

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

FABHALTA 200 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient du chlorhydrate d'iptacopan monohydraté équivalent à 200 mg d'iptacopan.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule (gélule)

Gélule opaque, jaune pâle, de taille 0 (21,2 à 22,2 mm), portant l'inscription « LNP200 » sur le corps et « NVR » sur la tête, contenant une poudre blanche ou presque blanche à rose violacé pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hémoglobinurie paroxystique nocturne

FABHALTA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique.

Glomérulopathie à dépôts de C3

FABHALTA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de glomérulopathie à dépôts de C3 (GC3) en association avec un inhibiteur du système rénine-angiotensine (SRA) ou chez les patients intolérants aux inhibiteurs du SRA ou chez lesquels un inhibiteur du SRA est contre-indiqué (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 200 mg par voie orale deux fois par jour.

Les professionnels de santé doivent informer les patients de l'importance du respect du schéma posologique. Chez les patients atteints d'HPN, le respect de la posologie est important pour minimiser le risque d'hémolyse (voir rubrique 4.4).

En cas d'oubli d'une ou plusieurs doses, il faut conseiller au patient de prendre une dose dès que possible (même si c'est peu de temps avant la dose suivante prévue) et de reprendre ensuite le schéma d'administration habituel. Les patients atteints d'HPN ayant manqué plusieurs doses consécutives doivent être surveillés afin de détecter les signes et symptômes potentiels d'hémolyse.

L'HPN est une maladie qui nécessite un traitement chronique. L'arrêt de ce médicament n'est pas recommandé, sauf indication clinique (voir rubrique 4.4).

Pour les patients atteints d'HPN traités par l'iptacopan en relais des anticorps monoclonaux anti-C5 (éculizumab, ravulizumab) ou d'autres traitements de l'HPN

Pour réduire le risque potentiel d'hémolyse lors de l'arrêt brutal du traitement :

- Pour les patients traités en relais d'éculizumab, l'iptacopan doit être instauré au plus tard 1 semaine après la dernière dose d'éculizumab.
- Pour les patients traités en relais du ravulizumab, l'iptacopan doit être instauré au plus tard 6 semaines après la dernière dose de ravulizumab.

Les relais après des inhibiteurs du complément autres que l'éculizumab et le ravulizumab n'ont pas été étudiés.

Pour les patients atteints de GC3 après une transplantation rénale (GC3 récidivante)

Le diagnostic de la GC3 récidivante doit être établi sur la base d'un dépôt histologique de C3 dans les glomérules du rein transplanté. Le dépôt de C3 peut être détecté lors d'une biopsie de routine après la transplantation; à défaut, une biopsie doit être effectuée lorsque les signes cliniques indiquent une GC3 récidivante. Comme effectué dans l'étude X2202 (voir rubrique 5.1), le traitement par l'iptacopan peut être initié avant l'apparition de signes cliniques tels qu'une diminution du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) ou une augmentation du rapport protéine/créatinine urinaires (RPCU). L'expérience de l'utilisation d'iptacopan est limitée dans les études cliniques chez les patients présentant une GC3 récidivante après une transplantation (voir rubrique 5.1).

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (DFGe entre 60 et <90 mL/min) ou modérée (DFGe entre 30 et <60 mL/min). Aucune donnée n'est disponible actuellement chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou sous dialyse et aucune recommandation de dose ne peut être donnée (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

L'utilisation de l'iptacopan n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'iptacopan chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Ce médicament peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients qui ne sont pas encore vaccinés contre *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*, sauf si le risque lié au fait de retarder le traitement par l'iptacopan l'emporte sur le risque de développer une infection due à ces bactéries encapsulées (voir rubrique 4.4).

- Patients présentant une infection non résolue causée par des bactéries encapsulées, y compris *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ou *Haemophilus influenzae* de type B, à l'instauration du traitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infections graves causées par des bactéries encapsulées

L'utilisation d'inhibiteurs du complément, tels que l'iptacopan, peut prédisposer les individus à des infections graves, menaçant le pronostic vital ou fatales, causées par des bactéries encapsulées. Pour réduire le risque d'infection, tous les patients doivent être vaccinés contre les bactéries encapsulées, notamment *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*. Il est recommandé de vacciner les patients contre *Haemophilus influenzae* de type B si le vaccin est disponible. Les professionnels de santé doivent se référer aux recommandations locales de vaccination.

Les vaccins doivent être administrés au moins 2 semaines avant l'administration de la première dose de l'iptacopan. Si le traitement doit être instauré avant la vaccination, les patients doivent être vaccinés dès que possible et recevoir une prophylaxie antibactérienne jusqu'à 2 semaines après l'administration du vaccin.

Si nécessaire, les patients peuvent être revaccinés conformément aux recommandations locales de vaccination.

La vaccination réduit, mais n'élimine pas, le risque d'infection grave. Une infection grave peut rapidement menacer le pronostic vital ou être fatale si elle n'est pas détectée et traitée précocement. Les patients doivent être informés et surveillés afin de détecter les signes et symptômes précoces d'infection grave. Les patients doivent être immédiatement examinés et traités en cas de suspicion d'infection. L'utilisation de l'iptacopan pendant le traitement d'une infection grave peut être envisagée après une évaluation des risques et des bénéfices (voir rubrique 4.8).

Surveillance biologique de l'HPN

Les patients atteints d'HPN recevant de l'iptacopan doivent être régulièrement surveillés pour détecter les signes et symptômes d'hémolyse, notamment en mesurant les taux de lactate déshydrogénase (LDH).

Surveillance des manifestations de l'HPN après l'arrêt du traitement

Si le traitement doit être interrompu, les patients atteints d'HPN doivent être étroitement surveillés pour détecter tout signe ou symptôme d'hémolyse pendant au moins 2 semaines après la dernière dose. Ces signes et symptômes comprennent, notamment mais pas uniquement, des taux élevés de LDH accompagnés d'une diminution soudaine de l'hémoglobine ou de la taille des clones HPN, une fatigue, une hémoglobinurie, des douleurs abdominales, une dyspnée, une dysphagie, une dysfonction érectile, ou des événements vasculaires indésirables majeurs (MAVE) incluant la thrombose veineuse ou artérielle. Si l'arrêt du traitement est nécessaire, une thérapie alternative doit être envisagée.

En cas de survenue d'une hémolyse après l'arrêt de l'iptacopan, la reprise du traitement doit être envisagée.

Co-administration avec d'autres médicaments

L'utilisation concomitante de l'iptacopan avec des inducteurs puissants du CYP2C8, de l'UGT1A1, de la Pgp, de la BCRP et du OATP1B1/3 n'a pas été étudiée cliniquement ; par conséquent, une utilisation concomitante n'est pas recommandée en raison du potentiel de réduction de l'efficacité de l'iptacopan (voir rubrique 4.5). S'il n'est pas possible d'identifier un traitement concomitant alternatif les patients atteints d'HPN doivent être surveillés afin de détecter d'éventuels signes et symptômes d'hémolyse.

Traitement des patients atteints de GC3

Les patients atteints de GC3 traités par des médicaments immunosuppresseurs peuvent présenter une réduction modeste de la protéinurie avec l'iptacopan, ce qui est probablement lié à la nature plus résistante au traitement de la GC3 chez ces patients.

Il n'y a pas d'expérience de l'utilisation de l'iptacopan chez les patients atteints de GC3 avec rein natif qui ont eu une protéinurie inférieure à 1 g/g à l'initiation du traitement.

Matériel d'éducation

Tous les médecins qui ont l'intention de prescrire FABHALTA doivent s'assurer qu'ils ont reçu et pris connaissance du matériel d'éducation leur étant destiné. Les médecins doivent expliquer et discuter des bénéfices et des risques du traitement par FABHALTA avec le patient et lui fournir les documents d'information destinés au patient. Le patient doit être averti de consulter rapidement un médecin s'il présente un quelconque signe ou symptôme d'infection grave, ou d'hémolyse grave (patients atteints d'HPN) après l'arrêt du traitement.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur l'iptacopan

Inducteurs puissants du CYP2C8, de l'UGT1A1, de la PgP, de la BCRP et de l'OATP1B1/3

Bien que l'administration concomitante de l'iptacopan avec de puissants inducteurs du CYP2C8, de l'UGT1A1, de la PgP, de la BCRP et de l'OATP1B1/3, tels que la rifampicine, n'ait pas été étudiée cliniquement, l'utilisation concomitante avec l'iptacopan n'est pas recommandée en raison du potentiel de réduction de l'efficacité de l'iptacopan (voir rubrique 4.4).

Effets de l'iptacopan sur d'autres médicaments

Substrats du CYP3A4

Les données *in vitro* ont montré que l'iptacopan a un potentiel d'induction du CYP3A4 et peut diminuer l'exposition des substrats sensibles au CYP3A4. L'utilisation concomitante de l'iptacopan et de substrats sensibles au CYP3A4 n'a pas été étudiée cliniquement. Des précautions doivent être prises si l'administration concomitante de l'iptacopan et de substrats sensibles au CYP3A4 est nécessaire, en particulier pour ceux avec une marge thérapeutique étroite (par exemple, la carbamazépine, la ciclosporine, l'ergotamine, le fentanyl, le pimozide, la quinidine, le sirolimus, le tacrolimus).

Substrats du CYP2C8

Les données *in vitro* ont montré que l'iptacopan a un potentiel d'inhibition du CYP2C8 en fonction du temps et peut augmenter l'exposition à des substrats sensibles au CYP2C8, tels que le répaglinide, le dasabuvir ou le paclitaxel. L'utilisation concomitante de l'iptacopan et de substrats sensibles au CYP2C8 n'a pas été étudiée cliniquement. Des précautions doivent être prises si la co-administration de l'iptacopan avec des substrats sensibles au CYP2C8 est nécessaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'iptacopan chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ne mettent pas en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction à des expositions comprises entre 2 à 8 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme (DMRH) (voir rubrique 5.3).

L'HPN pendant la grossesse est associée à des conséquences négatives pour la mère, avec notamment une aggravation des cytopénies, événements thrombotiques, infections, saignements, fausses couches et une augmentation de la mortalité maternelle, ainsi qu'à des conséquences négatives pour le fœtus, notamment mort fœtale et accouchement prématuré.

La GC3 pendant la grossesse peut être associée à des conséquences négatives pour la mère, en particulier la pré-éclampsie et la fausse couche, ainsi qu'à des conséquences négatives pour le fœtus, notamment la prématurité et le faible poids à la naissance.

L'utilisation de l'iptacopan chez la femme enceinte ou planifiant une grossesse peut être envisagée si nécessaire, seulement après une évaluation attentive des risques et des bénéfices.

Allaitement

On ne sait pas si l'iptacopan est excrété dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'iptacopan chez les nouveaux-nés/nourrissons allaités ou sur la production de lait.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par FABHALTA en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'y a pas de donnée disponible sur l'effet de l'iptacopan sur la fertilité humaine. Les données non cliniques disponibles ne suggèrent pas d'effet du traitement par l'iptacopan sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

FABHALTA n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients adultes atteints d'HPN étaient des infections des voies aériennes supérieures (18,9%), des céphalées (18,3%) et des diarrhées (11,0%). L'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporté était les infections des voies urinaires (1,2%).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients adultes atteints de GC3 étaient des infections des voies aériennes supérieures (12,9%). L'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporté était les infections à pneumocoque (1%).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables observés lors des études cliniques avec l'iptacopan chez des patients atteints d'HPN et de GC3. Les effets indésirables sont répertoriés par classe de système d'organes (SOC) MedDRA et par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ou très rare ($< 1/10\ 000$).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables

Classe de système d'organes Effet indésirable	Catégorie de fréquence	
	HPN	GC3
Infections et infestations		
Infection des voies aériennes supérieures ¹	Très fréquent	Très fréquent
Infection des voies urinaires ²	Fréquent	
Bronchite ³	Fréquent	
Infection à pneumocoque ⁴		Fréquent
Pneumonie bactérienne	Peu fréquent	
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Numération plaquettaire diminuée	Fréquent	
Affections du système nerveux		
Céphalée ⁵	Très fréquent	
Sensation vertigineuse	Fréquent	
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	Très fréquent	
Douleur abdominale ⁶	Fréquent	
Nausées	Fréquent	
Affections de la peau et du tissu sous cutané		
Urticaire	Peu fréquent	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	Fréquent	
¹ Infection des voies aériennes supérieures regroupe les termes préférentiels grippe, rhinopharyngite, pharyngite, rhinite, sinusite, infection des voies aériennes supérieures et infection virale des voies aériennes supérieures. ² Infection des voies urinaires regroupe les termes préférentiels infection des voies urinaires et cystite à <i>Escherichia</i> . ³ Bronchite regroupe les termes préférentiels bronchite, bronchite à <i>Haemophilus</i> et bronchite bactérienne. ⁴ Infection à pneumocoque regroupe les termes préférentiels pneumonie à pneumocoque et sepsis à pneumocoque. ⁵ Céphalée regroupe les termes préférentiels céphalée et gêne de la tête. ⁶ Douleur abdominale regroupe les termes préférentiels douleur abdominale, douleur abdominale haute, abdomen sensible et gêne abdominale.		

Description d'effets indésirables sélectionnés

Infections

Dans les études cliniques sur l'HPN, 1/164 (0,6%) des patients atteints d'HPN a présenté une pneumonie bactérienne grave au cours du traitement par l'iptacopan ; ce patient avait été vacciné contre *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* de type B et s'est rétabli après un traitement par antibiotiques tout en poursuivant le traitement par l'iptacopan.

Dans les études cliniques terminées sur la GC3, 1 patient atteint de GC3 a présenté une infection à pneumocoque grave associée à une pneumonie et un sepsis au cours du traitement par l'iptacopan ; ce patient avait été vacciné contre *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* de type B et s'est rétabli après un traitement par antibiotiques. Le traitement par l'iptacopan a été interrompu et repris après le rétablissement du patient.

Numération plaquettaire diminuée chez les patients atteints d'HPN

Une diminution de la numération plaquettaire a été rapportée chez 12/164 (7%) des patients atteints d'HPN. Parmi eux, 5 patients ont présenté des événements d'intensité légère, 5 des événements d'intensité modérée et 2 des événements d'intensité sévère. Les patients ayant présenté des événements sévères présentaient simultanément des anticorps antiplaquettaires ou une aplasie médullaire idiopathique avec une thrombopénie préexistante. Les événements ont débuté au cours des 2 premiers mois de traitement par l'iptacopan chez 7/12 patients et après une exposition plus longue (111 à 951 jours) chez 5/12 patients. À la date de clôture des données, 7 patients (58%) étaient rétablis

ou les événements étaient en cours de résolution et le traitement par l'iptacopan a été poursuivi chez tous les patients.

Augmentations du taux de cholestérol sanguin et de la pression artérielle chez les patients atteints d'HPN

Chez les patients traités par 200 mg d'iptacopan deux fois par jour au cours des études cliniques dans l'HPN, des augmentations moyennes d'environ 0,7 mmol/L par rapport à la valeur initiale du cholestérol total et du cholestérol LDL ont été observées au 6^{ème} mois. Les valeurs moyennes sont restées dans les limites normales. Des augmentations de la pression artérielle, en particulier de la pression artérielle diastolique (PAD), ont été observées (augmentation moyenne de 4,7 mmHg au 6^{ème} mois). La PAD moyenne n'a pas dépassé 80 mmHg. Les augmentations du cholestérol total, du cholestérol LDL et de la PAD sont corrélées aux augmentations de l'hémoglobine (amélioration de l'anémie) chez les patients atteints d'HPN (voir rubrique 5.1).

Chez les patients traités par 200 mg d'iptacopan deux fois par jour au cours de l'étude clinique dans la GC3, aucune différence cliniquement significative au niveau des taux de cholestérol total, de cholestérol LDL ou de la pression artérielle n'a été observée par rapport au placebo.

Diminution de la fréquence cardiaque chez les patients atteints d'HPN

Chez les patients traités par 200 mg d'iptacopan deux fois par jour au cours des études cliniques dans l'HPN, une diminution moyenne de la fréquence cardiaque d'environ 5 bpm a été observée au 6^{ème} mois (moyenne de 68 bpm).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Au cours des études cliniques, quelques patients ont pris jusqu'à 800 mg d'iptacopan par jour, ce qui a été bien toléré. Chez les volontaires sains, la dose la plus élevée a été de 1 200 mg administrée en une seule fois, et elle a été bien tolérée.

Des mesures générales de soutien et un traitement symptomatique doivent être mis en place en cas de suspicion de surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs du complément, code ATC : L04AJ08.

Mécanisme d'action

L'iptacopan est un inhibiteur proximal du complément qui cible le facteur B (FB) pour inhiber sélectivement la voie alterne. Dans l'HPN, l'inhibition du FB dans la voie alterne de la cascade du complément empêche l'activation de la C3 convertase et la formation ultérieure de la C5 convertase pour contrôler à la fois l'hémolyse extravasculaire (HEV) médiée par le C3 et l'hémolyse intravasculaire (HIV) médiée par la partie terminale du complément.

Dans la GC3, l'hyperactivation de la voie alterne du complément conduit aux dépôts de C3 dans les glomérules, au déclenchement d'une inflammation, de lésions glomérulaires et de fibrose rénale. L'iptacopan bloque de façon sélective l'hyperactivation de la voie alterne en inhibant l'activité de la C3 convertase liée à la voie alterne, ce qui aboutit à une diminution du clivage de C3 et à une réduction des dépôts de C3 dans les reins.

Effets pharmacodynamiques

Le début de l'inhibition de la voie alterne du complément, mesuré à l'aide d'un test *ex vivo* de la voie alternative, les niveaux de Bb (fragment b du facteur B) et les niveaux plasmatiques de C5b-9, était ≤ 2 heures après une seule dose d'iptacopan chez des volontaires sains.

Un effet comparable à l'iptacopan a été observé chez les patients atteints d'HPN préalablement exposés à des agents anti-C5 et chez les patients naïfs de traitement.

Chez les patients atteints d'HPN naïfs de traitement, l'iptacopan 200 mg deux fois par jour a réduit la LDH de $>60\%$ par rapport à la valeur initiale après 12 semaines et cet effet s'est maintenu jusqu'à la fin de l'étude.

Chez les patients atteints de GC3, le taux sérique moyen de C3 était augmenté de 249% au jour 14 du traitement par l'iptacopan par rapport à la valeur initiale, reflétant l'inhibition du clivage pathologique de C3. Les taux de C5b-9 soluble plasmatique et urinaire ont diminué par rapport à la valeur initiale de 71,8% et 92,1%, respectivement, lors de la première observation au jour 30 du traitement par 200 mg d'iptacopan deux fois par jour. L'effet s'est maintenu tout au long de la période d'observation de 12 mois. Une réduction des dépôts glomérulaires de C3 a également été observée à 6 mois en se basant sur la modification du score de dépôts de C3.

Électrophysiologie cardiaque

Dans une étude clinique sur l'intervalle QTc menée chez des volontaires sains, des doses uniques supra-thérapeutiques d'iptacopan allant jusqu'à 1 200 mg (soit une exposition plus de 4 fois supérieure à celle atteinte avec la dose de 200 mg deux fois par jour) n'ont pas eu d'effet sur la repolarisation cardiaque ou l'intervalle QT.

Efficacité et sécurité clinique

Hémoglobinurie paroxystique nocturne

L'efficacité et la sécurité d'iptacopan chez les patients adultes atteints d'HPN ont été évaluées dans deux études de phase III multicentrique, ouverte, de 24 semaines : une étude contrôlée par un comparateur actif (APPLY-PNH) et une étude mono-bras (APPOINT-PNH).

APPLY-PNH : patients atteints d'HPN ayant reçu un traitement anti-C5

APPLY-PNH a inclus des patients adultes atteints d'HPN (taille des clones de GR $\geq 10\%$) présentant une anémie résiduelle (hémoglobine < 10 g/dL) malgré un traitement antérieur à une dose stable par un traitement anti-C5 (soit éculizumab ou ravulizumab) pendant au moins 6 mois avant la randomisation.

Les patients (N=97) ont été randomisés selon un ratio de 8:5 pour recevoir 200 mg d'iptacopan par voie orale deux fois par jour (N=62) ou pour poursuivre le traitement anti-C5 (éculizumab N=23 ; ou ravulizumab N=12) pendant toute la durée de la période contrôlée randomisée (PCR) de 24 semaines. La randomisation a été stratifiée en fonction du traitement anti-C5 antérieur et des antécédents de transfusion au cours des 6 derniers mois.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient généralement bien équilibrées entre les groupes de traitement. À l'état initial, les patients avaient un âge moyen (écart type [ET]) de 51,7 (16,9) ans (intervalle 22-84) et 49,8 (16,7) ans (intervalle 20-82) respectivement dans les groupes iptacopan et anti-C5, et 69% des patients étaient de sexe féminin dans les deux groupes. La moyenne (ET) du taux d'hémoglobine était de 8,9 (0,7) g/dL et 8,9 (0,9) g/dL respectivement dans le groupe iptacopan et anti-C5. Cinquante-sept pour cent (groupe iptacopan) et 60% (groupe anti-C5) des patients ont reçu au moins une transfusion dans les 6 mois précédant la randomisation. Parmi eux, la moyenne (ET) du nombre de transfusions était de 3,1 (2,6) et 4,0 (4,3) respectivement dans le groupe iptacopan et anti-C5. La moyenne (ET) du taux de LDH était de 269,1 (70,1) U/L dans le groupe iptacopan et 272,7 (84,8) U/L dans le groupe anti-C5. La moyenne (ET) du nombre absolu de réticulocytes était de 193,2 (83,6) $10^9/L$ dans le groupe iptacopan et 190,6 (80,9) $10^9/L$ dans le groupe anti-C5. La moyenne (ET) de la taille totale du clone HPN sur les GR (Type II + III) était 64,6% (27,5%) dans le groupe iptacopan et 57,4% (29,7%) dans le groupe anti-C5.

Au cours de la PCR, 1 patiente du groupe iptacopan a interrompu le traitement en raison d'une grossesse ; aucun patient du groupe anti-C5 n'a interrompu le traitement.

L'évaluation de l'efficacité reposait sur l'évaluation de deux critères principaux visant à démontrer la supériorité d'iptacopan par rapport aux anti-C5 sur la réponse hématologique après 24 semaines de traitement, sans recours à une transfusion, en évaluant la proportion de patients présentant : 1) une augmentation soutenue de ≥ 2 g/dL des taux d'hémoglobine depuis l'état initial (amélioration du taux d'hémoglobine) et/ou 2) des taux d'hémoglobine ≥ 12 g/dL maintenus.

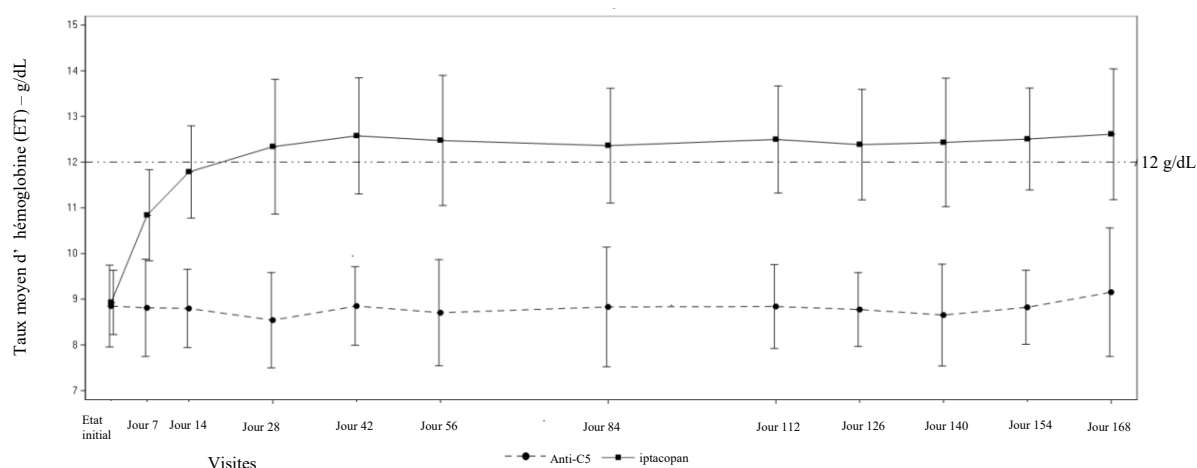
L'iptacopan a démontré sa supériorité par rapport au traitement par anti-C5 sur les deux critères d'évaluation principaux, ainsi que sur plusieurs critères d'évaluation secondaires comprenant les transfusions évitées, les évolutions des taux d'hémoglobine depuis l'état initial, les scores FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) – fatigue, le nombre absolu de réticulocytes et le taux annualisé de crises hémolytiques (voir tableau 2).

L'effet du traitement par l'iptacopan sur l'hémoglobine a été observé dès le 7^{ème} jour et s'est maintenu pendant l'étude (voir figure 1).

Tableau 2 Résultats d'efficacité sur la période contrôlée randomisée de 24 semaines dans l'étude APPLY-PNH

Critères d'évaluation	Iptacopan (N=62)	Anti-C5 (N=35)	Différence (IC à 95%) Valeur de p
Critères d'évaluation principaux			
Nombre de patients avec une amélioration des taux d'hémoglobine (augmentation soutenue des taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dL depuis l'état initial ^a sans recours aux transfusions). Taux de réponse ^c (%)	51/60 ^b 82,3	0/35 ^b 2,0	80,2 (71,2 ; 87,6) <0,0001
Nombre de patients atteignant un taux d'hémoglobine ≥ 12 g/dL ^a maintenu sans recours aux transfusions Taux de réponse ^c (%)	42/60 ^b 68,8	0/35 ^b 1,8	67,0 (56,4 ; 76,9) <0,0001
Critères d'évaluation secondaires			
Nombre de patients évitant une transfusion ^{d,e} Taux de transfusions évitées ^c (%)	59/62 ^b 94,8	14/35 ^b 25,9	68,9 (51,4 ; 83,9) <0,0001
Évolution du taux d'hémoglobine depuis l'état initial (g/dL) (moyenne ajustée ^f)	3,60	-0,06	3,66 (3,20 ; 4,12) <0,0001
Évolution du score FACIT-Fatigue depuis l'état initial (moyenne ajustée ^g)	8,59	0,31	8,29 (5,28 ; 11,29) <0,0001
Survenue de crises hémolytiques ^{h,i} , % (n/N) Taux annualisé de crises hémolytiques	3,2 (2/62) 0,07	17,1 (6/35) 0,67	RR=0,10 (0,02 ; 0,61) 0,01
Évolution du nombre absolu de réticulocytes depuis l'état initial (10 ⁹ /L) (moyenne ajustée ^g)	-115,8	0,3	-116,2 (-132,0, -100,3) <0,0001
Ratio LDH par rapport à l'état initial (moyenne géométrique ajustée ^g)	0,96	0,98	Ratio=0,99 (0,89 ; 1,10) 0,84
MAVE ^h % (n/N) Taux annualisé de MAVE ^h	1,6 (1/62) 0,03	0 0	0,03 (-0,03 ; 0,10) 0,32
RR : rapport des taux ; LDH : lactate déshydrogénase ; MAVE : événements vasculaires indésirables majeurs ^{a,d,h} Évalué entre les jours 126 et 168 ^(a) , 14 et 168 ^(d) , 1 et 168 ^(h) ^b Basé sur les données observées parmi les patients évaluable. (Chez 2 patients pour lesquels les données du laboratoire central sur l'hémoglobine étaient partiellement manquantes entre les jours 126 et 168, la réponse hématologique n'a pas pu être établie sans équivoque. La réponse hématologique a été calculée à l'aide d'une imputation multiple. Ces patients n'ont pas arrêté le traitement.) ^c Le taux de réponse reflète la proportion estimée par le modèle. ^e La transfusion évitée est définie par l'absence de transfusion de concentré de globules rouges entre les jours 14 et 168 ou de réponse aux critères de transfusion entre les jours 14 et 168. ^{f,g} Moyenne ajustée évaluée entre les jours 126 et 168 ; les valeurs dans les 30 jours après la transfusion ont été exclues ^(f) / incluses ^(g) dans l'analyse. ⁱ La crise hémolytique est définie par l'atteinte de critères cliniques (soit une diminution du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dL depuis l'évaluation précédente ou dans les 15 jours, soit par des signes ou symptômes d'hémoglobinurie macroscopique, de crise douloureuse, de dysphagie ou tout autres signes ou symptômes cliniques significatifs liés à l'HPN) et de critères biologiques (LDH $>1,5$ x la LSN et augmenté par rapport aux 2 évaluations précédentes).			

Figure 1 Taux moyen d'hémoglobine* (g/dL) pendant la période de traitement randomisée de 24 semaines dans l'étude APPLY-PNH



*Remarque : la figure comprend toutes les données relatives à l'hémoglobine recueillies dans l'étude, y compris les valeurs obtenues dans les 30 jours suivant la transfusion de GR.

Extension du traitement

Au total, 95 patients de l'étude APPLY-PNH ont participé à la période d'extension du traitement de 24 semaines, durant laquelle tous les patients ont reçu de l'iptacopan, ce qui a permis une exposition totale pouvant aller jusqu'à 48 semaines. Les résultats d'efficacité à la semaine 48 étaient cohérents avec ceux de la semaine 24 et ont démontré le maintien de l'efficacité du traitement par iptacopan.

APPOINT-PNH : Etude chez des patients naïfs d'inhibiteur du complément

APPOINT-PNH était une étude mono-bras menée auprès de 40 patients adultes atteints d'HPN (taille de clone de globules rouges $\geq 10\%$) présentant un taux d'hémoglobine < 10 g/dL et un taux de LDH $> 1,5$ x la LSN, qui n'avaient pas été traités auparavant par un inhibiteur du complément. L'ensemble des 40 patients ont reçu 200 mg d'iptacopan par voie orale deux fois par jour pendant la période de traitement principale en ouvert de 24 semaines.

À l'état initial, les patients avaient un âge moyen (ET) de 42,1 (15,9) ans (intervalle 18-81) et 43% étaient de sexe féminin. La moyenne (ET) du taux d'hémoglobine était de 8,2 (1,1) g/dL. Soixante-dix pour cent des patients ont reçu au moins une transfusion dans les 6 mois précédant le traitement. Parmi eux, la moyenne (ET) du nombre de transfusions était de 3,1 (2,1). La moyenne (ET) du taux de LDH était de 1 698,8 (683,3) U/L, et la moyenne (ET) du nombre absolu de réticulocytes était de 154,3 (63,7) $10^9/L$. La moyenne (ET) de la taille totale du clone HPN sur les GR (Type II + III) était de 42,7% (21,2%). Aucun patient n'a interrompu son traitement pendant la période de traitement principale de l'étude.

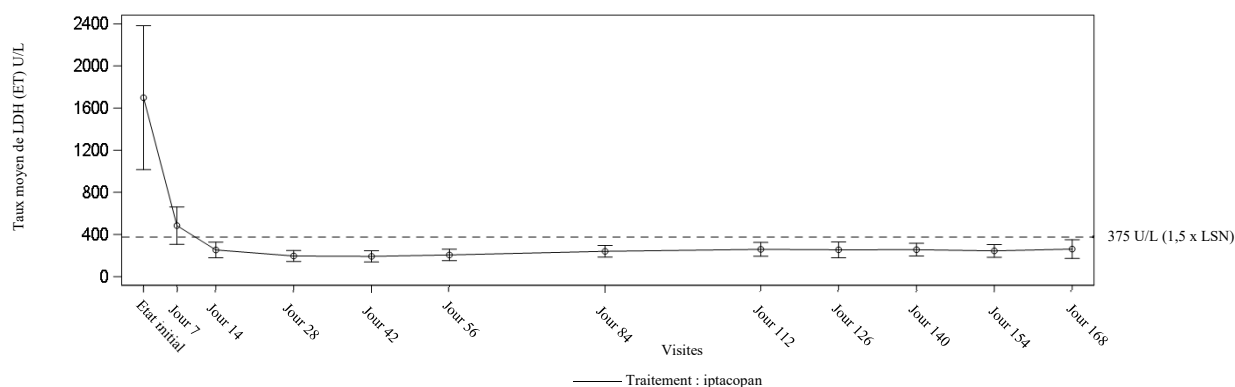
L'efficacité était basée sur le critère d'évaluation principal évaluant l'effet du traitement par l'iptacopan sur la proportion de patients atteignant une amélioration de l'hémoglobine (amélioration soutenue de ≥ 2 g/dL des taux d'hémoglobine par rapport à la valeur initiale, sans recours à une transfusion de globules rouges, après 24 semaines).

Voir le tableau 3 pour les résultats détaillés de l'efficacité et voir la figure 2 pour la variation moyenne du taux de LDH au cours de la période de traitement principale de 24 semaines.

Tableau 3 Résultats d'efficacité de la période de traitement principale de 24 semaines dans l'étude APPOINT-PNH

Critères d'évaluation	Iptacopan (N=40) IC à 95%
Critère d'évaluation principal	
Nombre de patients avec une amélioration des taux d'hémoglobine (augmentation soutenue des taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dL depuis l'état initial ^a sans recours aux transfusions). Taux de réponse ^c (%)	31/33 ^b 92,2 (82,5 ; 100,0) ^d
Critères d'évaluation secondaires	
Nombre de patients atteignant un taux d'hémoglobine ≥ 12 g/dL ^a maintenu sans recours aux transfusions Taux de réponse ^c (%)	19/33 ^b 62,8 (47,5 ; 77,5)
Nombre de patients évitant une transfusion ^{e,f} Taux de transfusion évitée ^c (%)	40/40 ^b 97,6 (92,5 ; 100,0)
Evolution du taux d'hémoglobine depuis l'état initial (g/dL) (moyenne ajustée ^g)	+4,3 (3,9 ; 4,7)
Survenue de crises hémolytiques ^{i,j} , % (n/N) Taux annualisé de crises hémolytiques	0/40 0,0 (0,0 ; 0,2)
Evolution du nombre absolu de réticulocytes depuis l'état initial ($10^9/L$) (Moyenne ajustée ^h)	-82,5 (-89,3 ; -75,6)
Evolution du pourcentage de LDH depuis l'état initial (Moyenne ajustée ^h)	-83,6 (-84,9 ; -82,1)
Pourcentage de patients présentant des MAVE ^j	0,0
^{a,e,j} Evalué entre les jours 126 et 168 ^(a) , 14 et 168 ^(e) , 1 et 168 ^(j) . ^b Basé sur les données observées parmi les patients évaluable. (Chez 7 patients pour lesquels les données du laboratoire central sur l'hémoglobine étaient partiellement manquantes entre les jours 126 et 168, la réponse hématologique n'a pas pu être établie sans équivoque. La réponse hématologique a été calculée à l'aide d'une imputation multiple. Ces patients n'ont pas arrêté le traitement.) ^c Le taux de réponse reflète la proportion estimée par le modèle. ^d Le seuil de démonstration du bénéfice était de 15%, représentant le taux de réponse attendu avec un traitement anti-C5. ^f La transfusion évitée est définie par l'absence de transfusion de culots de globules rouges entre les jours 14 et 168 ou de réponse aux critères de transfusion entre les jours 14 et 168. ^{g,h} Moyenne ajustée évaluée entre les jours 126 et 168, les valeurs dans les 30 jours après la transfusion ont été exclues ^(g) /inclues ^(h) dans l'analyse. ⁱ La crise hémolytique est définie par l'atteinte de critères cliniques (soit une diminution du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dL depuis l'évaluation précédente ou dans les 15 jours ; soit par des signes ou symptômes d'hémoglobinurie macroscopique, de crise douloureuse, de dysphagie ou tout autres signes ou symptômes cliniques significatifs liés à l'HPN) et de critères biologiques (LDH $> 1,5$ x la LSN et augmentation par rapport aux 2 évaluations précédentes).	

Figure 2 Taux moyen de LDH (U/L) pendant la période de traitement principale de 24 semaines dans l'étude APPOINT-PNH



Extension du traitement

Les 40 patients de l'étude APPOINT-PNH ont tous participé à la période d'extension du traitement de 24 semaines, durant laquelle tous les patients ont poursuivi le traitement par iptacopan, ce qui a permis une exposition totale pouvant aller jusqu'à 48 semaines. Les résultats d'efficacité à la semaine 48 étaient cohérents avec ceux de la semaine 24 et ont démontré le maintien de l'efficacité du traitement par iptacopan.

Glomérolopathie à dépôts de C3

L'efficacité et la sécurité d'emploi d'iptacopan dans le traitement de la GC3 ont été évaluées sur un total de 101 patients atteints de GC3 dans une étude pivot de phase III (APPEAR-C3G, chez des patients ayant des reins natifs, N=74) et deux études complémentaires en ouvert (étude X2202 chez des patients ayant des reins natifs (N=16) et chez des patients atteints de GC3 récidivante (N=11), et une étude d'extension de suivi).

APPEAR-C3G

APPEAR-C3G, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, ayant inclus 74 patients adultes atteints d'une GC3 confirmée par biopsie, un RPCU ≥ 1 g/g et un DFG ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit 200 mg d'iptacopan par voie orale deux fois par jour (N=38) soit un placebo (N=36) pendant 6 mois, suivi d'une période de traitement en ouvert de 6 mois au cours de laquelle les patients ont reçu 200 mg d'iptacopan par voie orale deux fois par jour. Les 74 patients ont terminé la période en double aveugle et 73 patients ont effectué la période de traitement en ouvert par l'iptacopan.

Les patients recevaient une dose stable maximale tolérée d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine (SRA). La randomisation a été stratifiée selon que les patients recevaient ou non un traitement immunosuppresseur concomitant (à savoir des corticoïdes et/ou du mycophénolate mofétil/mycophénolate sodique [MMF/MPS]). Les doses de tous ces traitements (c.-à-d. inhibiteurs du SRA, corticoïdes et MMF/MPS) devaient être stables 90 jours avant la randomisation et tout au long de l'étude.

À l'état initial, les patients avaient un âge moyen (écart type [ET]) de 26,1 (10,4) ans (intervalle : 18 ; 52) et 29,8 (10,8) ans (intervalle : 18 ; 60) dans les groupes iptacopan et placebo, respectivement. Au moment du diagnostic de GC3, 40% (iptacopan) et 17% (placebo) des patients avaient <18 ans. Les patients de sexe féminin représentaient 29% (iptacopan) et 44% (placebo). La moyenne géométrique du RPCU était de 3,33 g/g et 2,58 g/g dans les groupes iptacopan et placebo, respectivement. La pente moyenne modélisée du DFG avant la randomisation était de -10,75 contre -7,64 ml/min/1,73 m² par an dans les groupes iptacopan et placebo, respectivement. Le DFG moyen (ET) était de 89,3 (35,2) ml/min/1,73 m² et de 99,2 (26,9) ml/min/1,73 m² dans les groupes iptacopan et placebo, respectivement. Les sous-types étaient la glomérulonéphrite à dépôt de C3 (GNC3) chez

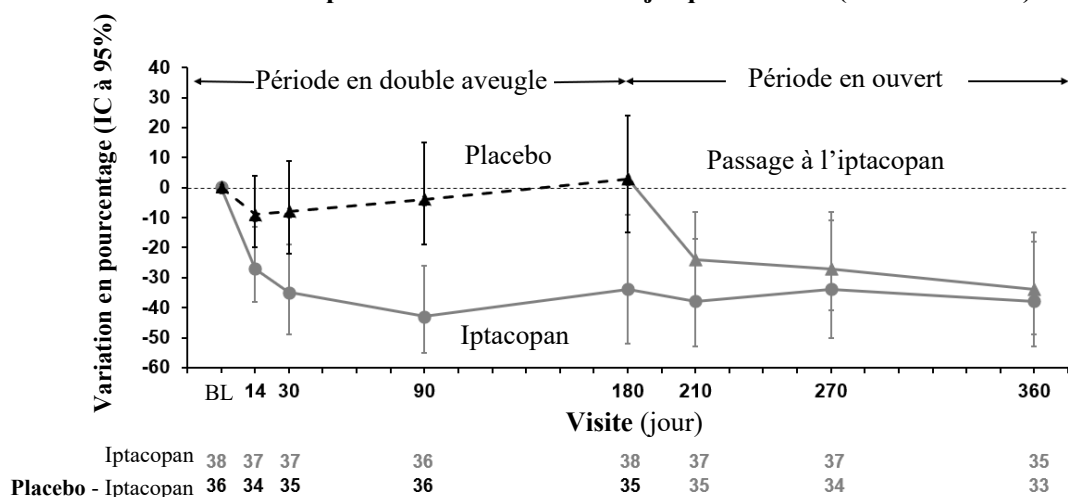
68% (iptacopan) et 89% (placebo) des patients, et la maladie des dépôts denses (DDD) chez 23,7% (iptacopan) et 2,8% (placebo). Une dose stable d'un traitement immunosuppresseur par des corticoïdes et/ou du MMF/MPS avait été utilisée chez 42% (iptacopan) et 47% (placebo) des patients.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la réduction en pourcentage du RPCU de 24 heures après 6 mois de traitement par rapport à la valeur initiale.

L'iptacopan était supérieur au placebo, avec une réduction statistiquement significative de 35,1% (IC à 95% : 13,8% ; 51,1%, valeur de p unilatérale=0,0014) de la valeur initiale du RPCU de 24 heures par rapport au placebo, après 6 mois de traitement (-30,2% et +7,6% pour l'iptacopan et le placebo, respectivement). L'effet d'iptacopan sur le RPCU de 24 heures s'est maintenu jusqu'à 12 mois (-40,0% par rapport à la valeur initiale). Les patients qui sont passés du placebo à l'iptacopan dans la période de traitement en ouvert de 6 mois ont présenté une réduction de 31,0% du RPCU de 24 heures entre le mois 6 et le mois 12. La trajectoire du RPCU sur les premières urines du matin est décrite dans la Figure 3.

Dans une analyse post-hoc, le traitement par l'iptacopan a réduit le pourcentage de patients présentant une protéinurie de type néphrotique (définie par un RPCU ≥ 3 g/g) de 55,3% à la valeur initiale à 31,6% et 36,8% les mois 6 et 12. Le pourcentage de patients randomisés dans le groupe placebo présentant une protéinurie de type néphrotique a augmenté de 30,6% à la valeur initiale à 41,7% le mois 6. Après le passage au traitement par l'iptacopan, il a diminué à 27,8% le mois 12.

Figure 3 Moyenne géométrique de la variation en pourcentage par rapport à la valeur initiale du RPCU sur les premières urines du matin jusqu'à 12 mois (APPEAR-C3G)



Le traitement par l'iptacopan pendant 6 mois a entraîné une amélioration numérique de 2,2 ml/min/1,73 m² (IC à 95% : -2,7 ; 7,1, valeur de p unilatérale=0,3241) du DFGe par rapport à la valeur initiale par rapport au placebo (1,3 et -0,9 ml/min/1,73 m² pour l'iptacopan et le placebo, respectivement). Le DFGe est resté stable pendant les 12 mois de l'étude dans le bras de traitement par l'iptacopan (+0,4 ml/min/1,73 m² par rapport à la valeur initiale).

Un traitement par l'iptacopan pendant 6 mois a entraîné une différence moyenne des dépôts glomérulaires de C3 de -1,9 (IC à 95% : -3,3 ; -0,5, valeur de p unilatérale nominale=0,0053) par rapport à la valeur initiale et comparée au placebo. Le changement par rapport à la valeur initiale avec iptacopan était de -0,78 (IC à 95% : -1,81 ; 0,25) par rapport à une augmentation de 1,09 (IC à 95% : 0,11 ; 2,08) avec le placebo.

X2202 et étude d'extension de suivi

L'efficacité d'iptacopan chez des adultes atteints de GC3 a été appuyée par une étude de phase II en ouvert X2202 menée chez des patients atteints d'une GC3 avec rein natif (N=16) et chez des patients atteints d'une GC3 récidivante après transplantation rénale (N=11) pendant 3 mois.

Le diagnostic de GC3 récidivante nécessitait une évaluation histologique de l'intensité de la coloration du C3 glomérulaire sur une biopsie récente du rein transplanté. L'âge moyen à l'état initial était de 35 ans (intervalle : 18 ; 70), la moyenne géométrique du RPCU était de 0,32 g/g, la moyenne (ET) du DFGe était de 52,2 (17,29) ml/min/1,73 m², et le score médian de dépôt de C3 était de 3 sur une échelle de 0 à 12 à l'état initial. Tous les patients étaient sous traitement MMF/MPS et/ou corticoïdes en plus d'un traitement par inhibiteurs de la calcineurine.

Chez les patients avec rein natif, l'iptacopan a entraîné une réduction statistiquement significative de 45% (-162,6 g/mol) du RPCU de 24 heures ($p=0,0003$) à 3 mois. Chez les patients atteints d'une GC3 récidivante, l'iptacopan a significativement réduit le score histologique de dépôts de C3 de 2,50 ($p=0,0313$) à 3 mois.

La plupart ($n=26$) des patients de l'étude sont passés dans une étude d'extension de suivi afin de recevoir 200 mg d'iptacopan deux fois par jour pendant 39 mois. Le RPCU et le DFGe moyens sont restés stables tout au long de l'étude chez les 16 patients atteints d'une GC3 avec rein natif. Parmi les 10 sujets atteints d'une GC3 récidivante après transplantation, 2 patients ont quitté l'étude en raison d'une détérioration de la fonction rénale. Chez les 8 autres participants, le DFGe et le RPCU sont restés essentiellement constants jusqu'à la fin de la période d'observation (jusqu'à 48 mois).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec FABHALTA dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'HPN et la GC3 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, l'iptacopan atteint des concentrations plasmatiques maximales en environ 2 heures après la dose. À la posologie recommandée de 200 mg deux fois par jour, l'état d'équilibre est atteint en 5 jours environ avec une accumulation mineure (1,4 fois). Chez les volontaires sains, la $C_{max,ss}$ à l'état d'équilibre (moyenne géométrique (%CV)) était de 4 020 ng/mL (23,8%) et l' $ASC_{tau,ss}$ était de 25 400 ng*h/mL (15,2%). La variabilité inter- et intra-sujet de la pharmacocinétique d'iptacopan est faible à modérée.

Les résultats issus d'une étude sur les effets de la nourriture avec un repas riche en calories et en graisses chez des volontaires sains ont indiqué que la C_{max} et l'aire sous la courbe (ASC) liées à l'iptacopan n'étaient pas affectée par la nourriture. Par conséquent, l'iptacopan peut être pris avec ou sans nourriture.

Distribution

L'iptacopan a présenté une liaison concentration-dépendante aux protéines plasmatiques due à la liaison au FB cible dans la circulation systémique. *In vitro*, l'iptacopan était lié aux protéines dans une proportion de 75 à 93% aux concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes. Après administration de 200 mg d'iptacopan deux fois par jour, la moyenne géométrique du volume apparent de distribution à l'état d'équilibre était d'environ 265 litres.

Biotransformation

Le métabolisme est une voie d'élimination prédominante pour l'iptacopan, avec environ 50% de la dose qui est métabolisée par les voies oxydatives. Le métabolisme de l'iptacopan comprend la N-désalkylation, la O-déséthylation, l'oxydation et la déshydrogénation, principalement dues au CYP2C8 avec une petite contribution du CYP2D6. La glucuronidation directe (par UGT1A1, UGT1A3 et UGT1A8) est une voie mineure. Dans le plasma, l'iptacopan était le principal composant,

représentant 83% de l'ASC_{0-48 h}. Deux acyl glucuronides ont été les seuls métabolites détectés dans le plasma en petites quantités, représentant 8% et 5% de l'ASC_{0-48 h}. Les métabolites de l'iptacopan ne sont pas considérés comme pharmacologiquement actifs.

Élimination

Dans une étude chez des volontaires sains, après une dose orale unique de 100 mg de [¹⁴C]-iptacopan, l'excrétion totale moyenne de la radioactivité (iptacopan et métabolites) a été de 71,5% dans les fèces et de 24,8% dans l'urine. Plus précisément, 17,9% de la dose a été excrétée sous forme d'iptacopan mère dans l'urine et 16,8% dans les fèces. La clairance orale apparente (CL/F) après l'administration de l'iptacopan 200 mg deux fois par jour à l'état d'équilibre est de 7 960 mL/h. La demi-vie (t_{1/2}) d'iptacopan à l'état d'équilibre est d'environ 25 heures après l'administration de 200 mg de l'iptacopan deux fois par jour.

Linéarité/non-linéarité

À des doses comprises entre 25 et 100 mg deux fois par jour, la pharmacocinétique de l'iptacopan était globalement inférieure à l'évolution proportionnelle de dose. Toutefois, les doses orales de 100 mg et 200 mg étaient approximativement proportionnelles à la dose. La non-linéarité a été principalement attribuée à la liaison saturable de l'iptacopan à son FB cible dans le plasma.

Interactions médicamenteuses

Une étude d'interaction ciblée dans laquelle l'iptacopan a été co-administré avec d'autres médicaments a été menée chez des volontaires sains et n'a démontré aucune interaction cliniquement pertinente.

L'iptacopan en tant que substrat

Inhibiteurs du CYP2C8

Lorsque l'iptacopan est co-administré avec le clopidogrel (un inhibiteur modéré du CYP2C8), la C_{max} et l'ASC de l'iptacopan ont respectivement augmenté de 5% et 36%.

Inhibiteurs de OATP1B1/OATP1B3

Lorsque l'iptacopan est co-administré avec la ciclosporine (un inhibiteur puissant de l'OATP 1B1/1B3 et un inhibiteur de la PgP et du BCRP), la C_{max} et l'ASC de l'iptacopan ont respectivement augmenté de 41% et 50%.

L'iptacopan en tant qu'inhibiteur

Substrat PgP

En présence de l'iptacopan, la C_{max} de la digoxine (un substrat de PgP) a augmenté de 8% tandis que son ASC était inchangée.

Substrats OATP

En présence de l'iptacopan, la C_{max} et l'ASC de la rosuvastatine (un substrat de l'OATP) sont restées inchangées.

Populations particulières

Une analyse pharmacocinétique (PK) de la population a été réalisée sur les données de 234 patients. L'âge (entre 18 et 84 ans), le poids corporel, le DFGe, l'ethnicité et le sexe n'ont pas influencé de manière significative la PK de l'iptacopan. Les études incluant des sujets asiatiques ont montré que la PK de l'iptacopan était similaire à celle des sujets caucasiens (blancs).

Insuffisance rénale

L'effet de l'insuffisance rénale sur la clairance de l'iptacopan a été évalué à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population. Il n'y a pas eu de différences cliniquement pertinentes dans l'élimination de l'iptacopan entre les patients ayant une fonction rénale normale et les patients ayant

une insuffisance rénale légère (DFGe entre 60 et 90 mL/min) ou modérée (DFGe entre 30 et 60 mL/min) et aucun ajustement de la dose n'est nécessaire (voir rubrique 4.2). Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou sous dialyse n'ont pas été étudiés.

Insuffisance hépatique

Sur la base d'une étude menée chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A, n=8), modérée (Child-Pugh B, n=8) ou sévère (Child-Pugh C, n=6), un effet négligeable sur l'exposition systémique totale à l'iptacopan a été observé en comparaison aux sujets ayant une fonction hépatique normale. La C_{max} non liée de l'iptacopan a augmenté respectivement de 1,4 ; 1,7 et 2,1 fois et l' ASC_{inf} non liée de l'iptacopan de 1,5 ; 1,6 et 3,7 fois respectivement chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme, sur la base d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de potentiel cancérogénèse et de toxicité sur la reproduction et le développement.

Toxicité sur la reproduction

Dans les études de fertilité animale par voie orale, l'iptacopan n'a pas eu d'impact sur la fertilité des rats mâles jusqu'à la dose la plus élevée testée (750 mg/kg/jour), ce qui correspond à 6 fois la DMRH sur la base de l'ASC. Des effets réversibles sur le système reproducteur mâle (dégénérescence tubulaire testiculaire et hypospermatogénèse) ont été observés dans des études de toxicité en administration répétée après administration par voie orale chez les rats et les chiens à des doses >3 fois la DMRH sur la base de l'ASC, sans effets apparents sur le nombre, la morphologie ou la motilité des spermatozoïdes, ni sur la fertilité.

Dans l'étude sur la fertilité des femelles et le développement embryonnaire précoce chez les rats, les résultats liés à l'iptacopan se sont limités à une augmentation des pertes pré- et post-implantatoires et, par conséquent, à une diminution du nombre d'embryons vivants uniquement à la dose la plus élevée de 1 000 mg/kg/jour par voie orale, ce qui correspond à environ 5 fois la DMRH sur la base de l'ASC totale. La dose de 300 mg/kg/jour est la dose sans effet nocif observé (NOAEL), qui correspond à environ 2 fois la DMRH sur la base de l'ASC.

Des études animales sur la reproduction menées chez les rats et les lapins ont montré que l'administration orale de l'iptacopan pendant l'organogénèse jusqu'aux doses les plus élevées n'induisait pas de toxicité embryonnaire ou fœtale, qui correspondent à 5 fois (pour les rats) et 8 fois (pour les lapins) la DMRH de 200 mg deux fois par jour sur la base de l'ASC.

Dans l'étude sur le développement pré et postnatal chez les rats, l'iptacopan était administré par voie orale aux femelles pendant la gestation, la parturition et la lactation (du 6^{ème} jour de gestation au 21^{ème} jour de lactation). Il n'y a pas eu d'effets indésirables sur les femelles gravides ou leur progéniture jusqu'à la dose la plus élevée testée de 1 000 mg/kg/jour (estimée à 5 fois la DMRH sur la base de l'ASC).

Toxicité en administration répétée

Dans l'étude sur la toxicité chronique, à la dose la plus élevée (près de 20 fois la marge d'exposition clinique), un chien mâle a été sacrifié 103 jours après la fin de l'administration complète de l'iptacopan en raison d'une anémie sévère irréversible non régénérative associée à une fibrose de la moelle osseuse. Durant la phase de traitement, des signes hématologiques indiquant une inflammation et une dysérythropoïèse ont été observés. Aucun mécanisme n'a été identifié pour les résultats observés et un lien avec le traitement ne peut être exclu.

Mutagenicité et cancérogénicité

L'iptacopan ne s'est pas révélé génotoxique ou mutagène dans une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*.

Les études de cancérogénicité menées avec l'iptacopan chez les souris et les rats par administration par voie orale n'ont pas mis en évidence de potentiel cancérogène. Les doses les plus élevées d'iptacopan étudiées chez les souris (1 000 mg/kg/jour) et les rats (750 mg/kg/jour) étaient environ 4 et 12 fois supérieures à la DMRH sur la base de l'ASC, respectivement.

Phototoxicité

Les tests de phototoxicité *in vitro* et *in vivo* étaient équivoques. Dans l'étude *in vivo* de phototoxicité, avec l'iptacopan à des doses comprises entre 100 et 1 000 mg/kg (équivalent à 38 fois la C_{max} totale humaine à la DMRH), certaines souris ont montré un profil non dose-dépendant d'érythème minime transitoire, des croûtes, une sécheresse et une légère augmentation du poids moyen de l'oreille suite à l'irradiation.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Enveloppe de la gélule

Gélatine

Oxyde de fer rouge (E172)

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

Encre d'imprimerie

Oxyde de fer noir (E172)

Solution concentrée d'ammoniaque (E527)

Hydroxyde de potassium (E525)

Propylène glycol (E1520)

Gomme laque (E904)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

FABHALTA est fourni dans des plaquettes en PVC/PE/PVDC recouvertes d'un opercule en aluminium.

Boîtes contenant 28 ou 56 gélules.

Emballage multiple contenant 168 (3 boîtes de 56) gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1802/001-003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

17 mai 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

18.09.2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.