

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

FABHALTA 200 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje iptakopanijev klorid monohidrat v količini, ki ustreza 200 mg iptakopana.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Bledo rumena neprozorna trda kapsula velikosti 0 (21,2 do 22,2 mm) z oznako "LNP200" na telesu in oznako "NVR" na kapici kapsule, ki vsebuje prašek bele ali skoraj bele do blede vijoličasto-rožnate barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Paroksizmalna nočna hemoglobinurija

Zdravilo FABHALTA je indicirano kot monoterapija pri zdravljenju paroksizmalne nočne hemoglobinurije (PNH) pri odraslih bolnikih s hemolitično anemijo.

C3 glomerulopatija

Zdravilo FABHALTA je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s C3 glomerulopatijo (C3G - complement 3 glomerulopathy) v kombinaciji z zaviralcem renin-angiotenzinskega sistema (RAS) ali pri bolnikih, ki ne prenašajo zaviralcev RAS ali je zanje zdravljenje z zaviralcem RAS kontraindicirano (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 200 mg peroralno dvakrat na dan.

Zdravstveni delavci morajo bolnikom pojasniti pomen upoštevanja razporeda odmerjanja. Pri bolnikih s PNH je dosledno upoštevanje navodil pomembno za zmanjševanje tveganja za hemolizo (glejte poglavje 4.4).

Če bolnik izpusti enega ali več odmerkov, mu je treba svetovati, naj čimprej vzame en odmerek (tudi če je to tik pred naslednjim odmerkom po razporedu) in nato nadaljuje z odmerjanjem po običajnem razporedu. Bolnike s PNH, ki izpustijo več odmerkov zapored, je treba spremljati glede morebitnih znakov in simptomov hemolize.

Paroksizmalna nočna hemoglobinurija je bolezen, pri kateri je potrebno kronično zdravljenje. Jemanja tega zdravila ni priporočljivo prekinjati, razen če je to klinično indicirano (glejte poglavje 4.4).

Bolniki s PNH, ki prehajajo z zaviralca C5 (ekulizumab, ravulizumab) ali drugih zdravil za zdravljenje PNH na iptakopan

Za zmanjševanje možnega tveganja za hemolizo zaradi nenadne prekinitve zdravljenja:

- pri bolnikih, ki prehajajo z ekulizumaba, je treba zdravljenje z iptakopanom uvesti najkasneje 1 teden po zadnjem odmerku ekulizumaba,
- pri bolnikih, ki prehajajo z ravulizumaba, je treba zdravljenje z iptakopanom uvesti najkasneje 6 tednov po zadnjem odmerku ravulizumaba.

Prehajanja z drugih zaviralcev komplemента razen ekulizumaba in ravulizumaba niso preučili.

Bolniki s C3G po presaditvi ledvice (ponovitev C3G)

Diagnoza ponovitve C3G mora temeljiti na histološki sliki glomerulnih depozitov C3 v presajeni ledvici. Odlaganje depozitov C3 je mogoče ugotoviti pri rutinski biopsiji po presaditvi ledvice ali pa pri biopsiji, ki jo je treba izvesti v primeru kliničnih znakov, ki lahko pomenijo, da gre za ponovitev C3G. Tako kot v študiji X2202 (glejte poglavje 5.1) je zdravljenje z iptakopanom mogoče začeti pred nastopom kliničnih znakov, kot sta zmanjšanje ocenjene hitrosti glomerulne filtracije (eGFR - estimated glomerular filtration rate) ali povečanje razmerja med beljakovinami in kreatininom v urinu (UPCR - Urine Protein-to-Creatinine Ratio). Iz kliničnih študij je na voljo le malo izkušenj z uporabo iptakopana pri bolnikih, ki se jim C3G ponovi po presaditvi (glejte poglavje 5.1).

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Pri bolnikih, starih 65 let ali več, prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago (eGFR med 60 in < 90 ml/min) ali zmerno okvaro ledvic (eGFR med 30 in < 60 ml/min) prilagajanje odmerka ni potrebno. Zaenkrat ni na voljo podatkov za bolnike s hudo okvaro ledvic ali na dializnem zdravljenju, zato zanje ni mogoče podati priporočil za odmerjanje (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (stopnja C po klasifikaciji Child-Pugh) uporaba iptakopana ni priporočljiva. Pri bolnikih z blago (stopnja A po klasifikaciji Child-Pugh) ali zmerno okvaro jeter (stopnja B po klasifikaciji Child-Pugh) prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost iptakopana pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Zdravilo je mogoče jemati skupaj s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- bolniki, ki trenutno niso zaščiteni s cepivom proti okužbam z bakterijami *Neisseria meningitidis* in *Streptococcus pneumoniae*, razen če tveganje zaradi odloženega zdravljenja pretehta tveganje za okužbo z navedenimi inkapsuliranimi bakterijami (glejte poglavje 4.4),

- bolniki, ki imajo ob začetku zdravljenja neozdravljeno okužbo s katero od inkapsuliranih bakterij, med katerimi so *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ali *Haemophilus influenzae* tipa B.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Resne okužbe z inkapsuliranimi bakterijami

Uporaba zaviralcev komplementa, kot je iptakopan, lahko pri posameznikih poveča dovzetnost za resne, življenje ogrožajoče ali smrtne okužbe z inkapsuliranimi bakterijami. Da bi zmanjšali tveganje za okužbo, je treba vse bolnike cepiti proti okužbi z inkapsuliranimi bakterijami, med katerimi sta *Neisseria meningitidis* in *Streptococcus pneumoniae*. Če je na voljo ustrezno cepivo, je bolnike priporočljivo cepiti proti okužbi z bakterijo *Haemophilus influenzae* tipa B. Zdravstveni delavci naj upoštevajo priporočila lokalnih smernic za cepljenje.

Bolnik mora biti cepljen najmanj 2 tedna pred prejemom prvega odmerka iptakopana. Če je treba zdravljenje uvesti pred cepljenjem, je treba bolnika cepiti čimprej in mu za obdobje 2 tednov po prejemu cepiva nuditi antibiotično zaščito.

Če je potrebno, naj bolnik prejme pozitivno cepljenje v skladu s priporočili lokalnih smernic za cepljenje.

Cepljenje zmanjša možnost za resno okužbo, vendar je ne more povsem preprečiti. Če je ne prepoznamo in zdravimo dovolj zgodaj, se resna okužba lahko hitro razvije v življenje ogrožajočo ali smrtno. Bolnike je treba seznaniti z zgodnjimi znaki in simptomi resne okužbe in jih ustrezno spremljati. Ob sumu na okužbo jih je treba takoj pregledati in zdraviti. O uporabi iptakopana v času zdravljenja resne okužbe je mogoče razmisliti šele po oceni tveganj in koristi (glejte poglavje 4.8).

Laboratorijsko spremljanje PNH

Bolnike, ki imajo PNH in prejemajo iptakopan, je treba redno spremljati glede znakov in simptomov hemolize, vključno z merjenjem vrednosti laktat dehidrogenaze (LDH).

Spremljanje klinične slike PNH po prekinitvi zdravljenja

Če mora bolnik s PNH zdravljenje prekiniti, ga je treba najmanj 2 tedna po prejemu zadnjega odmerka skrbno spremljati glede znakov in simptomov hemolize. Njeni znaki in simptomi so med drugim lahko zvišana vrednost LDH ob sočasnem nenadnem znižanju vrednosti hemoglobina ali zmanjšanju velikosti klona PNH, utrujenost, hemoglobinurija, bolečina v trebuhu, dispneja, disfagija, erektilna disfunkcija ali pomembni neželeni žilni dogodki (MAVE - major adverse vascular events), kar vključuje vensko ali arterijsko trombozo. Če je prekinitev zdravljenja nujna, je treba razmisliti o uvedbi drugega zdravila.

Če po prekinitvi uporabe iptakopana pride do hemolize, je treba razmisliti o ponovni uvedbi zdravljenja.

Sočasno odmerjanje z drugimi zdravili

Sočasne uporabe iptakopana z močnimi induktorji CYP2C8, UGT1A1, P-glikoproteina, BCRP in OATP1B1/3 niso klinično proučevali, zato zaradi možnosti zmanjšanja učinkovitosti iptakopana sočasna uporaba z njimi ni priporočena (glejte poglavje 4.5). Če ni mogoče izbrati drugega sočasnega zdravila, je treba bolnike s PNH spremljati glede morebitnih znakov in simptomov hemolize.

Zdravljenje bolnikov s C3G

Pri bolnikih s C3G, ki prejemajo imunosupresivna zdravila, se lahko zgodi, da iptakopan doseže le skromno zmanjšanje proteinurije, kar je verjetno povezano s tem, da je C3G pri teh bolnikih bolj neodzivna na zdravljenje.

Pri bolnikih, ki imajo C3G v nativnih ledvicah in proteinurijo manj kot 1 g/g ob izhodišču, z uporabo iptakopana ni izkušenj.

Izobraževalno gradivo

Vsi zdravniki, ki nameravajo predpisovati zdravilo FABHALTA, morajo poskrbeti, da bodo prejeli izobraževalno gradivo za zdravnike in se z njim seznanili. Zdravniki morajo bolniku razložiti koristi in tveganja zdravljenja z zdravilom FABHALTA, se z njim pogovoriti in mu izročiti paket z informacijami za bolnika. Bolniku morajo naročiti, naj takoj poišče zdravniško pomoč, če po prekinitvi zdravljenja opazi znake ali simptome resne okužbe ali resne hemolize (slednje velja za bolnike s PNH).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vplivi drugih zdravil na iptakopan

Močni induktorji CYP2C8, UGT1A1, P-glikoproteina, BCRP in OATP1B1/3

Čeprav sočasnega odmerjanja iptakopana z močnimi induktorji CYP2C8, UGT1A1, P-glikoproteina, BCRP in OATP1B1/3, kot je rifampicin, klinično niso proučevali, sočasna uporaba z iptakopanom zaradi možnosti zmanjšanja učinkovitosti iptakopana ni priporočena (glejte poglavje 4.4).

Vplivi iptakopana na druga zdravila

Substrati CYP3A4

Podatki raziskav *in vitro* kažejo, da ima iptakopan potencial za indukcijo CYP3A4 in lahko zmanjša izpostavljenost občutljivim substratom CYP3A4. Sočasne uporabe iptakopana z občutljivimi substrati CYP3A4 klinično niso proučevali. Če je potrebno sočasno odmerjanje iptakopana z občutljivimi substrati CYP3A4, je potrebna previdnost, zlasti če gre za substrate z ozkim terapevtskim oknom (kot so karbamazepin, ciklosporin, ergotamin, fentanil, pimoizid, kinidin, sirolimus, takrolimus).

Substrati CYP2C8

Podatki raziskav *in vitro* kažejo, da ima iptakopan potencial za časovno odvisno zaviranje CYP2C8 in lahko poveča izpostavljenost občutljivim substratom CYP2C8, kot so repaglinid, dasabuvir ali paklitaksel. Sočasne uporabe iptakopana z občutljivimi substrati CYP2C8 klinično niso proučevali. Če je potrebno sočasno odmerjanje iptakopana z občutljivimi substrati CYP2C8, je potrebna previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi iptakopana pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje pri 2-kratni do 8-kratni izpostavljenosti, ki je pri ljudeh dosežena pri odmerjanju največjega priporočenega odmerka za človeka (MRHD - maximum recommended human dose) (glejte poglavje 5.3).

PNH v nosečnosti je povezana z neželenimi izidi za mater, vključno s poslabšanjem citopenij, trombotičnimi dogodki, okužbami, krvavitvami, spontanimi splavi in večjo umrljivostjo mater, ter z neželenimi izidi za plod, kar vključuje smrt ploda in prezgodnji porod.

C3G v nosečnosti je lahko povezana z neželenimi izidi za mater, zlasti s preeklampsijo in spontanim splavom, ter z neželenimi izidi za plod, kar vključuje nedonošenost in nizko porodno težo.

O uporabi iptakopana pri nosečnicah ali ženskah, ki nameravajo zanositi, se lahko, v primeru, da je to potrebno, razmisli šele po predhodni skrbni oceni tveganj in koristi.

Dojenje

Ni znano, ali se iptakopan izloča v materino mleko. O učinkih iptakopana na dojenega novorojenca/otroka oziroma o vplivu na nastajanje mleka ni podatkov.

Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom FABHALTA, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o vplivu iptakopana na plodnost pri človeku ni na voljo. Razpoložljivi podatki iz predkliničnih študij ne kažejo, da bi zdravljenje z iptakopanom vplivalo na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo FABHALTA nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri odraslih bolnikih s PNH, so bili okužba zgornjih dihal (18,9 %), glavobol (18,3 %) in diareja (11,0 %). Resen neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali, je bila okužba sečil (1,2 %).

Neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali pri odraslih bolnikih s C3G, je bila okužba zgornjih dihal (12,9 %). Resni neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali, je bila pnevmokokna okužba (1 %).

Pregled neželenih učinkov

V preglednici 1 so navedeni neželeni učinki, ki so jih opažali v kliničnih študijah z iptakopanom pri bolnikih s PNH in C3G. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA in po pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) ali zelo redki ($< 1/10\,000$).

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki

Organski sistem Neželeni učinek	Kategorija pogostnosti	
	PNH	C3G
Infekcijske in parazitske bolezni		
okužba zgornjih dihal ¹	zelo pogosti	zelo pogosti
okužba sečil ²	pogosti	
bronhitis ³	pogosti	
pnevmokokna okužba ⁴		pogosti
bakterijska pljučnica	občasni	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
znižano število trombocitov	pogosti	
Bolezni živčevja		
glavobol ⁵	zelo pogosti	
omotičnost	pogosti	
Bolezni prebavil		
diareja	zelo pogosti	
bolečine v trebuhu ⁶	pogosti	
navzea	pogosti	
Bolezni kože in podkožja		
urtikarija	občasni	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
artralgijska	pogosti	
¹ Okužba zgornjih dihal vključuje naslednje prednostne izraze: influenza, nazofaringitis, faringitis, rinitis, sinuzitis, okužba zgornjih dihal in virusna okužba zgornjih dihal. ² Okužba sečil vključuje naslednja prednostna izraza: okužba sečil in cistitis zaradi okužbe z bakterijo <i>Escherichia coli</i> . ³ Bronhitis vključuje naslednje prednostne izraze: bronhitis, bronhitis zaradi okužbe s hemofilusom in bakterijski bronhitis. ⁴ Pnevmonokokna okužba vključuje naslednja prednostna izraza: pnevmokokna pljučnica in pnevmokokna sepsa. ⁵ Glavobol vključuje naslednja prednostna izraza: glavobol in neprijeten občutek v glavi. ⁶ Bolečine v trebuhu vključujejo naslednje prednostne izraze: bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, občutljivost trebuha in neprijeten občutek v trebuhu.		

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

V kliničnih študijah PNH so pri 1 bolniku s PNH od 164 (0,6 %) med zdravljenjem z iptakopanom poročali o resni bakterijski pljučnici. Bolnik je bil cepljen proti okužbam z bakterijami *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* in *Haemophilus influenzae* tipa B in je po zdravljenju z antibiotiki okrevljal v času, ko je nadaljeval zdravljenje z iptakopanom.

V zaključenih kliničnih študijah C3G so pri 1 bolniku s C3G med zdravljenjem z iptakopanom poročali o resni pnevmokokni okužbi s pljučnico in sepsa. Bolnik je bil cepljen proti okužbam z bakterijami *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* in *Haemophilus influenzae* tipa B in je po zdravljenju z antibiotiki okrevljal. Zdravljenje z iptakopanom so za ta čas prekinili in ga bolniku ponovno uvedli po okrevanju.

Znižano število trombocitov pri bolnikih s PNH

O znižanju števila trombocitov so poročali pri 12/164 (7 %) bolnikov s PNH. Med temi je imelo 5 bolnikov blago izražene dogodke, 5 jih je imelo zmerno izražene dogodke, 2 bolnika pa sta imela močno izražene dogodke. Bolniki z močno izraženimi dogodki so imeli sočasno prisotna protitelesa proti trombocitom ali idiopatsko aplazijo kostnega mozga z že prej prisotno trombocitopenijo. V prvih 2 mesecih zdravljenja z iptakopanom so dogodki nastopili pri 7/12 bolnikov, po dolgotrajnejši izpostavljenosti (od 111 do 951 dni) pa pri 5/12 bolnikov. Na presečni datum so pri 7 bolnikih (58 %)

navedene težave povsem izzvenele ali so bile v fazi izzvenevanja, zdravljenje z iptakopanom pa so pri vseh bolnikih nadaljevali ves čas.

Zvišanje vrednosti holesterola v krvi in krvnega tlaka pri bolnikih s PNH

Pri bolnikih, ki so prejeli iptakopan 200 mg dvakrat na dan v kliničnih študijah za zdravljenje PNH, so opazili povprečno zvišanje vrednosti celokupnega holesterola in holesterola LDL od izhodiščnih za približno 0,7 mmol/l po 6 mesecih. Povprečne vrednosti so ostale v okviru normalnih vrednosti.

Opazili so zvišanje krvnega tlaka, zlasti diastoličnega krvnega tlaka, s povprečjem zvišanja za 4,7 mmHg po 6 mesecih. Povprečna vrednost diastoličnega krvnega tlaka ni presegla 80 mmHg. Pri bolnikih s PNH so bila zvišanja celokupnega holesterola, holesterola LDL in diastoličnega krvnega tlaka v korelaciji z zvišanjem vrednosti hemoglobina (z izboljšanjem anemije) (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih, ki so prejeli iptakopan 200 mg dvakrat na dan v klinični študiji za zdravljenje C3G, niso opazili klinično pomembnih razlik v vrednostih celokupnega holesterola, holesterola LDL in krvnega tlaka v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo.

Znižanje srčne frekvence pri bolnikih s PNH

Pri bolnikih, ki so v kliničnih študijah PNH prejeli iptakopan 200 mg dvakrat na dan, so po 6 mesecih opazili povprečno znižanje srčne frekvence za približno 5 utripov v minuti (s povprečno srčno frekvenco 68 utripov v minuti).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V času zdravljenja v kliničnih študijah je nekaj bolnikov prejelo do 800 mg iptakopana na dan. Bolniki so ta odmerek dobro prenašali. Pri zdravih prostovoljcih je bil najvišji odmerek, prejet kot enkratni odmerek, 1200 mg in tega so preiskovanci dobro prenašali.

V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba uvesti splošne podporne ukrepe in simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci komplementa, oznaka ATC: L04AJ08

Mehanizem delovanja

Iptakopan je proksimalni zaviralec aktivacije komplementa, ki usmerjeno deluje na faktor B (FB) in s tem selektivno zavira alternativno pot. Pri PNH zaviranje faktorja B v alternativni poti aktivacije komplementa preprečuje aktivacijo konvertaze C3 in nadaljnjo tvorbo konvertaze C5, s čimer nadzoruje tako s C3 posredovano ekstravaskularno hemolizo (EVH) kot s terminalnim komplementom posredovano intravaskularno hemolizo (IVH).

Pri C3G zaradi prekomerne aktivacije alternativne poti komplementa prihaja do odlaganja komponente C3 v glomerulih, kar sproži vnetje, okvaro glomerulov in fibrozo ledvic. Iptakopan selektivno zavira prekomerno aktivacijo alternativne poti komplementa, ker zavira aktivnost z alternativno potjo povezane konvertaze C3, kar zmanjša razcep C3 in odlaganje C3 v ledvicah.

Farmakodinamični učinki

Pri zdravih prostovoljcih je zaviralni učinek nastopil ≤ 2 uri po prejemu enkratnega odmerka iptakopana, pri čemer so zaviralni učinek alternativne poti aktivacije komplementa izmerili s testom alternativne poti *ex vivo* z meritvijo ravni Bb (fragmenta b faktorja B) in ravni C5b-9 v plazmi.

Učinek iptakopana je bil primerljiv pri bolnikih s PNH, ki so predhodno prejeli zaviralce C5, in pri bolnikih brez predhodnega zdravljenja.

Pri bolnikih s PNH brez predhodnega zdravljenja je iptakopan 200 mg dvakrat na dan po 12 tednih znižal vrednosti LDH za > 60 % od izhodiščne vrednosti in ta učinek ohranjal ves čas do zaključka študije.

Pri bolnikih s C3G se je do 14. dne zdravljenja z iptakopanom povprečna vrednost C3 v serumu zvišala za 249 % v primerjavi z izhodiščno, kar kaže na zaviranje patološkega procesa razcepa C3. Vrednost v plazmi topnega C5b-9 se je znižala za 71,8 % od izhodiščne, v urinu topnega C5b-9 pa za 92,1 % od izhodiščne pri prvi meritvi na 30. dan zdravljenja z iptakopanom 200 mg dvakrat na dan. Ta učinek se je ohranjal skozi celotno 12-mesečno obdobje opazovanja. Po 6 mesecih so opažali tudi zmanjšanje odlaganja C3 v glomerulih glede na spremembo ocene depozitov C3.

Elektrofiziologija srca

V klinični študiji intervala QTc pri zdravih prostovoljcih enkratni supratrapevtski odmerki iptakopana do 1200 mg (pri katerih je bila izpostavljenost učinkovini več kot 4-krat tolikšna kot pri odmerjanju 200 mg dvakrat na dan) niso vplivali na repolarizacijo srca ali interval QT.

Klinična učinkovitost in varnost

Paroksizmalna nočna hemoglobinurija

Učinkovitost in varnost iptakopana pri odraslih bolnikih s PNH so ocenjevali v dveh multicentričnih odprtih 24-tedenskih študijah faze III: v kontrolirani študiji z aktivnim primerjalnim zdravilom (APPLY-PNH) in v študiji z eno samo skupino (APPOINT-PNH).

Študija APPLY-PNH: bolniki s PNH in predhodnim zdravljenjem z zaviralcem C5

V študijo APPLY-PNH so vključili odrasle bolnike s PNH (velikost eritrocitnega klona ≥ 10 %) z rezidualno anemijo (vrednost hemoglobina < 10 g/dl) kljub predhodnemu zdravljenju z zaviralcem C5

(bodisi z ekulizumabom ali ravulizumabom) s stabilnim režimom zdravljenja najmanj 6 mesecev pred randomizacijo.

Bolnike (N = 97) so randomizirali v razmerju 8:5 na prejemanje bodisi iptakopana 200 mg peroralno dvakrat na dan (N = 62) ali na nadaljevanje zdravljenja z zaviralcem C5 (ekulizumab N = 23 ali ravulizumab N = 12) v celotnem 24-tedenskem obdobju randomiziranega kontroliranega zdravljenja. Randomizacija je bila stratificirana glede na predhodno zdravljenje z zaviralcem C5 in glede na zdravljenje s transfuzijami v zadnjih 6 mesecih.

Demografske značilnosti in izhodiščne lastnosti bolezni so bile med obema študijskima skupinama enakomerno porazdeljene. Ob izhodišču je bila povprečna starost bolnikov v skupini z iptakopanom 51,7 leta (standardni odklon [SD – standard deviation] 16,9 leta; od 22 do 84 let), v skupini z zaviralcem C5 pa 49,8 leta (SD 16,7 leta; od 20 do 82 let). V obeh skupinah je bilo 69 % bolnikov ženskega spola. Povprečna vrednost hemoglobina je bila v skupini z iptakopanom 8,9 g/dl (SD 0,7 g/dl), v skupini z zaviralcem C5 pa 8,9 g/dl (SD 0,9 g/dl). Najmanj eno transfuzijo v zadnjih 6 mesecih pred randomizacijo je v skupini z iptakopanom prejelo 57 % bolnikov, v skupini z zaviralcem C5 pa 60 % bolnikov. Pri prejemnikih transfuzij je bilo v skupini z iptakopanom povprečno število transfuzij 3,1 (SD 2,6), v skupini z zaviralcem C5 pa 4,0 (SD 4,3). Povprečna vrednost LDH je bila v skupini z iptakopanom 269,1 e./l (SD 70,1 e./l), v skupini z zaviralcem C5 pa 272,7 e./l (SD 84,8 e./l). Povprečje absolutnega števila retikulocitov je v skupini z iptakopanom znašalo $193,2 \times 10^9/l$ (SD $83,6 \times 10^9/l$), v skupini z zaviralcem C5 pa $190,6 \times 10^9/l$ (SD $80,9 \times 10^9/l$). Povprečna skupna velikost eritrocitnega klona PNH (tip II + III) je bila v skupini z iptakopanom 64,6 % (SD 27,5 %), v skupini z zaviralcem C5 pa 57,4 % (SD 29,7 %).

V obdobju randomiziranega kontroliranega zdravljenja je 1 bolnica iz skupine z iptakopanom prekinila zdravljenje zaradi nosečnosti, v skupini z zaviralcem C5 pa zdravljenja ni prekinil noben bolnik.

Učinkovitost je temeljila na dveh primarnih ciljih opazovanja za dokaz superiornosti iptakopana v primerjavi z zaviralcem C5 pri doseganju hematološkega odziva po 24 tednih zdravljenja brez potrebe po transfuzijah, in sicer so ocenjevali delež bolnikov: 1) pri katerih je prišlo do ohranjenega zvišanja vrednosti hemoglobina od izhodiščne za ≥ 2 g/dl (izboljšanje vrednosti hemoglobina) in/ali 2) pri katerih je prišlo do ohranjene vrednosti hemoglobina ≥ 12 g/dl.

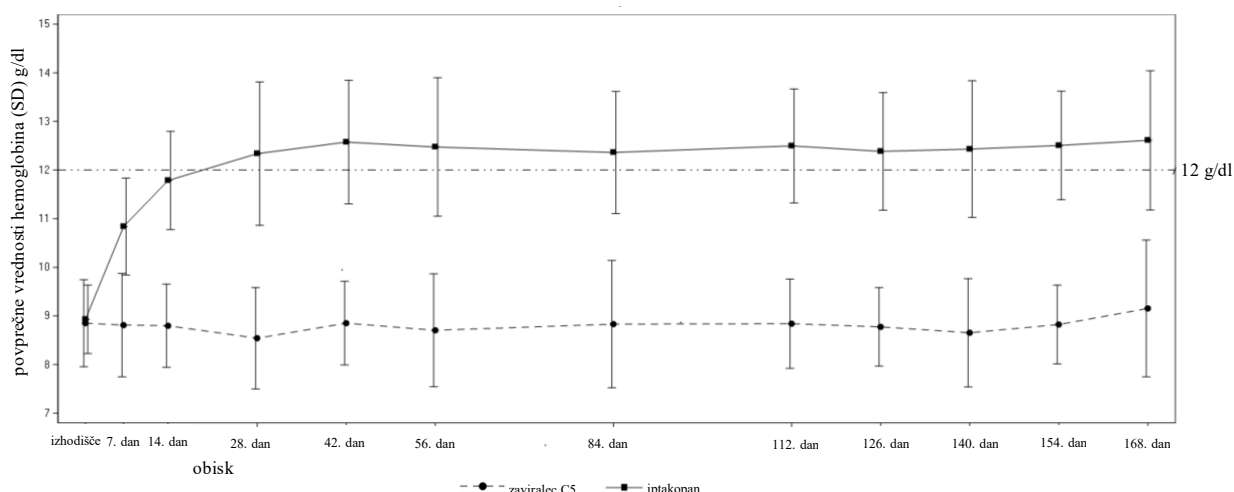
Iptakopan se je izkazal kot superioren v primerjavi z zaviralcem C5 pri dveh primarnih ciljih opazovanja, pa tudi pri več sekundarnih ciljih opazovanja, med drugim pri izogibanju transfuzijam in spremembah naslednjih vrednosti od izhodiščnih: vrednosti hemoglobina, funkcionalne ocene utrujenosti pri zdravljenju kronične bolezni FACIT-Fatigue (angl. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) in absolutnega števila retikulocitov (AŠR) ter pri letni stopnji klinične prebojne hemolize (glejte preglednico 2).

Učinek zdravljenja z iptakopanom na vrednosti hemoglobina je bil opazen že 7. dan in se je ohranil ves čas študije (glejte sliko 1).

Preglednica 2 Rezultati učinkovitosti v 24-tedenskem obdobju randomiziranega zdravljenja v študiji APPLY-PNH

Cilji opazovanja	iptakopan (N = 62)	anti-C5 (N = 35)	razlika (95-odstotni IZ) vrednost p
Primarni cilj opazovanja			
število bolnikov, ki so dosegli izboljšanje vrednosti hemoglobina (ohranjeno zvišanje vrednosti hemoglobina za ≥ 2 g/dl od izhodiščne ^a brez transfuzij)	51/60 ^b	0/35 ^b	
stopnja odziva ^c (%)	82,3	2,0	80,2 (71,2; 87,6) < 0,0001
število bolnikov, ki so dosegli ohranjeno vrednost hemoglobina ≥ 12 g/dl ^a brez transfuzij	42/60 ^b	0/35 ^b	
stopnja odziva ^c (%)	68,8	1,8	67,0 (56,4; 76,9) < 0,0001
Sekundarni cilji opazovanja			
število bolnikov, ki so se lahko izognili transfuzijam ^{d,e}	59/62 ^b	14/35 ^b	
stopnja izogibanja transfuzijam ^c (%)	94,8	25,9	68,9 (51,4; 83,9) < 0,0001
sprememba vrednosti hemoglobina od izhodiščne (g/dl) (prilagojeno povprečje ^f)	3,60	-0,06	3,66 (3,20; 4,12) < 0,0001
sprememba ocene FACIT-Fatigue od izhodiščne (prilagojeno povprečje ^g)	8,59	0,31	8,29 (5,28; 11,29) < 0,0001
klinična prebojna hemoliza ^{h,i} , % (n/N) letna stopnja klinične prebojne hemolize	3,2 (2/62) 0,07	17,1 (6/35) 0,67	RR = 0,10 (0,02; 0,61) 0,01
sprememba absolutnega števila retikulocitov od izhodiščnega (10 ⁹ /l) (prilagojeno povprečje ^g)	-115,8	0,3	-116,2 (-132,0; -100,3) < 0,0001
razmerje med končno in izhodiščno vrednostjo LDH (prilagojeno geometrično povprečje ^g)	0,96	0,98	Razmerje = 0,99 (0,89; 1,10) 0,84
MAVE ^h , % (n/N) letna stopnja MAVE ^h	1,6 (1/62) 0,03	0 0	0,03 (-0,03; 0,10) 0,32
RR: razmerje pogostnosti (angl. rate ratio); LDH: laktat dehidrogenaza; MAVE: pomembni neželeni žilni dogodki (angl. major adverse vascular events) ^{a,d,h} izvidi pridobljeni med 126. in 168. dnem ^(a) , 14. in 168. dnem ^(d) oziroma med 1. in 168. dnem ^(h) ^b na osnovi dejanskih podatkov bolnikov, ki so bili primerni za ocenjevanje (Pri 2 bolnikih z delno pomanjkljivimi centralnimi podatki o vrednostih hemoglobina med 126. in 168. dnem hematološkega odziva ni bilo mogoče nedvomno določiti. Hematološki odziv so jima določili s pomočjo multiple imputacije. Ta dva bolnika nista prekinila sodelovanja v študiji.) ^c stopnja odziva odraža z modelom ocenjen delež ^e izogibanje transfuzijam (angl. transfusion avoidance) je opredeljeno kot odsotnost transfuzije eritrocitov med 14. in 168. dnem ali odsotnost izpolnjevanja kriterijev za transfuzijo med 14. in 168. dnem. ^{f,g} prilagojeno povprečje vrednosti med 126. in 168. dnem, pri čemer so vrednosti iz obdobja 30 dni po prejemu transfuzije izključene ^(f) oziroma vključene ^(g) v analizo ⁱ klinična prebojna hemoliza je opredeljena kot ustrezanje kliničnim kriterijem (bodisi znižanje vrednosti hemoglobina od zadnje meritve ali v 15 dneh za ≥ 2 g/dl ali znaki ali simptomi hude hemoglobinurije, bolečinska kriza, disfagija ali kateri od drugih pomembnih kliničnih znakov in simptomov PNH) in ustrezanje laboratorijskim kriterijem (vrednost LDH > 1,5 x ZMN in višja kot pri zadnjih dveh meritvah)			

Slika 1 Povprečna vrednost hemoglobina* (g/dl) v 24-tedenskem obdobju randomiziranega zdravljenja v študiji APPLY-PNH



*Opomba: za prikaz na sliki so vključene vse vrednosti hemoglobina, pridobljene v študiji, vključno z vrednostmi, pridobljenimi v obdobju 30 dni po prejemu transfuzije

Podaljšanje zdravljenja

Skupno 95 bolnikov iz študije APPLY-PNH je vstopilo v 24-tedensko obdobje podaljšanja zdravljenja, v katerem so vsi bolniki prejeli iptakopan, kar je omogočilo celotno trajanje izpostavljenosti do 48 tednov. Rezultati učinkovitosti v 48. tednu se ujemajo s tistimi v 24. tednu in kažejo na ohranjeno učinkovitost zdravljenja z iptakopanom.

Študija APPOINT-PNH: študija z bolniki, ki še niso prejeli zaviralcev aktivacije komplementa

Študija APPOINT-PNH je bila študija z eno samo študijsko skupino 40 odraslih bolnikov s PNH (velikost eritrocitnega klona $\geq 10\%$) in z vrednostmi hemoglobina < 10 g/dl ter LDH $> 1,5 \times \text{ZMN}$, ki predhodno še niso prejeli zaviralca aktivacije komplementa. Vseh 40 bolnikov je v 24-tedenskem osnovnem obdobju odprtega zdravljenja prejelo iptakopan 200 mg peroralno dvakrat na dan.

Ob izhodišču je bila povprečna starost bolnikov 42,1 leta (SD 15,9 leta; od 18 do 81 let), 43 % bolnikov je bilo ženskega spola. Povprečna vrednost hemoglobina je bila 8,2 g/dl (SD 1,1 g/dl). 70 % bolnikov je v zadnjih 6 mesecih pred zdravljenjem prejelo najmanj eno transfuzijo. Pri prejemnikih transfuzij je bilo povprečno število transfuzij 3,1 (SD 2,1). Povprečna vrednost LDH je bila 1698,8 e./l (SD 683,3 e./l), povprečje absolutnega števila retikulocitov pa je bilo $154,3 \times 10^9/l$ (SD $63,7 \times 10^9/l$). Povprečna skupna velikost eritrocitnega klona PNH (tip II + III) je bila 42,7 % (SD 21,2 %). V osnovnem obdobju študije ni zdravljenja prekinil noben bolnik.

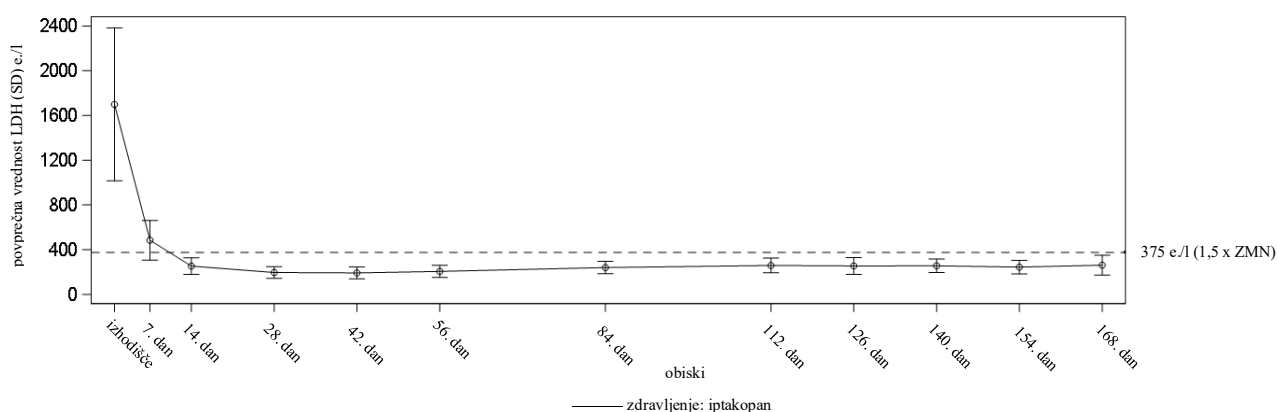
Učinkovitost je temeljila na primarnem cilju opazovanja, in sicer so za presojo učinka zdravljenja z iptakopanom ocenjevali delež bolnikov, ki so po 24 tednih dosegli izboljšanje vrednosti hemoglobina (ohranjeno zvišanje vrednosti hemoglobina od izhodiščne za ≥ 2 g/dl brez potrebe po transfuziji).

Za podrobne rezultate učinkovitosti glejte preglednico 3, za spremembe povprečne vrednosti LDH v 24-tedenskem osnovnem obdobju zdravljenja pa sliko 2.

Preglednica 3 Rezultati učinkovitosti v 24-tedenskem osnovnem obdobju zdravljenja v študiji APPOINT-PNH

Cilji opazovanja	iptakopan (N = 40) 95-odstotni IZ
Primarni cilj opazovanja	
število bolnikov, ki so dosegli izboljšanje vrednosti hemoglobina (ohranjeno zvišanje vrednosti hemoglobina za ≥ 2 g/dl od izhodiščne ^a brez transfuzij) stopnja odziva ^c (%)	31/33 ^b 92,2 (82,5; 100,0) ^d
Sekundarni cilji opazovanja	
število bolnikov, ki so dosegli ohranjene vrednosti hemoglobina ≥ 12 g/dl ^a brez transfuzij stopnja odziva ^c (%)	19/33 ^b 62,8 (47,5; 77,5)
število bolnikov, ki so se lahko izognili transfuzijam ^{e,f} stopnja izogibanja transfuzijam ^c (%)	40/40 ^b 97,6 (92,5; 100,0)
sprememba vrednosti hemoglobina od izhodiščne (g/dl) (prilagojeno povprečje ^g)	+4,3 (3,9; 4,7)
klinična prebojna hemoliza ^{i,j} , % (n/N) letna stopnja klinične prebojne hemolize	0/40 0,0 (0,0; 0,2)
sprememba absolutnega števila retikulocitov od izhodiščnega ($10^9/l$) (prilagojeno povprečje ^h)	-82,5 (-89,3; -75,6)
odstotna sprememba vrednosti LDH od izhodiščne (prilagojeno povprečje ^h)	-83,6 (-84,9; -82,1)
odstotek bolnikov z MAVE ^j	0,0
^{a,e,j} izvidi pridobljeni med 126. in 168. dnem ^(a) , 14. in 168. dnem ^(e) oziroma med 1. in 168. dnem ^(j) ^b na osnovi dejanskih podatkov bolnikov, ki so bili primerni za ocenjevanje (Pri 7 bolnikih z delno pomanjkljivimi centralnimi podatki o vrednostih hemoglobina med 126. in 168. dnem hematološkega odziva ni bilo mogoče nedvomno določiti. Hematološki odziv so jim določili s pomočjo multiple imputacije. Ti bolniki niso prekinili sodelovanja v študiji.) ^c stopnja odziva odraža z modelom ocenjen delež ^d prag za dokazano korist je bil 15 %, kar predstavlja stopnjo, ki bi jo pričakovali pri zdravljenju z zaviralcem C5 ^f izogibanje transfuzijam (angl. transfusion avoidance) je opredeljeno kot odsotnost transfuzije eritrocitov med 14. in 168. dnem ali odsotnost izpolnjevanja kriterijev za transfuzijo med 14. in 168. dnem ^{g,h} prilagojeno povprečje vrednosti med 126. in 168. dnem, pri čemer so vrednosti iz obdobja 30 dni po prejemu transfuzije izključene ^(f) oziroma vključene ^(g) v analizo ⁱ klinična prebojna hemoliza je opredeljena kot ustrežanje kliničnim kriterijem (bodisi znižanje vrednosti hemoglobina od zadnje meritve ali v 15 dneh za ≥ 2 g/dl ali znaki ali simptomi hude hemoglobinurije, bolečinska kriza, disfagija ali kateri od drugih pomembnih kliničnih znakov in simptomov PNH) in ustrežanje laboratorijskim kriterijem (vrednost LDH $> 1,5$ x ZMN in višja kot pri zadnjih dveh meritvah)	

Slika 2 Povprečna vrednost LDH (e/l) v 24-tedenskem osnovnem obdobju zdravljenja v študiji APPOINT-PNH



Podaljšanje zdravljenja

Vseh 40 bolnikov iz študije APPOINT-PNH je vstopilo v 24-tedensko obdobje podaljšanja zdravljenja, v katerem so vsi bolniki nadaljevali zdravljenje z iptakopanom, kar je omogočilo celotno trajanje izpostavljenosti do 48 tednov. Rezultati učinkovitosti v 48. tednu se ujemajo s tistimi v 24. tednu in kažejo na ohranjeno učinkovitost zdravljenja z iptakopanom.

C3 glomerulopatija

Učinkovitost in varnost iptakopana za zdravljenje C3G so ocenjevali pri skupno 101 bolniku s C3G v eni osrednji študiji faze III (študija APPEAR-C3G pri bolnikih z nativnimi ledvicami, N=74) in v dveh podpornih odprtih študijah (v študiji X2202 pri bolnikih z nativnimi ledvicami (N=16) in bolnikih s ponovitvijo C3G (N=11) ter v podaljšanju študije z zamenjavo zdravila).

Študija APPEAR-C3G

V multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano študijo APPEAR-C3G so vključili 74 odraslih bolnikov, ki so imeli z biopsijo potrjeno C3G, razmerje UPCr ≥ 1 g/g in eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Bolnike so randomizirali (1:1) tako, da so dvakrat na dan peroralno prejeli iptakopan 200 mg (N=38) ali placebo (N=36) za obdobje 6 mesecev, nato pa je sledilo 6-mesečno obdobje odprtega zdravljenja, v katerem so bolniki prejeli iptakopan 200 mg peroralno dvakrat na dan. Vseh 74 bolnikov je zaključilo dvojno slepo obdobje zdravljenja, 73 bolnikov pa je zaključilo obdobje odprtega zdravljenja z iptakopanom.

Bolniki so bili na stabilnem režimu zdravljenja z zaviralcem renin-angiotenzinskega sistema (RAS) v najvišjem odmerku, ki ga posameznik prenaša. Randomizacija je bila stratificirana glede na sočasno prejetje ali neprejetje imunosupresivnih zdravil (kot so kortikosteroidi in/ali mofetilmikofenolat/natrijev mikofenolat [MMF/MPS]). Vsa navedena zdravila (to so zaviralci RAS, kortikosteroidi in MMF/MPS) so morali bolniki prejemati s stabilnim odmerjanjem v obdobju 90 dni pred randomizacijo in ves čas sodelovanja v študiji.

Ob izhodišču je bila povprečna starost bolnikov v skupini z iptakopanom 26,1 leta (standardni odklon [SD] 10,4 leta; od 18 do 52 let), v skupini s placebom pa 29,8 leta (SD 10,8 leta; od 18 do 60 let). V času postavitve diagnoze C3G je bilo 40 % bolnikov v skupini z iptakopanom in 17 % v skupini s placebom starih manj kot 18 let. Ženskega spola je bilo 29 % bolnikov v skupini z iptakopanom in 44 % v skupini s placebom. Geometrično povprečje UPCr je bilo 3,33 g/g v skupini z iptakopanom in 2,58 g/g v skupini s placebom. Dotedanja modelirana povprečna vrednost padca eGFR pred randomizacijo je znašala -10,75 ml/min/1,73 m² na leto v skupini z iptakopanom oziroma -7,64 ml/min/1,73 m² na leto v skupini s placebom. Povprečna vrednost (SD) eGFR je bila 89,3 (35,2) ml/min/1,73 m² v skupini z iptakopanom in 99,2 (26,9) ml/min/1,73 m² v skupini s placebom. Podtip s C3 glomerulonefritisom (C3GN) je imelo 68 % bolnikov v skupini z iptakopanom

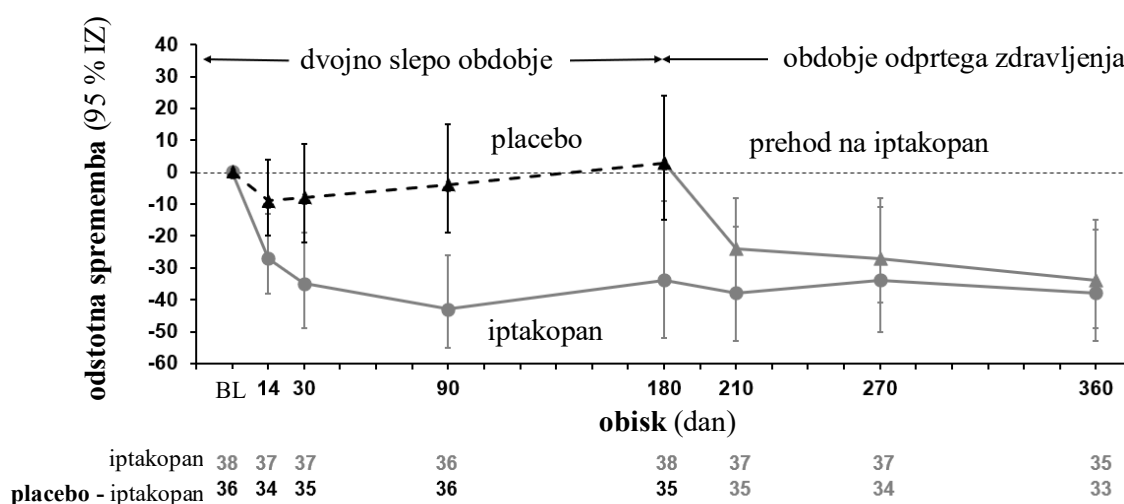
in 89 % v skupini s placebom, podtip z boleznijo gostih depozitov (DDD - Dense Deposit Disease) pa je imelo 23,7 % bolnikov v skupini z iptakopanom in 2,8 % v skupini s placebom. Na režimu s stabilnim odmerjanjem imunosupresivnih zdravil (kortikosteroidov in/ali MMF/MPS) je bilo 42 % bolnikov v skupini z iptakopanom in 47 % v skupini s placebom.

Primarni cilj opazovanja je bilo odstotno zmanjšanje 24-urnega razmerja UPCR po 6 mesecih zdravljenja v primerjavi z izhodiščno vrednostjo.

Iptakopan je bil boljši od placeba s statistično značilnim 35,1-odstotnim zmanjšanjem (95-odstotni IZ: 13,8 %; 51,1 %, enostranska vrednost $p=0,0014$) 24-urnega razmerja UPCR od izhodiščne vrednosti v primerjavi s placebom po 6 mesecih zdravljenja (z razliko -30,2 % za iptakopan in +7,6 % za placebo). Učinek iptakopana na 24-urno razmerje UPCR se je ohranjal do 12. meseca (-40,0 % od izhodiščne vrednosti). Pri bolnikih, ki so prešli s placeba na iptakopan v 6-mesečnem obdobju odprtega zdravljenja, je v času od 6. do 12. meseca prišlo do 31,0-odstotnega zmanjšanja 24-urnega razmerja UPCR. Krivulja poteka sprememb razmerja UPCR v prvem jutranjem urinu je prikazana na sliki 3.

Po podatkih naknadne analize je zdravljenje z iptakopanom znižalo odstotek bolnikov z nefrotsko proteinurijo (opredeljeno kot $UPCR \geq 3$ g/g) s 55,3 % ob izhodišču na 31,6 % v 6. mesecu in na 36,8 % v 12. mesecu. Med bolniki, ki so bili randomizirani na prejemanje placeba, se je delež tistih z nefrotsko proteinurijo povečal s 30,6 % ob izhodišču na 41,7 % v 6. mesecu. Po prehodu na zdravljenje z iptakopanom se je delež nefrotskih bolnikov zmanjšal na 27,8 % v 12. mesecu.

Slika 3 Geometrično povprečje odstotne spremembe razmerja UPCR v prvem jutranjem urinu od izhodišča do 12. meseca (študija APPEAR-C3G)



6-mesečno zdravljenje z iptakopanom je povzročilo numerično večje izboljšanje eGFR od izhodiščne vrednosti za 2,2 ml/min/1,73 m² (95-odstotni IZ: -2,7; 7,1; enostranska vrednost $p=0,3241$), in sicer je znašalo izboljšanje eGFR z iptakopanom 1,3 ml/min/1,73 m², s placebom pa je bila sprememba eGFR -0,9 ml/min/1,73 m². V skupini bolnikov z iptakopanom je eGFR ostala stabilna med 12-mesečnim trajanjem študije (+0,4 ml/min/1,73 m² od izhodiščne vrednosti).

6-mesečno zdravljenje z iptakopanom je povzročilo povprečno spremembo v odlaganju depozitov C3 v glomerulih za -1,9 (95-odstotni IZ: -3,3; -0,5; nominalna enostranska vrednost $p=0,0053$) glede na izhodiščno vrednost, v primerjavi s placebom. Sprememba glede na izhodiščno vrednost je bila pri uporabi iptakopana -0,78 (95-odstotni IZ: -1,81; 0,25), v primerjavi z zvišanjem ocene za 1,09 (95-odstotni IZ: 0,11; 2,08) pri uporabi placeba.

Študija X2202 in podaljšanje študije z zamenjavo zdravila

Učinkovitost iptakopana pri odraslih s C3G potrjujejo tudi rezultati odprte študije X2202 faze II pri bolnikih s C3G v nativnih ledvicah (N=16) in bolnikih s ponovitvijo C3G po presaditvi ledvice (N=11) s 3-mesečnim zdravljenjem.

Za diagnozo ponovitve C3G je bila potrebna histološka ocena intenzivnosti obarvanja glomerulnih depozitov C3 pri nedavno izvedeni biopsiji presajene ledvice. Ob izhodišču je bila povprečna starost bolnikov 35 let (od 18 do 70 let), geometrično povprečje UPCR je bilo 0,32 g/g, povprečna vrednost (SD) eGFR je bila 52,2 (17,29) ml/min/1,73 m², mediana ocena depozitov C3 ob izhodišču pa je bila 3 na lestvici od 0 do 12. Vsi bolniki so poleg zaviralcev kalcinevrina prejeli tudi MMF/MPS in/ali kortikosteroide.

Pri bolnikih z nativnimi ledvicami je iptakopan po 3 mesecih povzročil statistično značilno 45-odstotno (-162,6 g/mol) zmanjšanje 24-urnega razmerja UPCR ($p=0,0003$). Pri bolnikih s ponovitvijo C3G je iptakopan statistično značilno znižal histološko oceno depozitov C3 za 2,50 ($p=0,0313$) po 3 mesecih.

Večina ($n=26$) bolnikov iz študije se je vključilo v podaljšanje študije z zamenjavo zdravila in prešlo na prejetje iptakopana 200 mg dvakrat na dan za največ 39 mesecev. Pri 16 bolnikih s C3G v nativnih ledvicah so povprečne vrednosti UPCR in eGFR ostale stabilne do konca študije. Izmed 10 preiskovancev s ponovitvijo C3G po presaditvi, sta 2 bolnika prenehala z zdravljenjem zaradi poslabšanja ledvične funkcije. Pri preostalih osmih udeležencih sta eGFR in UPCR ostala v grobem nespremenjena do konca obdobja spremljanja (do 48 mesecev).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom FABHALTA za eno ali več podskupin pediatrične populacije s PNH in C3G (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem odmerjanju iptakopan doseže najvišjo koncentracijo v plazmi približno 2 uri po prejemu odmerka. Pri priporočenem režimu odmerjanja 200 mg dvakrat na dan doseže stanje dinamičnega ravnovesja v približno 5 dneh z manjšim (1,4-kratnim) kopičenjem. Pri zdravih prostovoljcih sta bili v stanju dinamičnega ravnovesja geometrični povprečji $C_{max,ss}$ 4020 ng/ml (koeficient variacije 23,8 %) in $AUC_{tau,ss}$ 25 400 ng*h/ml (koeficient variacije 15,2 %). Interindividualna in intraindividualna variabilnost farmakokinetičnih parametrov iptakopana je majhna do srednje velika.

Rezultati študije o vplivu hrane s sočasnim zaužitjem obroka z visoko vsebnostjo maščob in kalorij pri zdravih prostovoljcih so pokazali, da uživanje hrane ne vpliva na C_{max} in površino pod krivuljo (AUC) iptakopana. Iptakopan je zato mogoče jemati skupaj s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Iptakopan se veže na beljakovine v plazmi v odvisnosti od koncentracije zaradi vezave na ciljni protein FB v sistemske krvnem obtoku. *In vitro* je iptakopan v ustreznih kliničnih koncentracijah v plazmi v 75 % do 93 % vezan na beljakovine. Pri odmerjanju iptakopana 200 mg dvakrat na dan je geometrično povprečje navideznega volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja približno 265 litrov.

Biotransformacija

Metabolizem je poglavitna pot izločanja iptakopana iz telesa, pri čemer se približno 50 % odmerka presnovi v oksidativnih procesih. Metabolizem iptakopana vključuje N-dealkilacijo, O-deetilacijo, oksidacijo in dehidrogenacijo, večinoma s posredovanjem CYP2C8 in v manjši meri s CYP2D6. Manj pomembna pot je neposredna glukuronidacija (z UGT1A1, UGT1A3 in UGT1A8). V plazmi je poglavitna komponenta iptakopan, ki predstavlja 83 % AUC_{0-48 h}. Edina ugotovljena presnovka v plazmi sta bila dva acilna glukuronida, in sicer v majhni količini, saj predstavljata 8 % oziroma 5 % AUC_{0-48 h}. Presnovki iptakopana ne veljajo za farmakološko aktivne.

Izločanje

V študiji pri zdravih prostovoljcih je po enkratnem peroralnem odmerku 100 mg s [¹⁴C] radioaktivno označenega iptakopana predstavljala povprečna skupna radioaktivnost (iptakopan in presnovki) izločena z blatom 71,5 %, izločena z urinom pa 24,8 %. Natančneje, v obliki matičnega iptakopana se je 17,9 % odmerka izločilo v urin, 16,8 % pa v blato. Navidezni očistek (CL/F) po odmerjanju iptakopana 200 mg dvakrat na dan je v stanju dinamičnega ravnovesja 7960 ml/h. Razpolovni čas (t_{1/2}) iptakopana v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 25 ur pri odmerjanju iptakopana 200 mg dvakrat na dan.

Linearnost/nelinearnost

Pri odmerjanju med 25 mg in 100 mg dvakrat na dan so bili farmakokinetični parametri iptakopana večinoma nižji od parametrov pri sorazmernih odmerkih. Pri peroralnih odmerkih 100 mg in 200 mg pa so bili približno sorazmerni z odmerkom. Nelinearnost je bila v prvi vrsti pogojena z nasičenostjo vezave iptakopana na ciljni protein FB v plazmi.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

V posebni študiji interakcij, v kateri so zdravim prostovoljcem odmerjali iptakopan sočasno z drugimi zdravili, se ni pokazalo, da bi prihajalo do klinično pomembnih interakcij.

Iptakopan kot substrat

Zaviralci CYP2C8

Pri sočasnem odmerjanju iptakopana s klopidogrelom (zmernim zaviralcem CYP2C8) se je C_{max} iptakopana zvišala za 5 %, AUC iptakopana pa se je povečala za 36 %.

Zaviralci OATP1B1/OATP1B3

Pri sočasnem odmerjanju iptakopana s ciklosporinom (močnim zaviralcem prenašalca OATP 1B1/1B3 in zaviralcem P-glikoproteina in BCRP) se je C_{max} iptakopana zvišala za 41 %, AUC iptakopana pa za 50 %.

Iptakopan kot zaviralec

Substrati P-glikoproteina

V prisotnosti iptakopana se je C_{max} digoksina (substrata P-glikoproteina) zvišala za 8 %, AUC digoksina pa je ostala nespremenjena.

Substrati OATP

V prisotnosti iptakopana sta C_{max} in AUC rosuvastatina (substrata prenašalca OATP) ostali nespremenjeni.

Posebne skupine bolnikov

Populacijsko farmakokinetično analizo so izvedli na podatkih 234 bolnikov. Starost (18 do 84 let), telesna masa, ocenjena hitrost glomerulne filtracije (eGFR), rasa in spol niso bistveno vplivali na farmakokinetiko iptakopana. V študijah, ki so vključevale preiskovance azijskega porekla, se je

pokazalo, da so pri njih farmakokinetični parametri iptakopana podobni kot pri preiskovancih bele rase.

Okvara ledvic

Vpliv okvare ledvic na očistek iptakopana so ocenjevali s populacijsko farmakokinetično analizo. Med bolniki z normalno ledvično funkcijo in med tistimi z blago (eGFR med 60 in 90 ml/min) oziroma zmerno (eGFR med 30 in 60 ml/min) okvaro ledvic ni bilo klinično pomembnih razlik v očistku iptakopana, zato prilagajanje odmerjanja ni potrebno (glejte poglavje 4.2). Bolnikov s hudo okvaro ledvic in tistih na dializnem zdravljenju niso proučevali.

Okvara jeter

Po podatkih iz študije, ki je vključevala preiskovance z blago (stopnja A po klasifikaciji Child-Pugh, $n = 8$), zmerno (stopnja B po klasifikaciji Child-Pugh, $n = 8$) oziroma hudo (stopnja C po klasifikaciji Child-Pugh, $n = 6$) okvaro jeter, so opazali zanemarljiv vpliv okvare jeter na celotno sistemsko izpostavljenost iptakopanu v primerjavi z vrednostmi pri preiskovancih z normalno jetno funkcijo. Pri preiskovancih z blago, zmerno oziroma hudo okvaro jeter se je najvišja koncentracija C_{max} nevezanega iptakopana zvišala 1,4-krat, 1,7-krat oziroma 2,1-krat, AUC_{inf} nevezanega iptakopana pa se je povečala 1,5-krat, 1,6-krat oziroma 3,7-krat (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Reproduktivna toksičnost

V študijah vpliva peroralnega odmerjanja na plodnost pri živalih iptakopan ni vplival na plodnost samcev podgan do najvišjega testiranega odmerka (750 mg/kg/dan), ki ustreza 6-kratniku MRHD na osnovi AUC. V študiji toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so po peroralnem odmerjanju opazali reverzibilne učinke na reproduktivni sistem pri samcih podgan in psov (degeneracijo semenskih tubulov in hipospermatogenezo) pri odmerkih, ki so ustrezali > 3-kratniku MRHD na osnovi AUC brez opaznih učinkov na število, morfologijo ali gibljivost semenčic oziroma na plodnost samcev.

V študiji plodnosti samic in zgodnjega razvoja zarodka pri podganah so bile ugotovitve v povezavi z iptakopanom omejene na povečano pogostnost predimplantacijske in poimplantacijske izgube ploda in posledično manjše število živih zarodkov samo pri najvišjem odmerku 1000 mg/kg/dan peroralno, kar ustreza približno 5-kratniku MRHD na osnovi AUC. Odmerek 300 mg/kg/dan, ki predstavlja raven odmerjanja brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL - No Observed Adverse Effect Level), ustreza približno 2-kratniku MRHD na osnovi AUC.

V raziskavah vpliva na sposobnost razmnoževanja na živalih pri podganah in kuncih se je pokazalo, da peroralno odmerjanje iptakopana v času organogeneze ni povzročalo neželene toksičnosti za zarodek in plod niti pri odmerjanju najvišjih odmerkov, ki so glede na AUC ustrezali 5-kratniku MRHD (pri podganah) oziroma 8-kratniku (pri kuncih) 200 mg dvakrat na dan.

V raziskavah prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah, pri katerih so iptakopan odmerjali peroralno samicam v obdobju brejosti, kotitve in laktacije (od 6. dne brejosti do 21. dne laktacije), niso opazili neželenih učinkov na breje samice in njihove potomce do najvišjega testiranega odmerka 1000 mg/kg/dan (kar je ocenjeno kot 5-kratnik MRHD na osnovi AUC).

Toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih

V študiji kronične toksičnosti so enega pasjega samca z najvišjo stopnjo odmerjanja (s skoraj 20-kratno stopnjo izpostavljenosti, MOE - margin of exposure) usmrtili 103 dni po koncu odmerjanja iptakopana zaradi ireverzibilne neregenerativne hude anemije v povezavi s fibrozo kostnega mozga. V

obdobju zdravljenja so opažali hematološki izvide, ki kažejo na vnetje in diseritropoezo. Mehanizma za navedena opažanja niso ugotovili in povezave z zdravljenjem ni mogoče izključiti.

Mutagenost in kancerogenost

V nizu testov *in vitro* in *in vivo* iptakopan ni deloval genotoksično ali mutageno.

V študijah kancerogenosti, ki so jih izvajali pri miših in podganah s peroralnim odmerjanjem iptakopana, niso opažali kancerogenega potenciala. Najvišji odmerki iptakopana, ki so jih proučevali pri miših (1000 mg/kg/dan) in podganah (750 mg/kg/dan), so ustrezali približno 4-kratniku oziroma 12-kratniku MRHD na osnovi AUC.

Fototoksičnost

Rezultati testov *in vitro* in *in vivo* so bili nejasni. V študiji fototoksičnosti *in vivo* pri dajanju iptakopana v odmerkih med 100 mg/kg in 1000 mg/kg na dan (kar ustreza 38-kratniku MRHD na osnovi skupne C_{max} pri človeku) so pri nekaterih miših neodvisno od višine odmerka opažali prehodno pojavljanje reakcije z blagim eritemom, krastami in suhostjo kože ter nekoliko povečano povprečno maso uhljev po obsevanju.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Ovojnica kapsule

želatina
rdeči železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

Tiskarsko črnilo

črni železov oksid (E172)
koncentrirana raztopina amonijaka (E527)
kalijev hidroksid (E525)
propilenglikol (E1520)
šlak (E904)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo FABHALTA je na voljo v pretisnih omotih iz polivinilklorida/polietilena/poliviniliden klorida (PVC/PE/PVDC) s podlago iz aluminijaste folije.

Pakiranja vsebujejo 28 ali 56 trdih kapsul.

Skupna pakiranja vsebujejo 168 (3 pakiranja po 56) trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1802/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

17. maj 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. oktober 2025

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.