

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

FABHALTA® 200 mg Hartkapseln

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Kapsel enthält Iptacopanhydrochlorid-Monohydrat entsprechend 200 mg Iptacopan.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel (Kapsel)

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

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

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

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten

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

##### Nierenfunktionsstörung

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

##### Leberfunktionsstörung

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

##### Kinder und Jugendliche

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

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Schwerwiegende Infektionen durch bekapselte Bakterien

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

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

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

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

##### Labordiagnostische Überwachung von PNH

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

##### Überwachung auf PNH-Manifestationen nach Absetzen der Behandlung

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

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

##### Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan mit starken Induktoren von CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP und OATP1B1/3 wurde nicht klinisch untersucht. Daher wird die gleichzeitige Anwendung wegen der Möglichkeit einer verringerten Wirksamkeit von Iptacopan nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Falls

kein alternatives Begleit Arzneimittel gefunden werden kann, sollten die Patienten auf mögliche Anzeichen und Symptome einer Hämolyse überwacht werden.

#### Schulungsmaterialien

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

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Iptacopan

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

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

#### Auswirkungen von Iptacopan auf andere Arzneimittel

##### CYP3A4-Substrate

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

##### CYP2C8-Substrate

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

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

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

Eine PNH in der Schwangerschaft ist sowohl mit negativen Auswirkungen für die Mutter, einschließlich einer Verschlimmerung von Zytopenien, thrombotischer Ereignisse, Infektionen, Blutungen, Fehlgeburten

und erhöhter mütterlicher Sterblichkeit, als auch für den Fetus, einschließlich Tod des Fetus und Frühgeburt, assoziiert.

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

### Stillzeit

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

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

### Fertilität

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

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

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

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 zeigt die Nebenwirkungen, die in den klinischen Studien mit Iptacopan bei Patienten mit PNH beobachtet wurden. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeit entsprechend der folgenden Konvention aufgelistet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) oder sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 1 Nebenwirkungen**

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Infektion der oberen Atemwege <sup>1</sup>	Sehr häufig
Harnwegsinfektion <sup>2</sup>	Häufig
Bronchitis <sup>3</sup>	Häufig
Bakterielle Pneumonie	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Verminderte Thrombozytenzahl	Häufig
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Kopfschmerzen <sup>4</sup>	Sehr häufig
Schwindel	Häufig
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Diarrhö	Sehr häufig
Bauchschmerzen <sup>5</sup>	Häufig
Übelkeit	Häufig
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	
Urtikaria	Gelegentlich
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Arthralgie	Häufig
<sup>1</sup> Infektion der oberen Atemwege umfasst die bevorzugten Begriffe Influenza, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis und Infektion der oberen Atemwege. <sup>2</sup> Harnwegsinfektion umfasst die bevorzugten Begriffe Harnwegsinfektion und Zystitis escherichia. <sup>3</sup> Bronchitis umfasst die bevorzugten Begriffe Bronchitis, Bronchitis haemophilus und bakterielle Bronchitis. <sup>4</sup> Kopfschmerzen umfasst die bevorzugten Begriffe Kopfschmerz und Kopfbeschwerden. <sup>5</sup> Bauchschmerzen umfasst die bevorzugten Begriffe Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch, abdominaler Druckschmerz und abdominale Beschwerden.	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Verminderte Thrombozytenzahl

Über eine Verminderung der Thrombozytenzahl wurde bei 12/164 PNH-Patienten (7 %) berichtet. Davon verzeichneten 5 Patienten leichte, 5 Patienten mittelschwere und 2 Patienten schwere Ereignisse. Patienten mit schweren Ereignissen hatten gleichzeitig Thrombozyten-Antikörper oder eine idiopathische Knochenmarkaplasie mit vorbestehender Thrombozytopenie. Die Ereignisse begannen bei 7/12 Patienten innerhalb der ersten 2 Monate der Behandlung mit Iptacopan und bei 5/12 Patienten nach einer längeren Exposition (111 bis 951 Tage). Zum Cut-off-Datum hatten sich 7 Patienten (58 %) erholt oder die Ereignisse waren am Abklingen, und die Behandlung mit Iptacopan wurde bei allen Patienten durchgehend fortgesetzt.

Infektionen

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

### Anstieg der Cholesterinwerte im Blut und des Blutdrucks

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

### Abnahme der Herzfrequenz

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

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

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

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

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

## Pharmakodynamische Wirkungen

Die Hemmung des alternativen Komplementwegs, gemessen durch einen *ex vivo*-Assay für den alternativen Komplementweg, die Bb-Spiegel (Fragment b von Faktor B) und die C5b-9-Plasmaspiegel, setzte bei gesunden Freiwilligen  $\leq 2$  Stunden nach einer Iptacopan-Einzeldosis ein.

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

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

## Kardiale Elektrophysiologie

In einer klinischen QTc-Studie mit gesunden Freiwilligen hatten suprathérapeutische Einzeldosen von bis zu 1200 mg Iptacopan (entsprach mehr als der 4-fachen Exposition einer Dosis von 200 mg zweimal täglich) keine Auswirkung auf die kardiale Repolarisation oder das QT-Intervall.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

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

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

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

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

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

Iptacopan hat sich gegenüber C5-Inhibitoren als überlegen erwiesen, sowohl hinsichtlich der beiden primären Endpunkte als auch hinsichtlich mehrerer sekundärer Endpunkte wie Transfusionsvermeidung, Veränderung der Hämoglobinspiegel gegenüber Baseline, der Scores im Fragebogen Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue, der absoluten Retikulozytenzahlen (ARCs) und der annualisierten Rate von klinischen Durchbruchhämolysen (siehe Tabelle 2).

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

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

Endpunkte	Iptacopan (N = 62)	C5-Inhibitoren (N = 35)	Unterschied (95 %-KI) p-Wert
<b>Primäre Endpunkte</b>			
Anzahl von Patienten mit Hämoglobinverbesserung (anhaltender Anstieg der Hämoglobinspiegel um ≥ 2 g/dl gegenüber Baseline <sup>a</sup> ohne Transfusionen) Ansprechrate <sup>c</sup> (%)	51/60 <sup>b</sup>  82,3	0/35 <sup>b</sup>  2,0	80,2 (71,2; 87,6) < 0,0001
Anzahl von Patienten mit anhaltendem Hämoglobinspiegel von ≥ 12 g/dl <sup>a</sup> ohne Transfusionen Ansprechrate <sup>c</sup> (%)	42/60 <sup>b</sup>  68,8	0/35 <sup>b</sup>  1,8	67,0 (56,4; 76,9) < 0,0001
<b>Sekundäre Endpunkte</b>			
Anzahl von Patienten ohne Transfusion <sup>d,e</sup> Transfusionsvermeidungsrate <sup>c</sup> (%)	59/62 <sup>b</sup> 94,8	14/35 <sup>b</sup> 25,9	68,9 (51,4; 83,9) < 0,0001
Veränderung der Hämoglobinspiegel gegenüber Baseline (g/dl) (adjustierter Mittelwert <sup>f</sup> )	3,60	-0,06	3,66 (3,20; 4,12) < 0,0001
Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores gegenüber Baseline (adjustierter Mittelwert <sup>g</sup> )	8,59	0,31	8,29 (5,28; 11,29) < 0,0001
Klinische Durchbruchhämolyse <sup>h,i</sup> , % (n/N) Adjustierte Rate von klinischen Durchbruchhämolyse	3,2 (2/62) 0,07	17,1 (6/35) 0,67	RR = 0,10 (0,02; 0,61) 0,01
Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl gegenüber Baseline (10 <sup>9</sup> /l) (adjustierter Mittelwert <sup>g</sup> )	-115,8	0,3	-116,2 (-132,0; -100,3) < 0,0001
LDH-Verhältnis zu Baseline (adjustierter geometrischer Mittelwert <sup>g</sup> )	0,96	0,98	Verhältnis = 0,99 (0,89; 1,10) 0,84
MAVEs <sup>h</sup> % (n/N) Annualisierte Rate von MAVEs <sup>h</sup>	1,6 (1/62) 0,03	0  0	0,03 (-0,03; 0,10) 0,32

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

<sup>a,d,h</sup> Beurteilt zwischen Tag 126 und 168<sup>(a)</sup>, 14 und 168<sup>(d)</sup>, 1 und 168<sup>(h)</sup>.

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

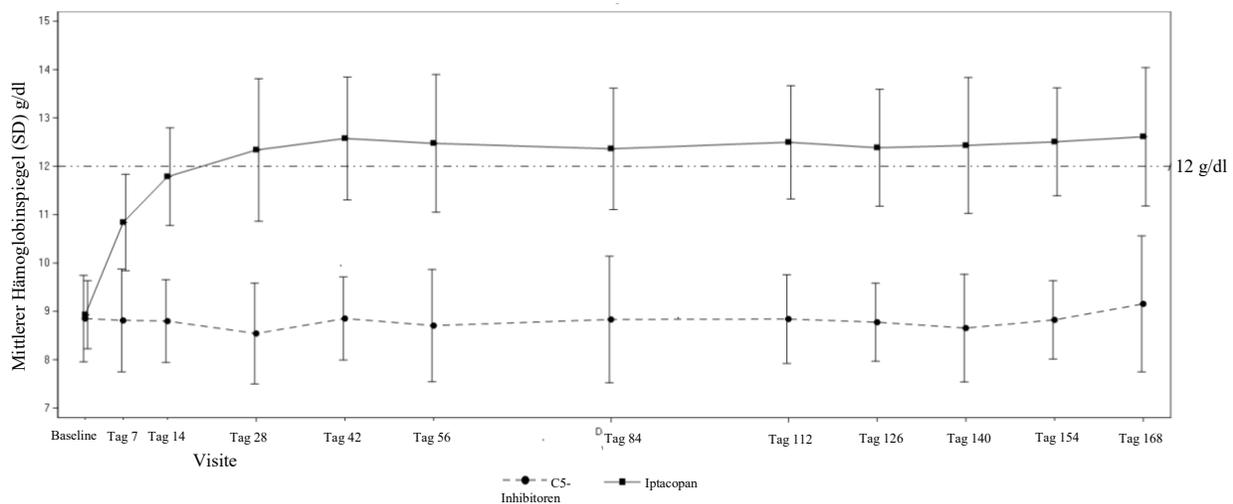
<sup>c</sup> Ansprechrates entspricht dem Modell nachgeschätzten Anteil.

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

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

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

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



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

#### APPOINT-PNH: Studie mit Komplementinhibitor-naiven Patienten

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

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

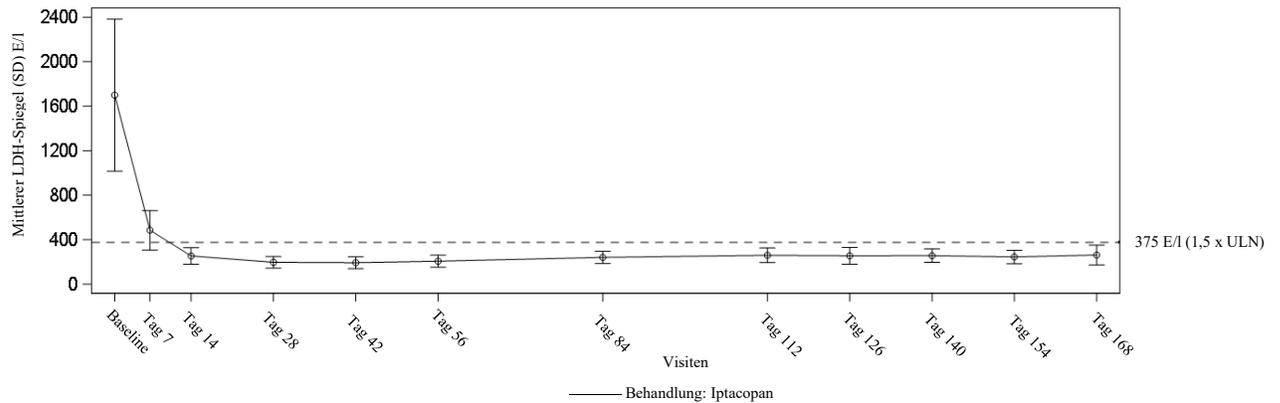
Die Wirksamkeit basierte auf dem primären Endpunkt, mit dem die Wirkung der Behandlung mit Iptacopan auf den Anteil der Patienten beurteilt wurde, die eine Hämoglobinverbesserung erreichten (anhaltender Anstieg der Hämoglobinspiegel um  $\geq 2$  g/dl gegenüber Baseline ohne Notwendigkeit einer Erythrozytentransfusion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

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

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

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

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



### Kinder und Jugendliche

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Bei oraler Verabreichung werden etwa 2 Stunden nach Gabe Iptacopan-Spitzenkonzentrationen im Plasma erreicht. Bei Anwendung des empfohlenen Dosierungsschemas von 200 mg zweimal täglich stellt sich innerhalb von ungefähr 5 Tagen der Steady-State ein, wobei die Akkumulation gering ist (1,4-fach). Bei gesunden Freiwilligen lag die Steady-State  $C_{max,ss}$  (geometrisches Mittel (%CV)) bei 4020 ng/ml (23,8 %) und die  $AUC_{tau,ss}$  bei 25400 ng\*hr/ml (15,2 %). Die Pharmakokinetik von Iptacopan ist durch eine geringe bis mäßige inter- und intraindividuelle Variabilität gekennzeichnet.

Die Ergebnisse einer Studie mit gesunden Freiwilligen zu den Auswirkungen von Nahrung zeigen, dass eine fett- und kalorienreiche Mahlzeit keinen Einfluss auf die  $C_{max}$  und Area under the curve (AUC) von Iptacopan hatte. Iptacopan kann daher mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

### Verteilung

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

### Biotransformation

Metabolisierung ist ein Haupt-Eliminationsweg von Iptacopan, wobei rund 50 % der Dosis oxidativ metabolisiert werden. Die Metabolisierung von Iptacopan umfasst N-Dealkylierung, O-Deethylierung, Oxidation und Dehydrogenierung, hauptsächlich durch CYP2C8, mit einem geringen Beitrag von CYP2D6. Die direkte Glukuronidierung (durch UGT1A1, UGT1A3 und UGT1A8) spielt eine

untergeordnete Rolle. Im Plasma war Iptacopan die Hauptkomponente, auf die 83 % der  $AUC_{0-48\text{ h}}$  entfielen. Die einzigen im Plasma nachgewiesenen Metaboliten waren zwei Acyl-Glukuronide, die 8 % bzw. 5 % der  $AUC_{0-48\text{ h}}$  ausmachten und damit von geringer Bedeutung sind. Die Metaboliten von Iptacopan werden nicht als pharmakologisch aktiv erachtet.

### Elimination

In einer Studie an gesunden Freiwilligen wurde nach einer oralen Einzeldosis von 100 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-Iptacopan eine mittlere Gesamtausscheidung der Radioaktivität (Iptacopan und Metaboliten) von 71,5 % in den Fäzes und 24,8 % im Urin gemessen. Im Einzelnen wurden 17,9 % der Dosis als unverändertes Iptacopan im Urin sowie 16,8 % in den Fäzes ausgeschieden. Die scheinbare Clearance (CL/F) beträgt nach Gabe von 200 mg Iptacopan zweimal täglich im Steady-State 7960 ml/min. Die Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von Iptacopan beträgt nach Gabe von 200 mg Iptacopan zweimal täglich im Steady-State ungefähr 25 Stunden.

### Linearität/Nicht-Linearität

Bei Dosen zwischen 25 und 100 mg zweimal täglich war die Pharmakokinetik von Iptacopan insgesamt weniger als dosisproportional. Orale Dosen von 100 mg und 200 mg waren jedoch ungefähr dosisproportional. Die Nicht-Linearität wurde primär auf die sättigbare Bindung von Iptacopan an seine Zielstruktur FB im Plasma zurückgeführt.

### Wechselwirkungen

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

#### *Iptacopan als Substrat*

##### *CYP2C8-Inhibitoren*

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

##### *OATP1B1/OATP1B3-Inhibitoren*

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

#### *Iptacopan als Inhibitor*

##### *P-gp-Substrate*

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

##### *OATP-Substrate*

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

### Besondere Patientengruppen

Anhand der Daten von 234 Patienten wurde eine populationsbasierte pharmakokinetische (PK) Analyse durchgeführt. Alter (18 bis 84 Jahre), Körpergewicht, eGFR, ethnische Zugehörigkeit und Geschlecht

besaßen keinen signifikanten Einfluss auf die PK von Iptacopan. Studien, an denen Asiaten teilnahmen, zeigten, dass die PK von Iptacopan ähnlich wie bei Kaukasiern (Weißen) war.

#### Nierenfunktionsstörung

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

#### Leberfunktionsstörung

In einer Studie an Probanden mit leichter (Child-Pugh-Klasse A, n = 8), mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B, n = 8) oder schwerer (Child-Pugh-Klasse C, n = 6) Leberfunktionsstörung wurde ein geringfügiger Effekt auf die systemische Gesamtexposition gegenüber Iptacopan beobachtet, verglichen mit Probanden mit normaler Leberfunktion. Die  $C_{max}$  von ungebundenem Iptacopan stieg um das 1,4-, 1,7- bzw. 2,1-fache und die  $AUC_{inf}$  von ungebundenem Iptacopan stieg um das 1,5-, 1,6- bzw. 3,7-fache in Probanden mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

#### Reproduktionstoxizität

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

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

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

In der Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten, in der Iptacopan bei weiblichen Tieren während der Trächtigkeit, der Geburt und der Laktation (vom 6. Trächtigkeitstag bis zum 21. Laktationstag) oral appliziert wurde, traten bis zur höchsten getesteten Dosis von 1 000 mg/kg/Tag

(entspricht etwa dem 5-fachen der MRHD auf Basis der AUC) keine nachteiligen Effekte auf die trächtigen Muttertiere oder die Jungtiere auf.

#### Toxizität bei wiederholter Gabe

In der Studie zur chronischen Toxizität wurde ein männlicher Hund in der höchsten Dosisstufe (nahe dem 20-fachen der klinischen Exposition) 103 Tage nach Beendigung der Verabreichung von Iptacopan aufgrund einer irreversiblen, nicht regenerierbaren schweren Anämie in Verbindung mit einer Knochenmarkfibrose eingeschläfert. Während der Behandlungsphase wurden hämatologische Befunde beobachtet, die auf eine Entzündung und Dyserythropoese hinwiesen. Es wurde kein Mechanismus für die beobachteten Befunde erkannt, und ein Zusammenhang mit der Behandlung kann nicht ausgeschlossen werden.

#### Mutagenität und Kanzerogenität

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

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

#### Phototoxizität

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kapselhülle

Gelatine  
Eisen(III)-oxid (E172)  
Titandioxid (E171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

#### Drucktinte

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

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

Packungen mit 28 oder 56 Hartkapseln.

Bündelpackungen mit 168 (3 Packungen mit 56) Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/24/1802/001-003

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

17.05.2024

## **10. STAND DER INFORMATION**

06/2024

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

## VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten