

▼ 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

Voydeya 50 mg Filmtabletten
Voydeya 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Voydeya 50 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 50 mg Danicopan.

Voydeya 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 100 mg Danicopan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 50 mg Tablette enthält 57,5 mg Lactose-Monohydrat.

Jede 100 mg Tablette enthält 115 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Voydeya 50 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene runde Filmtabletten, mit der Prägung „DCN“ über „50“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite. Jede Tablette misst etwa 8 mm.

Voydeya 100 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene runde Filmtabletten mit der Prägung „DCN“ über „100“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite. Jede Tablette misst etwa 10,3 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Voydeya wird angewendet als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Bluterkrankungen hat.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 150 mg dreimal täglich oral im Abstand von jeweils etwa 8 Stunden (\pm 2 Stunden). Die Dosis kann, je nach klinischem Ansprechen, nach mindestens 4 Wochen Behandlung auf 200 mg dreimal täglich erhöht werden.

Versäumte Dosen

Wenn eine Dosis vergessen wurde ist den Patienten zu raten, die Dosis einzunehmen, sobald sie sich daran erinnern, es sei denn, es ist beinahe Zeit für die Einnahme der nächsten Dosis. In diesem Fall soll die ver-

säumte Dosis ausgelassen und das Arzneimittel anschließend zum nächsten regulären Zeitpunkt eingenommen werden. Die Patienten sind anzuweisen, nicht 2 Dosen oder mehr auf einmal einzunehmen.

Absetzen der Behandlung

Aufgrund der Möglichkeit von Alanin-Aminotransferase (ALT)-Anstiegen nach dem Absetzen der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4) soll die Dosis über einen Zeitraum von 6 Tagen schrittweise wie folgt reduziert werden bis die Behandlung vollständig beendet ist:

- 100 mg-Einnahmeschema: 100 mg zweimal täglich für 3 Tage, gefolgt von 100 mg einmal täglich für 3 Tage.
- 150 mg-Einnahmeschema: 100 mg dreimal täglich für 3 Tage, gefolgt von 50 mg dreimal täglich für 3 Tage.
- 200 mg-Einnahmeschema: 100 mg dreimal täglich für 3 Tage, gefolgt von 100 mg zweimal täglich für 3 Tage.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Allerdings sind die Erfahrungen mit Danicopan bei Patienten \geq 65 Jahren begrenzt (siehe Abschnitt 5.1).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] \geq 60 bis $<$ 90 ml/min/1,73 m²) oder mäßiger (eGFR \geq 30 bis $<$ 60 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) beträgt die empfohlene Anfangsdosis 100 mg dreimal täglich oral im Abstand von jeweils etwa 8 Stunden (\pm 2 Stunden). Die Dosis kann, je nach klinischem Ansprechen, nach mindestens 4 Wochen Behandlung auf 150 mg dreimal täglich erhöht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) bis mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Es wurden keine Studien bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung durchgeführt, daher wird Danicopan für diese Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voydeya bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Orale Anwendung.

Die Tabletten sollen zu einer Mahlzeit (oder Zwischenmahlzeit) eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit nicht abgeklungener *Neisseria meningitidis*-Infektion zu Behandlungsbeginn (siehe Abschnitt 4.4).

- Patienten, die aktuell nicht gegen *Neisseria meningitidis* geimpft sind, es sei denn, sie erhalten bis 2 Wochen nach der Impfung eine prophylaktische Behandlung mit geeigneten Antibiotika (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Danicopan darf nicht als Monotherapie angewendet werden, da die Wirksamkeit nicht erwiesen ist. Es darf nur als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab verordnet werden.

Schwerwiegende Infektionen

Meningokokken-Infektionen

Patienten, die eine Therapie mit Komplement-Inhibitoren erhalten, können eine erhöhte Anfälligkeit für Meningokokken-Infektionen (*Neisseria meningitidis*) haben. Die Patienten müssen vor der Einnahme der ersten Dosis Danicopan über einen aktuellen Meningokokken-Impfschutz verfügen, der den geltenden nationalen Impfpfehlungen entspricht.

Patienten, die weniger als 2 Wochen nach einer Meningokokken-Impfung mit der Behandlung beginnen, müssen bis zu 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaprophylaxe erhalten. Die Patienten müssen gegen die Serogruppen A, C, Y und W135 geimpft sein, um einen Schutz gegen die häufigsten pathogenen Meningokokken-Serogruppen zu haben. Eine Impfung gegen die Serogruppe B, sofern verfügbar, wird ebenfalls empfohlen. Die offiziellen Empfehlungen zur indikationsgerechten Anwendung von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

Alle mit Danicopan behandelten Patienten müssen auf frühe Anzeichen einer Meningokokken-Infektion und Sepsis überwacht und bei Infektionsverdacht sofort untersucht und mit geeigneten Antibiotika behandelt werden. Die Patienten sollten über diese Anzeichen und Symptome informiert werden und sich sofort in ärztliche Behandlung begeben.

Andere schwerwiegende Infektionen

Bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen ist Danicopan mit Vorsicht anzuwenden. Danicopan blockiert selektiv den alternativen Weg der Komplementaktivierung; daher können die Patienten eine erhöhte Anfälligkeit für schwere Infektionen (außer *Neisseria meningitidis*) haben. Es wird empfohlen, dass die Patienten vor der Anwendung von Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab eine Immunisierung nach den aktuellen Impfleitlinien erhalten.

Schwere Nierenfunktionsstörung

Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung müssen während der Behandlung mit Danicopan nach einer Dosiserhöhung auf 150 mg dreimal täglich auf unerwünschte Ereignisse überwacht werden, da bei diesen Patienten eine höhere Exposition zu erwarten ist.

Niedriges Körpergewicht

Patienten mit einem Körpergewicht $<$ 60 kg müssen während der Behandlung mit Danicopan auf unerwünschte Ereignisse über-

wacht werden, da bei diesen Patienten eine höhere Exposition zu erwarten ist.

Anstieg der Leberenzyme

In klinischen Studien wurden Anstiege der Alanin-Aminotransferase (ALT)-Werte beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, vor Behandlungsbeginn die Leberenzymwerte zu untersuchen. Nach Behandlungsbeginn wird eine routinemäßige laborchemische Überwachung gemäß PNH-Management empfohlen. Bei klinisch signifikanten Anstiegen oder bei symptomatischen Patienten ist eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung in Betracht zu ziehen. Danicopan wird für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Absetzen der Behandlung

Bei Dosen über 200 mg dreimal täglich traten bei gesunden Probanden nach dem Absetzen der Behandlung ohne schrittweises Ausschleichen der Dosis ALT-Anstiege auf (siehe Abschnitt 4.9). Bei Absetzen der Behandlung ist eine schrittweise Dosisreduktion über 6 Tage erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen von Danicopan auf andere Arzneimittel

P-gp-Substrate

Die gleichzeitige Gabe einer oralen Einzeldosis von 180 mg Fexofenadin, einem P-gp-Substrat, mit einer dreimal täglich verabreichten Dosis von 150 mg Danicopan führte zu einem Anstieg der C_{max} und AUC_{0-inf} von Fexofenadin um das 1,42-Fache bzw. 1,6-Fache.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Danicopan ein leichter P-gp-Inhibitor ist. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen Substrate von P-gp sind (wie z. B. Dabigatran, Digoxin, Edoxaban, Fexofenadin, Tacrolimus), ist Vorsicht geboten.

BCRP-Substrate

Die gleichzeitige Gabe einer oralen Einzeldosis von 20 mg Rosuvastatin, einem BCRP-Substrat, mit einer dreimal täglich verabreichten Dosis von 200 mg Danicopan führte zu einem Anstieg der C_{max} und AUC_{0-inf} von Rosuvastatin um das 3,29-Fache bzw. 2,25-Fache. Dieses Ergebnis legt nahe, dass Danicopan ein BCRP-Inhibitor ist. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen Substrate von BCRP sind (wie z. B. Rosuvastatin und Sulfasalazin), ist Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Danicopan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität bei therapeutisch relevanten Dosen (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen sollte die Anwendung von Voydeya während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen zeigten, dass Danicopan/Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Voydeya soll während der Stillzeit nicht angewendet werden und das Stillen soll erst 3 Tage nach dem Absetzen der Behandlung begonnen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkung von Danicopan auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben potenzielle Wirkungen auf die Fertilität und die Fortpflanzungsleistung männlicher Tiere gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Fieber (25,0 %), Kopfschmerzen (19,8 %), ein Anstieg der Leberenzyme (11,5 %) und Schmerzen in einer Extremität (11,5 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 enthält Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien mit Danicopan gemeldet wurden. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff entsprechend ihrer Häufigkeit gemäß

MedDRA-Konvention aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Anstieg der Leberenzyme

Während der 12-wöchigen randomisierten Kontrollphase von Studie ALXN2040-PNH-301 wurden bei 14,0 % der Patienten unter Danicopan Laborwertanomalien in Verbindung mit erhöhten ALT-Werten beobachtet. Bei den mit Danicopan behandelten Patienten traten bei 8,8 % der Patienten Erhöhungen der ALT-Werte $> 3 \times$ obere Normgrenze (ULN) und $\leq 5 \times$ ULN auf, und bei 5,3 % der Patienten $> 5 \times$ ULN und $\leq 10 \times$ ULN. Alle Patienten waren asymptomatisch und alle Enzymanstiege waren nur von kurzer Dauer. Einige Anstiege traten im Zusammenhang mit einer Hämolyse auf.

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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Gesunde freiwillige Probanden nahmen Einzeldosen von bis zu 1.200 mg und Mehrfachdosen von bis zu 800 mg zweimal täglich ein. Bei 2 Probanden, die 14 Tage lang zweimal täglich 500 mg und 800 mg erhielten, traten nach Beendigung der Behandlung ohne schrittweises Ausschleichen der Dosis ALT-Anstiege auf. Alle abnormalen ALT-Befunde waren nur von kurzer Dauer, lieferten keine Anhaltspunkte für eine Leberfunktionsstörung und klangen spontan wieder ab.

Bei Überdosierung kann es zu Anstiegen der Aminotransferase und anderer Leberparameter kommen. Es werden allgemeine unter-

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA Systemorganklassen	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	
Gefäßkrankungen		Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberenzym erhöht ^a	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Schmerzen in einer Extremität	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	

^a Leberenzym erhöht umfasst die bevorzugten Begriffe Alanin-Aminotransferase erhöht, Leberfunktionsanomal, Leberenzym erhöht und Transaminasen erhöht.

stützende Maßnahmen empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob Danicopan durch Dialyse entfernt werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Komplementinhibitoren, ATC-Code: L04AJ09

Wirkmechanismus

Danicopan bindet reversibel an den Komplementfaktor D (FD) und wirkt als selektiver Inhibitor der FD-Funktion. Durch die FD-Hemmung blockiert Danicopan selektiv den alternativen Weg (AP) der Komplementaktivierung, was dazu führt, dass die nach der AP-Aktivierung stattfindende Bildung mehrerer Effektoren, zu denen auch C3-Fragmente gehören, verhindert wird. Die beiden anderen Komplementwege (klassisch und Lektin) bleiben aktiv. Die Hemmwirkung von Danicopan auf die AP-Aktivierung hemmt die Ablagerung von C3-Fragmenten auf den roten Blutkörperchen bei PNH. Diese Ablagerung ist eine der Hauptursachen für die extravaskuläre Hämolyse (EVH), die bei einer kleinen Untergruppe von PNH-Patienten, die einen C5-Inhibitor erhalten, klinisch signifikant werden kann. Die Aufrechterhaltung der C5-Hemmung kontrolliert die lebensbedrohlichen pathophysiologischen Folgen der terminalen Komplementaktivierung, die der PNH zugrunde liegt.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer klinischen Studie an PNH-Patienten mit klinisch signifikanter EVH, die mit Ravulizumab oder Eculizumab behandelt wurden, zeigte Danicopan die erwartete Hemmung der AP-Aktivität, eine Reduktion des Bb-Plasmaspiegels (ein Spaltprodukt des Komplementfaktors B durch FD) sowie eine verringerte Ablagerung von C3-Fragmenten auf zirkulierenden roten Blutkörperchen bei PNH.

Kardiale Elektrophysiologie

Orale Einzeldosen von 400 mg, 800 mg oder 1200 mg Danicopan führten nicht zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls. Es gab keine kategorischen Alarme, die in Bezug auf Elektrokardiogramm-Intervalle oder Wellenform-Anomalien Anlass zur Sorge gaben.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Danicopan bei erwachsenen Patienten mit PNH, die eine klinisch signifikante EVH aufweisen, wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo kontrollierten Phase-III-Studie (ALXN2040-PNH-301) untersucht. An der Studie nahmen 86 Patienten mit PNH teil, die in mindestens den vorausgegangenen 6 Monaten mit einer stabilen Dosis Ravulizumab oder Eculizumab behandelt worden waren und eine Anämie (Hämoglobin [Hb] $\leq 9,5$ g/dl [5,9 mmol/l]) mit einer absoluten Retikulozytenzahl von $\geq 120 \times 10^9/l$ mit oder ohne Unterstützung durch Transfusionen aufwiesen.

Danicopan wurde in der in Abschnitt 4.2 beschriebenen empfohlenen Dosierung angewendet (150 mg dreimal täglich und bis

zu maximal 200 mg dreimal täglich, je nach klinischem Ansprechen).

Die Patienten wurden im Hinblick auf ihre Impfanamnese evaluiert und mussten vor oder zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit Danicopan gegen eine Meningokokken-Infektion geimpft werden, wenn der Impfstatus innerhalb der letzten 3 Jahre nicht überprüft werden konnte.

Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 zu Danicopan oder Placebo dreimal täglich für einen Zeitraum von 12 Wochen randomisiert und die Hintergrundbehandlung mit Ravulizumab oder Eculizumab wurde in beiden Gruppen fortgesetzt. Nach Woche 12 erhielten alle Patienten für bis zu 24 Wochen Danicopan als Zusatztherapie zu ihrer Hintergrundbehandlung mit Ravulizumab oder Eculizumab. Am Ende der Behandlungszeiträume (Woche 24) wurde den Patienten angeboten, an einer Langzeitverlängerung (LTE, *long-term extension*) teilzunehmen und Danicopan zusammen mit der Hintergrundbehandlung Ravulizumab oder Eculizumab weiter zu erhalten.

Die demografischen oder Ausgangsmerkmale waren zwischen den Behandlungsgruppen im Allgemeinen ausgewogen. Die PNH-Anamnese war in der Behandlungsgruppe und in der Placebo-Kontrollgruppe vergleichbar. Das Durchschnittsalter bei Studienbeginn betrug 52,8 Jahre und die Mehrheit der Patienten war weiblich (62,8 %). Die mittleren Hämoglobinwerte bei Studienbeginn lagen bei 7,75 g/dl [4,81 mmol/l] und die mittleren Retikulozytenzahlen betragen $239,40 \times 10^9/l$. Innerhalb von 24 Wochen vor der ersten Dosis erhielten 76 Patienten (88,4 %) Transfusionen mit Erythrozytenkonzentrat/Vollblut und die durchschnittliche Anzahl der Transfusionen lag bei 2,6. Die mittleren LDH-Werte lagen bei 298,13 E/l und die mittleren FACIT-Fatigue-Scores betragen 33,24. Die Studie schloss 51 Patienten mit Ravulizumab (59,3 %) und 35 Patienten mit Eculizumab (40,7 %) ein.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung des Hb-Werts von Studienbeginn bis Woche 12. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil von Patienten mit einem Hb-Anstieg von ≥ 2 g/dl [1,2 mmol/l] in Woche 12 ohne Transfusionen, der Anteil von Patienten mit Transfusionsvermeidung bis Woche 12, die Veränderung des FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)-Fatigue-Scores in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert und die Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl bis Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert. Die Transfusionsvermeidung wurde nur bei den Patienten als erreicht angesehen, die keine Transfusion erhielten und die protokollspezifischen Richtlinien für Transfusionen von Studienbeginn bis zum Ende des 12-wöchigen Behandlungszeitraums 1 nicht erfüllten.

Der primäre Nachweis für die Wirksamkeitsanalyse beruht auf einer vorab festgelegten Analyse, die durchgeführt wurde, als die ersten 63 randomisierten Teilnehmer das Ende (entweder abgeschlossen oder abgebrochen) des 12-wöchigen Behandlungszeitraums 1 erreicht hatten. Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab war Placebo als Zusatztherapie zu

Ravulizumab oder Eculizumab im Hinblick auf den primären Endpunkt überlegen und führte zu einem statistisch signifikanten Anstieg des Hb-Werts von Studienbeginn bis Woche 12. Die mittlere LS-Veränderung des Hb-Werts ab Studienbeginn betrug 2,94 g/dl [1,82 mmol/l] in der Danicopan-Gruppe im Vergleich zu 0,50 g/dl [0,31 mmol/l] in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug 2,44 g/dl [1,51 mmol/l] (95 %-KI: 1,69 [1,05]; 3,20 [1,99]); $p < 0,0001$).

Danicopan erzielte auch bei allen 4 sekundären Endpunkten eine statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zu Placebo: Anteil von Patienten mit einem Hb-Anstieg von ≥ 2 g/dl [1,2 mmol/l] ohne Transfusion (59,5 % vs. 0 %, Behandlungsunterschied: 46,9 [95 %-KI: 29,2; 64,7]; $p < 0,0001$), Anteil von Patienten mit Transfusionsvermeidung (83,3 % vs. 38,1 %, Behandlungsunterschied: 41,7 [95 %-KI: 22,7; 60,8]; $p = 0,0004$), Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores (7,97 vs. 1,85, Behandlungsunterschied: 6,12 [95 %-KI: 2,33; 9,91]; $p = 0,0021$) und Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl (-83,8 vs. 3,5, Behandlungsunterschied: -87,2 [95 %-KI: 117,7; 56,7]; $p < 0,0001$).

Die zusätzlichen Ergebnisse in Woche 12 bei allen randomisierten Patienten (N = 86) stimmen mit denen der primären Wirksamkeitsanalyse (N = 63) überein. Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab war Placebo als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab im Hinblick auf den primären Endpunkt überlegen und führte zu einem statistisch signifikanten Anstieg des Hb-Werts von Studienbeginn bis Woche 12 (siehe Tabelle 2 und Abbildung 1). Danicopan erzielte auch bei allen 4 sekundären Endpunkten eine statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 2).

Während des 12-wöchigen Behandlungszeitraums 1 wurde bei 14 von 57 Patienten (24,6 %) in der Gruppe mit Danicopan-Zusatztherapie die Dosis von 150 mg auf 200 mg dreimal täglich erhöht. Vier Patienten (2 randomisiert zu Danicopan und 2 randomisiert zu Placebo) brachen die Behandlung im Behandlungszeitraum 1 ab. Es gab keine Abbrüche wegen Hämolyse.

Siehe Tabelle 2 und Abbildung 1 auf Seite 4

Die Ergebnisse in Woche 24 stimmten mit denen in Woche 12 überein und unterstützen die Aufrechterhaltung der Wirkung. Bei den 55 PNH-Patienten, die 24 Wochen lang Danicopan erhielten, betrug die mittlere LS-Veränderung des Hb-Werts von Studienbeginn bis Woche 24 2,95 g/dl [1,83 mmol/l] (95 %-KI: 2,42 [1,50], 3,48 [2,16]); 69,1 % konnten die Transfusionsvermeidung bis einschließlich Woche 24 aufrechterhalten und 41,8 % zeigten in Woche 24 einen Anstieg des Hb-Werts von ≥ 2 g/dl [1,2 mmol/l] ohne Transfusion. Diese Patienten zeigten auch eine konstante Verbesserung der FACIT-Fatigue-Scores, die über 24 Wochen hinweg anhielt. Die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert betrug 6,19 (95 %-KI: 4,10; 8,29).

Tabelle 2: Analyse der primären und sekundären Endpunkte in Woche 12 (alle randomisierten Patienten)

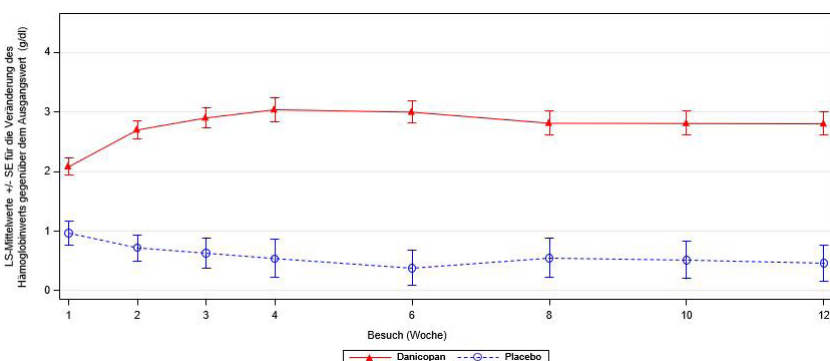
	Danicopan (als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab) N = 57	Placebo (als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab) N = 29
Veränderung des Hämoglobinspiegels (primärer Endpunkt)		
Mittlere Veränderung von Studienbeginn bis Woche 12 (g/dl [mmol/l])	2,81 [1,74]	0,46 [0,29]
Behandlungsunterschied *(95 %-KI)	2,35 [1,46] (1,63 [1,01], 3,06 [1,90])	
Anteil von Patienten mit einem Hämoglobinanstieg von ≥ 2 g/dl [1,2 mmol/l] ohne Transfusion		
In Woche 12 (%)	54,4	0
Behandlungsunterschied** (95 %-KI)	47,5 (32,6; 62,4)	
Anteil von Patienten mit Transfusionsvermeidung		
Bis zum Ende des 12-wöchigen Behandlungszeitraums (%)	78,9	27,6
Behandlungsunterschied** (95 %-KI)	48,4 (31,8; 64,9)	
Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores		
Mittlere Veränderung von Studienbeginn bis Woche 12	8,10	2,38
Behandlungsunterschied** (95 %-KI)	5,72 (2,62; 8,83)	
Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl		
Mittlere Veränderung von Studienbeginn bis Woche 12 ($10^9/l$)	-92,6	-0,9
Behandlungsunterschied* (95 %-KI)	-91,6 (-120,0; -63,3)	

* Basierend auf einem gemischten Modell für Messwiederholungen (*Mixed-Effect Model for Repeated Measures*)

** Die Differenz der Raten und das zugehörige 95 %-KI wurden nach der Methode von Miettinen und Nurminen unter Berücksichtigung der Stratifikationsfaktoren berechnet.

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy

Abbildung 1: Mittlere Veränderung des Hämoglobinwerts von Studienbeginn bis Woche 12 (alle randomisierten Patienten)



Die Wirksamkeitsergebnisse bis Woche 72 stimmen mit denen von Woche 12 und Woche 24 überein und sprechen für die Dauerhaftigkeit und Aufrechterhaltung der Wirkung im zeitlichen Verlauf. Bei Patienten, die Danicopan über einen Zeitraum von 72 Wochen erhielten (N = 16), betrug die durchschnittliche Veränderung des Hb-Werts von Studienbeginn bis Woche 72 2,99 g/dl [1,86 mmol/l].

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Voydeya eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von PNH

gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Danicopan wird nach oraler Gabe rasch resorbiert, wobei die mittlere Zeit bis zur beobachteten Höchstkonzentration etwa 3 Stunden nach der Verabreichung beträgt. Im Dosisbereich von 200 mg bis 800 mg stieg C_{max} weniger als dosisproportional an, wahrscheinlich aufgrund einer löslichkeitsbeschränkten Resorption. Wenn Danicopan zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit verabreicht wurde, waren die AUC und C_{max}

im Vergleich zum nüchternen Zustand um etwa 25 % bzw. 93 % höher. Die mediane T_{max} nach der Verabreichung von Danicopan im nicht nüchternen oder nüchternen Zustand war vergleichbar und lag bei etwa 3,0 bzw. 2,5 Stunden (siehe Abschnitt 4.2).

Danicopan besitzt *in vitro* eine hohe Permeabilität und ist ein P-gp-Substrat, hat aber eine geringe Effluxrate. Die orale Bioverfügbarkeit von Danicopan scheint durch den P-gp-Efflux im Gastrointestinaltrakt nicht beeinflusst zu werden. Danicopan ist kein Substrat von BCRP, OATP1B1 oder OATP1B3.

Verteilung

Danicopan wird in großem Umfang an menschliche Plasmaproteine gebunden (91,5 % bis 94,3 %) und hauptsächlich im Plasma verteilt, wobei das Verhältnis der mittleren $AUC_{0-\infty}$ von Vollblut zu Plasma bei 0,545 liegt. Die Plasmakonzentrationen von Danicopan schienen nach der T_{max} biphasisch abzufallen. Das geschätzte scheinbare orale Verteilungsvolumen für eine 75 kg schwere Person unter Verwendung des populationspharmakokinetischen Modells betrug 168 l für Vc/F und 234 l für Vp/F (insgesamt 402 l), was auf eine mäßige Verteilung von Danicopan im peripheren Gewebe schließen lässt.

Biotransformation

Danicopan wird nach oraler Gabe über Oxidations-, Reduktions- und Hydrolysewege umfangreich metabolisiert (96 %), wobei die Amidhydrolyse als wichtigster Eliminationsweg identifiziert wurde. Die Metabolisierung durch CYP-vermittelte Mechanismen ist minimal.

Elimination

Nach oraler Gabe erfolgt die Ausscheidung hauptsächlich über die Fäzes (ca. 69 % der verabreichten Dosis, gegenüber ca. 25 % der verabreichten Dosis im Urin). In der populationspharmakokinetischen (PK) Analyse bei Patienten mit PNH, die eine klinisch signifikante EVH aufweisen, hat die $t_{1/2}$ einen geschätzten Mittelwert von 7,91 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Danicopan in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter oder Ethnie beobachtet.

Nierenfunktionsstörung

Nach oraler Gabe von Danicopan 200 mg an Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Danicopan (AUC) im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion um etwa 50 %. Die Ausscheidung über die Nieren ist nicht der Hauptweg für die Elimination von Danicopan aus dem Körper, auch nicht bei Personen mit normaler Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Probanden mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) wurde im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Bioverfügbarkeit von Danicopan beobachtet (siehe Abschnitt 4.2). Es wurden keine Studien an Patienten mit

schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In der 6-monatigen Toxizitätsstudie bei Ratten (eine Spezies, die pharmakologisch für Danicopan unempfindlich ist) wurden bei Dosen von 1000 mg/kg/Tag (dem etwa 26-Fachen der menschlichen Exposition bei 200 mg dreimal täglich, basierend auf der AUC) Hypertrophie von Leber, Schilddrüse und Nebennieren beobachtet.

In der 9-monatigen Toxizitätsstudie bei Hunden wurde eine Dosis von 150 mg/kg/Tag nicht vertragen. In der Leber wurden Zielorganwirkungen beobachtet, die zu einer hepatobiliären Cholestase passen und eine Gallengangshypertrophie/-hyperplasie sowie eine Pigmentakkumulation in Kupferzellen und Hepatozyten, vereinbar mit Gallenpigmenten, umfassten. Anstiege von AST, ALT, ALP, GGT und TBIL korrelierten mit den histologischen Befunden in der Leber. Eine Gallengangshypertrophie/-hyperplasie wurde bei Rüden bei einer Dosis von 75 mg/kg/Tag oder höher beobachtet (das etwa 5-Fache der menschlichen Exposition bei 200 mg dreimal täglich, basierend auf der AUC). Allerdings waren die Befunde bei der Dosis von 75 mg/kg/Tag in Schwere und Ausmaß geringer und es gab keine korrelierenden klinisch-pathologischen Befunde.

Genotoxizität/Karzinogenität

Danicopan erwies sich weder im bakteriellen Rückmutationstest nach Ames noch im Mikronukleustest *in vitro* an menschlichen Lymphozyten des peripheren Blutes oder im Mikronukleustest *in vivo* an Ratten als genotoxisch.

Danicopan erwies sich weder in der 6-monatigen Karzinogenitätsstudie an TgRasH2-Mäusen, noch in der 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie an Ratten als krebserregend. In der Studie bei Ratten wurde jedoch unter der höchsten Dosis von 500 mg/kg/Tag eine höhere Inzidenz von Neoplasien des Endometriumeithels beobachtet als bei den Kontrolltieren, obwohl der Rattenstamm eine hohe Hintergrundinzidenz von Endometriumkarzinomen haben kann. Die klinische Relevanz dieses Ergebnisses ist nicht bekannt.

Reproduktions-/ Entwicklungstoxizität

In der Studie zur Fertilität und frühembryonalen Entwicklung bei Kaninchen wurde unter 500 mg/kg/Tag eine verminderte Fortpflanzungsleistung bei männlichen und weiblichen Tieren beobachtet. Diese Dosis ging mit einer schlechten Verträglichkeit einher. Der NOEL für die Reproduktionstoxizität bei männlichen und weiblichen Tieren wurde mit 250 mg/kg/Tag angesetzt (das 7,2- bzw. 8,8-Fache der Exposition beim Menschen).

In der Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Kaninchen wurde bei den F1-Männchen eine Abnahme (um 19, 20 und 18 %) der Spermienkonzentration in den Nebenhoden im Vergleich zu den Kontrolltieren in allen Dosisgruppen (50, 125 bzw. 250 mg/kg/Tag) beobachtet, die jedoch nur in der niedrigen und mittleren Dosisgruppe statistisch signifikant war. Dies hatte keinen

Einfluss auf die Fortpflanzungsfähigkeit der F1-Generation.

Bei Kaninchen zeigten sich bis zu einer mittleren systemischen Exposition der Muttertiere, die etwa 20-mal höher war als die Exposition beim Menschen, keine Auswirkungen auf die frühembryonale und fötale Entwicklung oder auf die postnatale Entwicklung. Bei Ratten gab es bei einer Exposition der Muttertiere, die bis zu etwa 30-mal höher war als die Exposition beim Menschen bei 200 mg dreimal täglich, keine Auswirkungen auf die embryofötale Entwicklung.

Ausscheidung in die Muttermilch

Bei lactierenden Kaninchen wurde Danicopan nach oraler Gabe vom 4. bis zum 10. Tag der Laktation in die Muttermilch ausgeschieden, wobei die Konzentrationen in der Muttermilch im Vergleich zu den Plasmakonzentrationen der Muttertiere bei 50 bzw. 250 mg/kg/Tag etwa 5 bzw. 3,5-mal höher waren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat
Hydrophobes kolloidales Siliziumdioxid
Hypromelloseacetatsuccinat

Filmüberzug

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E 171)
Macrogol 4000
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate in Hart-Polyethylen (HDPE)-Flaschen

Nach Anbruch der Flasche: 48 Tage

2 Jahre in Polyvinylchlorid (PVC)/Polychlorotrifluorethylen (PCTFE)-Blisterpackungen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche

HDPE-Flaschen mit 90 Filmtabletten mit Trocknungsmittel und kindergesichertem Verschluss. Jede Packung enthält 180 Filmtabletten.

Folgende Packungsgrößen sind erhältlich:

- Packungen mit 1 Flasche mit 90 × 50 mg Filmtabletten und 1 Flasche mit 90 × 100 mg Filmtabletten.
- Packungen mit 2 Flaschen mit 90 × 100 mg Filmtabletten.

Blisterpackung

PVC/PCTFE/PVC-Blisterpackung. Jede Packung enthält 168 Filmtabletten.

Folgende Packungsgrößen sind erhältlich:

- Packung mit 4 Wallet-Blisterpackungen (kindergesichert) mit jeweils 21 × 50 mg Filmtabletten und 21 × 100 mg Filmtabletten.
- Packung mit 4 Wallet-Blisterpackungen (kindergesichert) mit jeweils 42 × 100 mg Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Alexion Europe SAS
103–105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
FRANKREICH

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1792/001
EU/1/24/1792/002
EU/1/24/1792/003
EU/1/24/1792/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. April 2024

10. STAND DER INFORMATION

04.2024

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

