelijke plasma-eiwitbinding door binding aan het doelwit (factor B) in de systemische circulatie. Iptacopan was *in vitro* bij de relevante klinische plasmaconcentraties voor 75 tot 93% eiwitgebonden. Na toediening van iptacopan 200 mg tweemaal daags was het geometrisch gemiddelde schijnbare distributievolume bij steady-state ongeveer 265 liter.

Biotransformatie

Metabolisme is een belangrijke eliminatieroute voor iptacopan, waarbij ongeveer 50% van de dosis wordt toegeschreven aan oxidatieve routes. Het metabolisme van iptacopan omvat N-dealkylering, O-de-ethylering, oxidatie en dehydrogenatie, voornamelijk aangestuurd door CYP2C8 met een kleine bijdrage van CYP2D6. Directe glucuronidatie (door UGT1A1, UGT1A3 en UGT1A8) is een minder belangrijke route. In plasma was iptacopan het belangrijkste bestanddeel, goed voor 83% van de $AUC_{0-48\text{ u}}$. Twee acylglucuroniden waren de enige metabolieten die in plasma werden gedetecteerd en

waren minder belangrijk, goed voor 8% en 5% van de $AUC_{0-48\text{ u}}$. Metabolieten van iptacopan worden niet beschouwd als farmacologisch actief.

Eliminatie

In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers bedroeg na een orale eenmalige dosis van 100 mg [^{14}C]-iptacopan de gemiddelde totale uitscheiding van radioactiviteit (iptacopan en metabolieten) 71,5% in de feces en 24,8% in de urine. Meer specifiek werd 17,9% van de dosis uitgescheiden als ongewijzigd iptacopan in de urine en 16,8% in de feces. De schijnbare klaring (CL/F) na toediening van iptacopan 200 mg tweemaal daags bij steady-state is 7.960 ml/h. De halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van iptacopan bij steady-state is ongeveer 25 uur na toediening van iptacopan 200 mg tweemaal daags.

Lineariteit/non-lineariteit

Bij doses tussen 25 en 100 mg tweemaal daags was de farmacokinetiek van iptacopan over het algemeen minder dan dosisproportioneel. Orale doses van 100 mg en 200 mg waren echter ongeveer dosisproportioneel. De non-lineariteit werd voornamelijk toegeschreven aan de verzadigbare binding van iptacopan aan zijn doel-FB in plasma.

Geneesmiddelinteracties

Een speciaal interactieonderzoek, waarbij iptacopan gelijktijdig met andere geneesmiddelen werd toegediend, werd uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers en toonde geen klinisch relevante interacties aan.

Iptacopan als een substraat

CYP2C8-remmers

Wanneer iptacopan gelijktijdig wordt toegediend met clopidogrel (een matige CYP2C8-remmer), stegen de $C_{\max}$ en de AUC van iptacopan met respectievelijk 5% en 36%.

OATP1B1/OATP1B3-remmers

Wanneer iptacopan gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine (een sterke OATP1B1/1B3-remmer, en een PgP- en BCRP-remmer), stegen de $C_{\max}$ en AUC van iptacopan met respectievelijk 41% en 50%.

Iptacopan als een remmer

PgP-substraten

In aanwezigheid van iptacopan steeg de $C_{\max}$ van digoxine (een PgP-substraat) met 8%, terwijl de AUC onveranderd bleef.

OATP-substraten

In aanwezigheid van iptacopan bleven de $C_{\max}$ en AUC van rosuvastatine (een OATP-substraat) onveranderd.

Speciale populaties

Er werd een farmacokinetische populatieanalyse uitgevoerd op gegevens van 234 patiënten. Leeftijd (18 tot 84 jaar), lichaamsgewicht, eGFR, ras en geslacht hadden geen significante invloed op de farmacokinetiek van iptacopan. Onderzoeken met Aziatische proefpersonen toonden aan dat de farmacokinetiek van iptacopan vergelijkbaar was met die van Kaukasische (witte) proefpersonen.

Nierfunctiestoornis

Het effect van een verminderde nierfunctie op de klaring van iptacopan werd beoordeeld met behulp van een farmacokinetische populatieanalyse. Er waren geen klinisch relevante verschillen in de klaring van iptacopan tussen patiënten met een normale nierfunctie en patiënten met een lichte (eGFR 60-90 ml/min) of matige (eGFR 30-60 ml/min) nierfunctiestoornis en er is geen dosisaanpassing nodig

(zie rubriek 4.2). Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of die dialyse ondergaan zijn niet onderzocht.

Leverfunctiestoornis

Op basis van een onderzoek bij proefpersonen met een lichte (Child-Pugh A, n=8), matige (Child-Pugh B, n=8) of ernstige (Child-Pugh C, n=6) leverfunctiestoornis werd in vergelijking met proefpersonen met een normale leverfunctie een verwaarloosbaar effect op de totale systemische blootstelling van iptacopan waargenomen. De $C_{\max}$ van ongebonden iptacopan steeg 1,4-, 1,7- en 2,1-voudig, en de AUC_{inf} van ongebonden iptacopan steeg 1,5-, 1,6- en 3,7-voudig bij proefpersonen met respectievelijk een licht, matig en ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Voortplantingstoxiciteit

In vruchtbaarheidsstudies bij dieren bij orale toediening had iptacopan geen effect op de vruchtbaarheid bij mannelijke ratten tot de hoogste geteste dosis (750 mg/kg/dag), wat overeenkomt met 6 maal de MRHD op basis van de AUC. Omkeerbare effecten op het mannelijke voortplantingssysteem (testiculaire tubulaire degeneratie en hypospermatogenese) werden waargenomen in toxiciteitsstudies met herhaalde dosering na orale toediening bij ratten en honden bij doses >3-voudige van de MRHD op basis van de AUC, zonder duidelijke effecten op het aantal, de morfologie of motiliteit van de zaadcellen, of de vruchtbaarheid.

In het onderzoek naar de vrouwelijke vruchtbaarheid en de vroege embryonale ontwikkeling bij ratten bleven de bevindingen met betrekking tot iptacopan beperkt tot verhoogde pre- en post-implantatieverliezen en, met als gevolg, verminderde aantallen levende embryo's, enkel bij de hoogste dosis van 1.000 mg/kg/dag oraal, wat overeenkomt met ~5-voudige van de MRHD op basis van de totale AUC. De dosis van 300 mg/kg/dag is de *no-observed-adverse-effect level* (NOAEL), hetgeen overeenkomt met ~2 maal de MRHD op basis van de AUC.

Uit voortplantingsstudies bij ratten en konijnen is gebleken dat orale toediening van iptacopan tijdens de organogenese geen schadelijke embryo- of foetale toxiciteit veroorzaakte tot de hoogste doses, die overeenkomen met het 5-voudige (voor ratten) en het 8-voudige (voor konijnen) van de MRHD van 200 mg tweemaal daags op basis van de AUC.

In het onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten, waarbij iptacopan oraal werd toegediend aan vrouwtjes tijdens de dracht, de baring en de lactatie (vanaf dag 6 van de dracht tot en met dag 21 van de lactatie), waren er tot de hoogste geteste dosis van 1.000 mg/kg/dag (naar schatting 5-maal de MRHD op basis van de AUC) geen schadelijke effecten op drachtige moederdieren of nakomelingen.

Toxiciteit bij herhaalde dosering

In het chronische toxiciteitsonderzoek werd één reu met het hoogste dosisniveau (marge tot klinische blootstelling bijna 20-voudig) 103 dagen na voltooiing van de toediening van iptacopan opgeofferd vanwege onomkeerbare, niet-regeneratieve ernstige anemie geassocieerd met beenmergfibrose. Tijdens de behandelfase werden hematologische bevindingen waargenomen die wezen op ontsteking en dyserythropoëse. Er werd geen mechanisme voor de waargenomen bevindingen geïdentificeerd en een verband met de behandeling kan niet worden uitgesloten.

Mutageniciteit en carcinogeniciteit

Iptacopan was niet genotoxisch of mutageen in een reeks van *in vitro* en *in vivo* uitgevoerde testen.

Carcinogeniteitsstudies met iptacopan bij muizen en ratten via orale toediening hebben geen carcinogeen potentieel aangetoond. De hoogste doses iptacopan die werden onderzocht bij muizen (1.000 mg/kg/dag) en ratten (750 mg/kg/dag) waren respectievelijk ongeveer 4 en 12 maal de MRHD op basis van de AUC.

Fototoxiciteit

In vitro en *in vivo* uitgevoerde fototoxiciteitstesten waren niet eenduidig. In het *in vivo* uitgevoerde fototoxiciteitsonderzoek, met iptacopan in doses tussen 100 en 1.000 mg/kg (equivalent aan 38 maal de menselijke totale $C_{\max}$ bij de MRHD), vertoonden sommige muizen een niet-dosis-responspatroon van tijdelijk minimaal erytheem, korstjes en droogheid en lichte toename van het gemiddelde oorgewicht na bestraling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Omhuksel van de capsule

Gelatine
Rood ijzeroxide (E172)
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)

Drukinkt

Zwart ijzeroxide (E172)
Geconcentreerde ammoniakoplossing (E527)
Kaliumhydroxide (E525)
Propyleenglycol (E1520)
Schellak (E904)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

FABHALTA wordt geleverd in PVC/PE/PVDC-blisters met een omhullende folie van aluminium.

Verpakkingen met 28 of 56 harde capsules.

Multiverpakkingen met 168 (3 verpakkingen van 56) harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1802/001-003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

17 mei 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

18.09.2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.