

FABHALTA®
(iptacopana)

Novartis Biociências S.A.

Cápsulas Duras

200 mg

Bula Profissional

FABHALTA®

iptacopana

APRESENTAÇÕES

Fabhalta® 200 mg - embalagens contendo 56 cápsulas duras.

VIA ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula dura de Fabhalta® contém 200 mg de iptacopana (na forma de 225,8 mg de cloridrato de iptacopana monoidratada).

Excipientes:

Gelatina dura, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro preto, solução concentrada de amônia, hidróxido de potássio, propilenoglicol e goma-laca.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Fabhalta® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança de Fabhalta® em pacientes adultos com HPN foram avaliadas em dois estudos de Fase 3 multicêntricos, abertos, de 24 semanas: um estudo controlado por comparador ativo (APPLY-PNH; NCT04558918) e um estudo de braço único (APPOINT-PNH; NCT04820530)^[4].

APPLY-PNH: tratamento com anti-C5 em pacientes com HPN

O APPLY-PNH incluiu pacientes adultos com HPN e anemia residual (hemoglobina <10 g/dL) que receberam tratamento anterior com um regime estável de tratamento com anti-C5 (eculizumabe ou ravulizumabe) por pelo menos 6 meses antes da randomização.^[4]

Noventa e sete pacientes foram randomizados na proporção de 8:5 para receber Fabhalta® 200 mg por via oral duas vezes ao dia (n=62) ou para continuar o tratamento com anti-C5 (eculizumabe n=23 ou ravulizumabe n=12) durante todo o período controlado randomizado (RCP) de 24 semanas. A randomização foi estratificada com base no tratamento anterior com anti-C5 e no histórico de transfusões nos últimos 6 meses. Após a conclusão do RCP de 24 semanas, todos os pacientes eram elegíveis para inclusão em um período de extensão de tratamento de 24 semanas e para receber Fabhalta® em monoterapia. Posteriormente, os pacientes foram elegíveis para entrar em um estudo de extensão de longo prazo separado.^[4]

Os pacientes precisavam ser vacinados contra *Neisseria meningitidis* e recomendou-se que fossem vacinados contra *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo B. Se o paciente não tivesse sido vacinado anteriormente ou se fosse necessário um reforço, a vacina era administrada pelo menos 2 semanas antes da primeira dose. Se o tratamento com Fabhalta® fosse iniciado antes de 2 semanas após a vacinação, a profilaxia com medicamentos antibacterianos era administrada.^[5]

Os dados demográficos e as características basais da doença foram bem equilibradas entre os grupos de tratamento (vide Tabela 1).^[5] O tempo médio de tratamento anterior com anti-C5 foi de 3,8 e 4,2 anos para os grupos com Fabhalta® e anti-C5, respectivamente. O tamanho médio basal do clone HPN em hemácias (Tipo II + III) foi de 64,6% para o grupo com Fabhalta® e 57,4% para o grupo com anti-C5. A hemoglobina média basal foi de 8,9 g/dL para ambos os grupos, sendo que aproximadamente 57% e 60% dos pacientes necessitaram de transfusão nos 6 meses anteriores à randomização, nos grupos com Fabhalta® e anti-C5, respectivamente. O nível médio de lactato desidrogenase (LDH) basal foi de 269,1 U/L para o grupo com Fabhalta® e 272,7 U/L para o grupo com anti-C5. Havia 19,4% e 28,6% de pacientes com histórico de eventos adversos vasculares graves (MAVEs) nos grupos com Fabhalta® e anti-C5, respectivamente.^[4,5,8]

Durante o RCP, uma paciente no grupo Fabhalta® descontinuou o tratamento devido à gravidez; nenhum paciente no grupo anti-C5 descontinuou.^[5]

Tabela 1 **Dados Demográficos e Características basais de Paciente no APPLY-PNH^[5,6,8]**

Parâmetros	Estatística	Fabhalta® (n=62)	Anti-C5 (n=35)
Idade (anos)	Média (DP) mín, máx	51,7 (16,9) 22, 84	49,8 (16,7) 20, 82
Sexo Feminino	n (%)	43 (69,4)	24 (68,6)
Raça	n (%)	12 (19,4)	7 (20,0)
Asiática	n (%)	2 (3,2)	2 (5,7)
Preto ou Afro-Americana	n (%)	48 (77,4)	26 (74,3)
Branca ou Caucasiana	n (%)		
Etnia	n (%)	8 (12,9)	2 (5,7)
Hispanica ou Latina	n (%)	51 (82,3)	27 (77,1)
Não Hispanica ou Latina	n (%)	3 (4,8)	6 (17,1)
Não relatada/desconhecida			
Nível de hemoglobina (g/dL)	Média (DP)	8,9 (0,7)	8,9 (0,9)
Nível de LDH (U/L)	Média (DP)	269,1 (70,1)	272,7 (84,8)
Contagem absoluta de reticulócitos (CAR) (10 ⁹ /L)	Média (DP)	193,2 (83,6)	190,6 (80,9)
Pelo menos uma transfusão 12 meses antes da triagem	n (%)	37 (59,7)	22 (62,9)
Pelo menos uma transfusão 6 meses antes da randomização	n (%)	35 (56,5)	21 (60,0)
Número de transfusões 6 meses antes da randomização entre pacientes que receberam transfusão	Média (DP)	3,1 (2,6)	4,0 (4,3)
Histórico de MAVEs (incluindo trombose) nos últimos 12 meses	n (%)	12 (19,4)	10 (28,6)
Duração da doença (anos)	Média (DP)	11,9 (9,8)	13,5 (10,9)
Abreviações: LDH, lactato desidrogenase; MAVEs, principais eventos adversos vasculares; DP, desvio padrão.			

A eficácia baseou-se em dois desfechos primários para demonstrar a superioridade de Fabhalta® em relação ao anti-C5 na obtenção de resposta hematológica após 24 semanas de tratamento, sem necessidade de transfusão, avaliando a proporção de pacientes que demonstraram: 1) aumento sustentado de ≥ 2 g/dL nos níveis de hemoglobina basal (melhora da hemoglobina) e/ou 2) níveis sustentados de hemoglobina ≥ 12 g/dL. Os desfechos secundários incluíram prevenção de transfusões, alteração em relação a linha de base nos níveis de hemoglobina, alteração em relação a linha de base nas pontuações da Avaliação Funcional da Terapia de Doenças Crônicas (FACIT)-Fadiga, ocorrência de hemólise de escape (*breakthrough*) clínica e alteração em relação a linha de base nas contagens absolutas de reticulócitos.^[4]

Fabhalta® foi superior ao tratamento com anti-C5, com uma diferença significativa na taxa de resposta de 80,2% (82,2% vs 2%) para melhora da hemoglobina (aumento sustentado dos níveis de hemoglobina ≥ 2 g/dL em relação a linha de base) e 67% (68,8% vs 1,8%) para nível sustentado de hemoglobina ≥ 12 g/dL sem necessidade de transfusão de hemácias para ambos os desfechos primários, após 24 semanas de tratamento ($p < 0,0001$) (vide Tabela 2).^[1,8]

No geral, mais pacientes alcançaram melhora da hemoglobina no grupo com Fabhalta® (51/60) em comparação com o grupo com anti-C5 (0/35) e hemoglobina sustentada ≥ 12 g/dL (42/60 no grupo com Fabhalta® em comparação com 0/35 no grupo com anti-C5) sem necessidade de transfusão de hemácias (vide Tabela 2).^[1]

Fabhalta® também foi superior ao tratamento com anti-C5 em relação à taxa de prevenção de transfusão com uma diferença de tratamento de 68,9% (94,8% vs 25,9% ($p < 0,0001$)) e alteração em relação a linha de base no nível de hemoglobina (diferença de tratamento de +3,66 g/dL; $p < 0,0001$). O efeito do tratamento de Fabhalta® na hemoglobina foi observado logo no Dia 7 e mantido durante o estudo (consulte a Figura 1).^[4,8]

Fabhalta® foi superior ao tratamento com anti-C5 na melhora da fadiga conforme avaliado pela FACIT-Fadiga (diferença de tratamento de +8,29 pontos; $p < 0,001$), e os pacientes tratados com Fabhalta® apresentaram melhoras

cl clinicamente significativas na fadiga relatada pelo paciente em relação a linha de base (+8,59 pontos). Fabhalta[®] também foi superior ao tratamento com anti-C5 na taxa anualizada de hemólise de escape clínica (diferença de tratamento de 90%; p=0,01) e redução na contagem absoluta de reticulócitos em relação a linha de base (diferença de tratamento de -116,2x10⁹/L; p<0,0001) consistente com a inibição de hemólise extravascular (EVH).^[4]

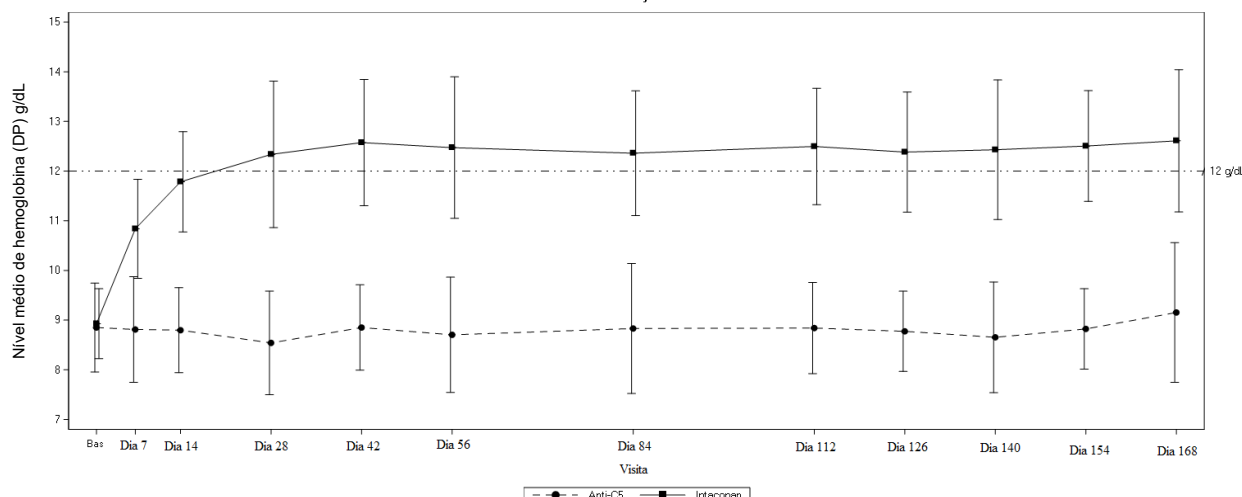
A proporção de LDH em relação a linha de base foi semelhante para ambos os grupos de tratamento, demonstrando que Fabhalta[®] manteve o controle da hemólise intravascular (IVH) após a descontinuação do tratamento com anti-C5 (vide Tabela 2).^[4,8]

Tabela 2 Resultados de eficácia para o período de tratamento randomizado de 24 semanas no APPLY-PNH^[1,8]

Desfechos	Fabhalta[®] (N=62)	Anti-C5 (N=35)	Diferença (IC de 95%) Valor p
Desfechos primários			
Número de pacientes que alcançaram melhora da hemoglobina (aumento sustentado dos níveis de hemoglobina ≥2 g/dL em relação a linha de base na ausência de transfusões)	51/60 ^b	0/35 ^b	80,2 (71,2, 87,6) <0,0001
Taxa de resposta ^c (%)	82,3	2,0	
Número de pacientes que alcançaram nível sustentado de hemoglobina ≥12 g/dL ^a na ausência de transfusões	42/60 ^b	0/35 ^b	67,0 (56,4, 76,9) <0,0001
Taxa de resposta ^c (%)	68,8	1,8	
Desfechos secundários			
Número de pacientes que evitaram transfusão ^{d,e}	59/62 ^b	14/35 ^b	68,9 (51,4, 83,9)
Taxa de prevenção de transfusão ^c (%)	94,8	25,9	<0,0001
Alteração do nível de hemoglobina em relação a linha de base (g/dL) (média ajustada ^{a,f})	3,60	-0,06	3,66 (3,20, 4,12) <0,0001
Alteração na pontuação da FACIT-Fadiga em relação a linha de base (média ajustada ^{a,g})	8,59	0,31	8,29 (5,28, 11,29) <0,0001
Hemólise de escape clínica ^{h,i} , % (n/N)	3,2 (2/62)	17,1 (6/35)	RR=0,10 (0,02, 0,61)
Taxa anualizada de hemólise de escape clínica	0,07	0,67	0,01
Alteração das contagens absolutas de reticulócitos em relação a linha de base (10 ⁹ /L) (média ajustada ^{a,g})	-115,8	0,3	-116,2 (-132,0, -100,3) <0,0001
Proporção de LDH em relação a linha de base (média geométrica ajustada ^{a,g})	0,96	0,98	Proporção = 0,99 (0,89, 1,10) 0,84
% de MAVEs ^h (n/N)	1,6 (1/62)	0	0,03 (-0,03, 0,10)
Taxa anualizada de MAVEs ^h	0,03	0	0,32
Abreviações: RR, razão da taxa; LDH, lactato desidrogenase; MAVEs, principais eventos vasculares adversos.			
^a Avaliado entre os Dias 126 e 168.			
^b Com base em dados observados entre pacientes avaliáveis.			

Desfechos	Fabhalta [®] (N=62)	Anti-C5 (N=35)	Diferença (IC de 95%) Valor p
^c A taxa de resposta reflete a proporção ajustada. ^d Avaliado entre os Dias 14 e 168. ^e A prevenção de transfusão é definida como a ausência de administração de transfusões de concentrado de hemácias ou atender aos critérios para transfusão entre os Dias 14 e 168. ^f Média ajustada avaliada entre os Dias 126 e 168; os valores 30 dias após a transfusão foram excluídos da análise. ^g Média ajustada avaliada entre os Dias 126 e 168; os valores 30 dias após a transfusão foram incluídos na análise. ^h Avaliado entre os Dias 1 e 168. ⁱ Hemólise de escape clínica definida como o cumprimento dos critérios clínicos (diminuição do nível de hemoglobina ≥ 2 g/dL em comparação com a última avaliação ou dentro de 15 dias; ou sinais ou sintomas de hemoglobinúria macroscópica, crise dolorosa, disfagia ou qualquer outro sinal e sintoma clínico significativo relacionado à HPN) e critérios laboratoriais ($> 1,5$ vez o LSN e aumentado em comparação com as 2 últimas avaliações).			

Figura 1 Nível médio de hemoglobina* (g/dL) durante o período de tratamento randomizado de 24 semanas no APPLY-PNH ^[4,9]



Bas: Linha de base

DP: desvio padrão

Em cada visita, apenas os pacientes com valor tanto na linha de base quanto naquela visita são incluídos.

O gráfico mostra a média (+/- DP) com base nos dados de hemoglobina observados no laboratório central.

Os valores de hemoglobina dentro de 30 dias após a transfusão estão incluídos.

* Observação: A figura inclui todos os dados de hemoglobina coletados no estudo, incluindo os valores dentro de 30 dias após a transfusão de RBC.

Os resultados para os desfechos primários foram consistentes nos subgrupos predefinidos estudados, incluindo duração da doença, idade, sexo, hemoglobina na linha de base, histórico de MAVEs, tratamento anterior com anti-C5 (eculizumabe ou ravulizumabe), necessidade de transfusão nos últimos 6 meses, número de transfusões nos últimos 6 meses (<2 ou ≥ 2), nível de LDH na linha de base e duração do tratamento anterior com anti-C5.^[4]

Extensão do tratamento

Um total de 95 pacientes participantes do APPLY-PNH entraram no período de extensão do tratamento de 24 semanas, no qual todos os pacientes receberam Fabhalta[®], resultando em uma exposição total de até 48 semanas. Os resultados de eficácia na semana 48 foram consistentes com os da semana 24 e demonstraram a eficácia sustentada do tratamento com Fabhalta[®].

APPOINT-PNH: Estudo em pacientes virgens de tratamento com inibidor de complemento

O APPOINT-PNH estudou 40 pacientes adultos com HPN (tamanho do clone HPN $\geq 10\%$) com hemoglobina < 10 g/dL e LDH $> 1,5$ LSN, que não foram previamente tratados com um inibidor de complemento. Todos os 40 pacientes receberam Fabhalta[®] 200 mg por via oral duas vezes ao dia durante o período de tratamento principal aberto de 24 semanas. Posteriormente, os pacientes foram elegíveis para inclusão em um período de extensão de tratamento de 24 semanas e continuar a receber o Fabhalta[®], seguido por um estudo de extensão de longo prazo separado.^[4]

Os pacientes precisavam ser vacinados contra *Neisseria meningitidis* e recomendou-se que fossem vacinados contra *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* Tipo B. Se o paciente não tivesse sido vacinado anteriormente ou se fosse necessário um reforço, a vacina era administrada pelo menos 2 semanas antes ou até 2 semanas após a primeira dose. Se o tratamento com Fabhalta[®] fosse iniciado antes de 2 semanas após a vacinação, a profilaxia com medicamentos antibacterianos era administrada.^[5]

A Tabela 3 mostra os dados demográficos e as características da doença na linha de base. Nenhum paciente descontinuou o período de tratamento principal do estudo.

Tabela 3 Dados Demográficos e Características da linha de base do Paciente no APPOINT-PNH^[1,5]

Parâmetros	Estatística	Fabhalta [®] (n=40)
Idade (anos)	Média (DP) mín, máx	42,1 (15,9) 18, 81
Sexo		
Feminino	n (%)	17 (42,5)
Nível de hemoglobina (g/dL)	Média (DP)	8,2 (1,1)
Nível de LDH (U/L)	Média (DP)	1.698,8 (683,3)
Contagem absoluta de reticulócitos (CAR) ($10^9/L$)	Média (DP)	154,3 (63,7)
Pelo menos uma transfusão nos últimos 12 meses antes da triagem	n (%)	27 (67,5)
Pelo menos uma transfusão nos últimos 6 meses antes do tratamento	n (%)	28 (70,0)
Número de transfusões nos últimos 6 meses antes do tratamento entre pacientes que receberam transfusão	Média (DP)	3,1 (2,1)
Histórico de MAVEs (incluindo trombose)	n (%)	5 (12,5)
Duração da doença (anos)	Média (DP)	4,7 (5,5)

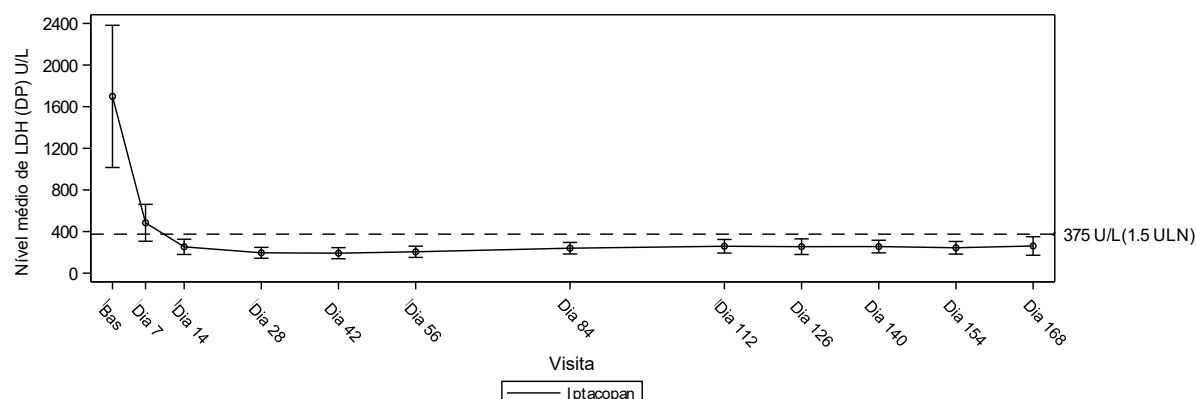
A eficácia baseou-se no desfecho primário que avalia o efeito do tratamento com Fabhalta[®] na proporção de pacientes que alcançaram melhora da hemoglobina (aumento sustentado de ≥ 2 g/dL nos níveis de hemoglobina em relação a linha de base, sem necessidade de transfusão de hemácias, após 24 semanas). Os desfechos secundários incluíam: hemoglobina sustentada ≥ 12 g/dL (sem necessidade de transfusão de hemácias) após 24 semanas, prevenção de transfusão, alteração em relação a linha de base nos níveis de hemoglobina, alteração em relação a linha de base nas pontuações da FACIT-Fadiga, ocorrência de hemólise de escape clínica e alteração em relação a linha de base nas contagens absolutas de reticulócitos.^[4]

O tratamento com Fabhalta[®] resultou em uma taxa de resposta de 92,2% (IC de 95%: 82,5, 100,0) para melhora da hemoglobina, sem necessidade de transfusão de hemácias, após 24 semanas.^[1] A taxa de resposta para pacientes que alcançaram hemoglobina ≥ 12 g/dL, sem necessidade de transfusão de hemácias, foi de 62,8% (IC de 95%: 47,5, 77,5). O tratamento com Fabhalta[®] levou a uma taxa de prevenção de transfusão de 97,6% (IC de 95%: 92,5, 100,0). Os pacientes tratados com Fabhalta[®] apresentaram melhora clinicamente significativa na fadiga relatada pelo paciente (alteração na pontuação da FACIT-Fadiga em relação a linha de base de $+10,8$; IC de 95%: 8,7, 12,8). Nenhum paciente apresentou hemólise de escape clínica ou MAVEs. Quando comparado com a linha de base, em pacientes tratados com Fabhalta[®], os níveis de hemoglobina aumentaram 4,3 g/dL (IC de 95%: 3,9, 4,7), as contagens absolutas de reticulócitos alteraram $-82,5 \times 10^9/L$ (IC de 95%: $-89,3$; $-75,6$) e a mudança na porcentagem de LDH foi de $-83,6\%$ (IC de 95%: $-84,9$, $-82,1$) após 24 semanas.^[1] O efeito do tratamento de Fabhalta[®] no LDH foi observado logo no Dia 7 e atingiu $< 1,5$ LSN no Dia 14, o que foi mantido durante o estudo. (Consulte a Tabela 4 e a Figura 2).^[4]

Tabela 4 Resultados de eficácia para o período de tratamento principal de 24 semanas no APPOINT-PNH ^[1]

Desfechos	Fabhalta [®] (N=40) IC de 95%
Desfecho primário	
Número de pacientes que alcançaram melhora da hemoglobina (aumento sustentado dos níveis de hemoglobina ≥ 2 g/dL em relação a linha de base ^a na ausência de transfusões)	31/33 ^b
Taxa de resposta ^c (%)	92,2 (82,5, 100,0) ^d
Desfechos secundários	
Número de pacientes que alcançaram nível sustentado de hemoglobina ≥ 12 g/dL ^a a na ausência de transfusões	19/33 ^b
Taxa de resposta ^c (%)	62,8 (47,5, 77,5)
Número de pacientes que evitaram transfusão ^{e, f}	40/40 ^b
Taxa de prevenção de transfusão ^c (%)	97,6 (92,5, 100,0)
Alteração do nível de hemoglobina em relação a linha de base (g/dL) (média ajustada ⁱ)	+4,3 (3,9, 4,7)
Alteração na pontuação da FACIT-Fadiga em relação a linha de base (média ajustada ⁱ)	+10,8 (8,7, 12,8)
Hemólise de escape clínica ^{g,h} , % (n/N)	0/40
Taxa anualizada de hemólise de escape clínica	0,0 (0,0, 0,2)
Alteração na contagem absoluta de reticulócitos em relação a linha de base (10 ⁹ /L) (média ajustada ^j)	-82,5 (-89,3, -75,6)
Alteração no percentual de LDH em relação a linha de base (média ajustada ^j)	-83,6 (-84,9, -82,1)
Porcentagem de pacientes com MAVES ^h	0,0
^a Avaliado entre os dias 126 e 168. ^b Com base em dados observados entre pacientes avaliáveis. ^c A taxa de resposta reflete a proporção ajustada. ^d O limite para demonstração de benefício foi de 15%, representando a taxa que seria esperada no tratamento com anti-C5. ^e Avaliado entre os dias 14 e 168. ^f A prevenção de transfusão é definida como a ausência de administração de transfusões de concentrado de hemácias entre os dias 14 e 168 ou atender aos critérios para transfusão entre os dias 14 e 168. ^g Hemólise de escape clínica definida como o cumprimento dos critérios clínicos (diminuição do nível de hemoglobina ≥ 2 g/dL em comparação com a última avaliação ou dentro de 15 dias; ou sinais ou sintomas de hemoglobinúria macroscópica, crise dolorosa, disfagia ou qualquer outro sinal e sintoma clínico significativo relacionado à HPN) e critérios laboratoriais (LDH $> 1,5$ vez o LSN e aumentado em comparação com as 2 últimas avaliações). ^h Avaliado entre os dias 1 e 168. ⁱ Média ajustada avaliada entre os dias 126 e 168, valores dentro de 30 dias após a transfusão foram excluídos da análise. ^j Média ajustada avaliada entre os dias 126 e 168, valores dentro de 30 dias após a transfusão foram incluídos na análise.	

Figura 2 Nível médio de LDH (U/L) durante o período de tratamento principal de 24 semanas no APPOINT-PNH ^[4]



Os resultados para o desfecho primário foram consistentes nos subgrupos predefinidos examinados, incluindo duração da doença, idade, sexo, hemoglobina basal, histórico de MAVEs, necessidade de transfusão nos últimos 6 meses, número de transfusões nos últimos 6 meses (<2 ou ≥2).^[1]

Extensão do tratamento

Todos os 40 pacientes participantes do estudo APPOINT-PNH entraram no período de extensão do tratamento de 24 semanas, onde todos os pacientes continuaram o tratamento com Fabhalta®, resultando em uma exposição total de até 48 semanas. Os resultados de eficácia semana 48 foram consistentes com os da semana 24 demonstrando a eficácia sustentada do tratamento com Fabhalta®.

Referências bibliográficas

1. [2.5 Visão Geral Clínica]. LNP023C1 (CTD 2.5 Visão geral clínica na hemoglobinúria paroxística noturna). Novartis. 29-Mar-2023.
2. [2.4 Visão Geral Não Clínica]. LNP023C1 (Iptacopana) – 2.4 Visão geral não clínica. Novartis. 21-Fev-2023.
3. [2.7.2 Resumo dos Estudos de Farmacologia Clínica] LNP023 (Iptacopana- CLPN023) – 2.7.2 Resumo dos Estudos de Farmacologia Clínica. Novartis. 02-Mar-2023.
4. [2.7.3 Resumo de Eficácia Clínica] LNP023C1 (Iptacopana) – 2.7.3 Resumo de Eficácia Clínica na hemoglobinúria paroxística noturna. Novartis. 10-Mar-2023.
5. [2.7.4 Resumo de Segurança Clínica] LNP023C1 (2.7.4 Resumo de Segurança Clínica na hemoglobinúria paroxística noturna. Novartis. 10-Mar-2023.
6. [Estudo CLNP023C12302]. Estudo aberto randomizado, multicêntrico, controlado por comparador ativo para avaliar a eficácia e a segurança do LNP023 oral, duas vezes ao dia, em pacientes adultos com HPN e anemia residual, apesar do tratamento com um anticorpo anti-C5 intravenoso. Novartis. 27-Fev-2023.
7. 2.5 Clinical Overview, Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – ADR section to remove PNH-REP data from frequency calculation. Novartis. 2023.
8. CLNP023C12302. Supplementary Clinical Study Report, v1.0 A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody. Novartis. 06-Mar-2023
9. 2.5 Clinical Overview Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Updates to APPLY-PNH (CLNP023C12302) analyses. Novartis. 14-Feb-2024

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Inibidores do complemento.

Código ATC: L04AJ08

Mecanismo de ação

Iptacopana é um inibidor do complemento proximal que tem como alvo o Fator B (FB) para inibir seletivamente a via alternativa, deixando intacta a sinalização direta da lectina e das vias clássicas. A inibição do FB impede a atividade da C3 convertase relacionada à via alternativa e a subsequente formação de C5 convertase.

Na HPN, a hemólise intravascular (IVH) é mediada pelo complexo de ataque à membrana (MAC) a jusante, enquanto a hemólise extravascular (EVH) é facilitada pela opsonização com fragmentos de C3. Iptacopana atua proximalmente na via alternativa da cascata do complemento para controlar tanto a EVH mediada por C3 quanto a IVH mediada por complexo terminal do complemento.

Farmacodinâmica

O início da inibição de biomarcadores da via alternativa do complemento, ensaio de via alternativa *ex vivo* e Bb plasmático (fragmento Bb de FB), foi ≤ 2 horas após uma dose única de iptacopana em voluntários saudáveis.

Em pacientes com HPN que recebem tratamento concomitante com anti-C5 e iptacopana 200 mg duas vezes ao dia, o ensaio de via alternativa *ex vivo* e o Bb plasmático diminuíram em relação ao valor de linha de base em 54,1% e 56,1%, respectivamente, na primeira observação no Dia 8. Em pacientes com HPN virgens de tratamento, esses mesmos biomarcadores diminuíram em relação ao valor de linha de base em 78,4% e 58,9%, respectivamente, na primeira observação após 4 semanas de tratamento com iptacopana 200 mg duas vezes ao dia.

Em pacientes com HPN em tratamento concomitante com anti-C5 e iptacopana 200 mg duas vezes ao dia, o tamanho médio do clone HPN de hemácias (RBC) foi de 54,8% na linha de base e aumentou para 89,2% após 13 semanas; a proporção de RBCs de HPN Tipo II + III com depósito de C3 foi de 12,4% na linha de base e diminuiu para 0,2% após 13 semanas. Em pacientes com HPN virgens de tratamento, o tamanho médio do clone HPN de hemácias foi de 49,1% na linha de base e aumentou para 91,1% após 12 semanas; havia RBCs de HPN Tipo II + III insignificantes com depósito de C3 nesta população devido à predominância de IVH.

Iptacopana reduz os níveis séricos de LDH. Em pacientes com HPN previamente tratados com eculizumabe, todos os pacientes tratados com iptacopana 200 mg duas vezes ao dia alcançaram uma redução dos níveis de LDH para $< 1,5$ vezes o limite superior de normalidade (LSN) após 13 semanas e mantiveram o efeito até o final do estudo. Em pacientes com HPN virgens de tratamento, iptacopana 200 mg duas vezes ao dia reduziu o LDH em $> 60\%$ em comparação com a linha de base após 12 semanas e manteve o efeito até o final do estudo.

Eletrofisiologia cardíaca

Em um estudo clínico do intervalo QTc em voluntários saudáveis, doses únicas supraterapêuticas de iptacopana de até 1200 mg (que forneceram pico de concentração maior que 4 vezes da dose máxima recomendada a humanos (DMRH)) não mostraram efeito na repolarização cardíaca ou no intervalo QT.

Farmacocinética

Absorção

Após a administração oral, a iptacopana atingiu o pico de concentração plasmática aproximadamente 2 horas após a dose. No regime posológico recomendado de 200 mg duas vezes ao dia, o estado de equilíbrio é alcançado em aproximadamente 5 dias com pequena acumulação (1,4 vez). Os dados de $C_{\text{máx}}$ e AUC de um estudo do efeito dos alimentos que envolve a administração de iptacopana a voluntários saudáveis em jejum ou com uma refeição com alto teor de gordura indicaram que a exposição à iptacopana não é afetada pelos alimentos. Portanto, Fabhalta® pode ser tomado com ou sem alimentos.

Distribuição

Iptacopana mostrou ligação às proteínas plasmáticas dependente da concentração devido à ligação ao FB alvo na circulação sistêmica. Iptacopana apresentou 75% a 93% de ligação às proteínas *in vitro* nas concentrações plasmáticas clínicas relevantes. Após administração de iptacopana 200 mg duas vezes ao dia, o volume aparente de distribuição no estado de equilíbrio foi de aproximadamente 288 L.

Biotransformação/metabolismo

O metabolismo é uma via de eliminação predominante para iptacopana com aproximadamente 50% da dose atribuída às vias oxidativas. O metabolismo da iptacopana inclui N-desalquilação, O-desetilação, oxidação e desidrogenação, principalmente impulsionada pelo CYP2C8 (98%) com uma pequena contribuição do CYP2D6 (2%). Glicuronidação (UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8) é uma via secundária. No plasma, a iptacopana foi o principal componente respondendo por 83% da AUC 0-48hr. Dois acil glicuronídeos foram os únicos metabólitos detectados no plasma e foram menores, respondendo por 8% e 5% da AUC 0-48hr. Os metabólitos de Iptacopana não são considerados farmacologicamente ativos.

Eliminação

Em um estudo em humanos, após uma dose oral única de 100 mg de [14C] iptacopana, a excreção total média de radioatividade (iptacopana e metabólitos) foi de 71,5% nas fezes e 24,8% na urina, resultando em excreção média total de > 96% da dose. Especificamente, 17,9% da dose foi excretada como iptacopana original na urina e 16,8% nas fezes. A meia-vida ($t_{1/2}$) de iptacopana no estado de equilíbrio é de aproximadamente 25 horas após a administração de Fabhalta® 200 mg duas vezes ao dia.

Linearidade/não linearidade

Em doses entre 25 mg e 200 mg duas vezes ao dia, a iptacopana, em geral, era menos do que proporcional à dose. No entanto, as doses orais de 100 mg e 200 mg foram aproximadamente proporcionais à dose.

Estudos de Fase 2

A eficácia de Fabhalta® em adultos com HPN também foi corroborada por dois estudos abertos de Fase 2 (CLNP023X2201 como terapia adicional a ecilizumabe e CLNP023X2204 como monoterapia) em 29 pacientes com hemólise ativa e um tamanho de clone HPN de hemácias de pelo menos 10%, nível médio de hemoglobina <10,5 g/dL e um nível de LDH de pelo menos 1,25 X LSN. Os pacientes que receberam Fabhalta® como terapia adjuvante no estudo CLNP023X2201 descontinuaram o ecilizumabe durante o estudo e continuaram com Fabhalta® em monoterapia. Esses 29 pacientes foram tratados por até 3,4 anos com Fabhalta® em monoterapia e apresentaram aumento sustentado nos níveis de hemoglobina e redução nos níveis de LDH durante o tratamento.^[4]

Dados de segurança pré-clínicos

Dados pré-clínicos não revelam risco especial para humanos com base nos estudos convencionais da farmacologia de segurança, da toxicidade de doses repetidas, da genotoxicidade, do potencial carcinogênico e da toxicidade reprodutiva.

Farmacologia de segurança

Os estudos de segurança cardiovascular de iptacopana foram realizados em ratos, cães e macacos após administração oral. Nenhum efeito cardiovascular foi observado em ratos após uma dose oral única de 1000 mg/kg (equivalente a aproximadamente 10 vezes a dose máxima recomendada a humanos (DMRH) com base na $C_{máx}$). Em cães, após o início do tratamento, observou-se aumento da frequência cardíaca dependente da dose e diminuição da pressão arterial. A magnitude das alterações da frequência cardíaca diminuiu com o tempo e o efeito não foi considerado adverso até 150 mg/kg/dia (equivalente a aproximadamente 14 vezes a DMRH com base na AUC e aproximadamente 19 vezes com base na $C_{máx}$) e sem nível de efeito no QTc a 100 mg/kg (equivalente a aproximadamente 9 vezes a DMRH com base na $C_{máx}$). Em macacos cynomolgus, foi observado prolongamento do QTc após administração única de iptacopana ≥ 300 mg/kg (equivalente a > 21 vezes a DMRH com base em $C_{máx}$).^[2]

Nenhum efeito relacionado a iptacopana no sistema respiratório ou nervoso foi identificado em estudos pré-clínicos de farmacologia de segurança.^[2]

Toxicidade de doses repetidas

O perfil de segurança pré-clínica de iptacopana foi avaliado em ratos com doses orais de até 750 mg/kg/dia (aproximadamente 7 vezes a DMRH com base na AUC) por 26 semanas e em cães com doses orais de até 150 mg/kg/dia por via oral (aproximadamente 14 vezes a DMRH com base na AUC) por 39 semanas. Achados adversos e irreversíveis nos estudos de toxicidade crônica limitaram-se à fibrose da medula óssea e diseritropoiese em um cão na dose mais alta. Achados reversíveis e não graves incluíram hipertrofia das células foliculares da tireoide e degeneração tubular testicular.^[2]

Efeitos cardíacos adversos (por exemplo, degeneração celular e fibrose) foram observados apenas em estudos em cães de curta duração de até 4 semanas de duração em doses ≥ 300 mg/kg/dia (equivalente a >39 vezes a DMRH com base na AUC).^[2]

Mutagenicidade e carcinogenicidade

Iptacopana não foi genotóxica ou mutagênica em uma série de testes *in vitro* e *in vivo*. Estudos de carcinogenicidade realizados com iptacopana em camundongos e ratos por meio da administração oral não identificaram nenhum potencial carcinogênico. As doses mais altas de iptacopana estudadas em camundongos (1000 mg/kg/dia) e ratos (750 mg/kg/dia) foram aproximadamente 4 e 12 vezes a DMRH com base na AUC, respectivamente.^[2]

Toxicidade reprodutiva

Para informações sobre toxicidade reprodutiva, veja a seção “Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo”.

Populações especiais

Uma análise farmacocinética populacional foi realizada em dados de 234 pacientes. Idade, peso corporal, TFG_e, raça e sexo não influenciaram significativamente a farmacocinética de iptacopana. Estudos que incluíram indivíduos asiáticos mostraram que a farmacocinética de iptacopana foi semelhante a indivíduos caucasianos (brancos).

Comprometimento renal

Apenas 17,9% de iptacopana foram excretados na urina como medicamento original. Portanto, o rim é uma via de eliminação secundária. O efeito do comprometimento renal no *clearance* da iptacopana foi avaliado por meio de uma análise farmacocinética populacional. Não houve diferenças clinicamente relevantes no *clearance* de iptacopana entre pacientes com função renal normal e pacientes com comprometimento renal leve (TFG_e 60 a <90 mL/min/1,73m²) ou moderado (TFG_e 30 a <60 mL/min/1,73m²), e nenhum ajuste de dose é necessário (vide seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Pacientes com comprometimento renal grave ou em diálise não foram estudados.

Comprometimento hepático

Com base em um estudo em pacientes com comprometimento hepático leve, moderado ou grave, foi observado um efeito insignificante na exposição de iptacopana. Um aumento de aproximadamente 1,04 vez na C_{máx} de iptacopana foi observado em pacientes com comprometimento hepático leve (n=8) e nenhuma alteração foi observada em pacientes com comprometimento hepático moderado (n=8) ou grave (n=6). O aumento na AUC_{inf} em pacientes com comprometimento hepático leve e grave foi de 1,03 vez, enquanto não houve alteração em pacientes com comprometimento hepático moderado.

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com comprometimento hepático leve, moderado ou grave (vide seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Fabhalta[®] é contraindicado:

- Em pacientes com hipersensibilidade a iptacopana ou a qualquer um dos excipientes.
- Em pacientes não vacinados atualmente contra *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae* a menos que o risco de adiar o tratamento com Fabhalta[®] supere o risco de desenvolver uma infecção por essas bactérias encapsuladas (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).
- Para iniciação em pacientes com infecção grave não solucionada causada por bactérias encapsuladas, incluindo *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ou *Haemophilus influenzae* tipo B.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecções graves causadas por bactérias encapsuladas

O uso de inibidores do complemento, como Fabhalta[®], pode predispor os indivíduos a infecções graves, com risco à vida ou fatais causadas por bactérias encapsuladas. Para reduzir o risco de infecção, os pacientes devem ser vacinados contra bactérias encapsuladas, incluindo *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*. Recomenda-se vacinar os pacientes contra *Haemophilus influenzae* tipo B, se disponível. Consulte as recomendações das diretrizes locais de vacinação.

As vacinas devem ser administradas pelo menos 2 semanas antes da administração da primeira dose de Fabhalta®. Caso Fabhalta® deva ser iniciado antes da vacinação, os pacientes devem ser vacinados o mais rápido possível e receber profilaxia antibacteriana até 2 semanas após a administração da vacina.

Se necessário, os pacientes podem ser revacinados de acordo com as recomendações das diretrizes locais de vacinação.

A vacinação reduz, mas não elimina, o risco de infecção grave. Infecções graves podem tornar-se rapidamente de risco à vida ou fatais se não forem reconhecidas e tratadas precocemente. Os pacientes devem ser informados e monitorados quanto aos primeiros sinais e sintomas de infecção grave. Os pacientes devem ser imediatamente avaliados e tratados se houver suspeita de infecção. O uso de Fabhalta® durante o tratamento de infecções graves pode ser considerado após uma avaliação dos riscos e benefícios (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Monitoramento das manifestações de HPN após a descontinuação do Fabhalta®

Se o tratamento com Fabhalta® precisar ser descontinuado, os pacientes devem ser rigorosamente monitorados quanto a sinais e sintomas de hemólise por pelo menos 2 semanas após a última dose. Esses sinais incluem níveis elevados de lactato desidrogenase (LDH), juntamente com diminuição súbita na hemoglobina ou no tamanho do clone de HPN, fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, dispneia, principais eventos adversos vasculares (incluindo trombose), disfagia ou disfunção erétil. Se a descontinuação de Fabhalta® for necessária, considerar terapia alternativa.

Se ocorrer hemólise após a descontinuação de Fabhalta®, deve ser considerado o reinício do tratamento com Fabhalta®, se apropriado, ou o início de outro tratamento para HPN.

Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo

Gravidez

Resumo de riscos

Não há dados suficientes sobre o uso do Fabhalta® em mulheres grávidas para informar um risco associado ao medicamento de defeitos congênitos graves, aborto espontâneo ou outros resultados maternos ou fetais adversos. Existem riscos para a mãe e para o feto associados à HPN não tratada na gravidez (vide Considerações Clínicas). O uso de Fabhalta® em mulheres grávidas ou mulheres que planejam engravidar pode ser considerado após uma avaliação dos riscos e benefícios.

Estudos de reprodução animal em ratos e coelhos demonstraram que a administração oral de Fabhalta® durante a organogênese não induziu toxicidade embrionária ou fetal adversa até as doses mais altas testadas. Isso corresponde a 5 vezes (ratos) e 8 vezes (coelhos) a dose máxima recomendada em humanos (DMRH) de 200 mg duas vezes ao dia com base na AUC (vide Dados em animais).

Considerações clínicas

Risco fetal/embrionário e/ou materno associado à doença

A hemoglobinúria paroxística noturna na gravidez está associada a resultados maternos adversos, incluindo piora da citopenia, eventos trombóticos, infecções, sangramento, abortos espontâneos e aumento da mortalidade materna, bem como resultados fetais adversos, incluindo morte fetal e parto prematuro.

Dados

Dados em animais

No estudo de desenvolvimento embriofetal em ratos, a iptacopana administrado por via oral durante a organogênese não induziu toxicidade materna, embrionária ou fetal adversa até a dose mais alta de 1.000 mg/kg/dia, que corresponde a 5 vezes a DMRH com base na AUC. Achados não adversos em ratos incluíram atrasos na ossificação do crânio fetal e cistos benignos no lado esquerdo da região parietal da cabeça, sem impacto no crânio, cérebro ou qualquer outra estrutura da cabeça, observados em apenas dois fetos em uma de 22 ninhadas a 1.000 mg/kg/dia.

No estudo de desenvolvimento embriofetal em coelhos, a iptacopana não induziu toxicidade embrionária ou fetal adversa em qualquer dose administrada por via oral, enquanto a toxicidade materna foi observada devido à perda de peso corporal adversa e consumo reduzido de alimentos em animais prenhes na dose mais alta de 450 mg/kg/dia, o que corresponde a 8 vezes a MRHD com base na AUC.

No estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, com iptacopana administrada por via oral a fêmeas durante a gestação, parto e lactação (desde o 6º dia de gestação até o 21º dia de lactação), não houve efeitos adversos em fêmeas prenhas e filhotes até a dose mais alta testada de 1.000 mg/kg/dia (5 vezes a DMRH estimada com base na AUC).

Lactação

Resumo de riscos

Não se sabe se a iptacopana é transferida para o leite materno após a administração oral de Fabhalta®. Não há dados sobre os efeitos de Fabhalta® na criança amamentada ou na produção de leite.

Os benefícios da amamentação na saúde e no desenvolvimento devem ser considerados em conjunto com a necessidade clínica da mãe para o Fabhalta® e quaisquer efeitos adversos em potencial (por ex., infecções graves decorrentes de bactérias encapsuladas) no lactente a partir do Fabhalta® ou da condição subjacente materna.

Dado que muitos medicamentos são excretados no leite humano e devido ao potencial de reações adversas graves na criança que está sendo amamentada, a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento e durante 5 dias após a dose final.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo

Infertilidade

Não existem dados humanos sobre o efeito de Fabhalta® na fertilidade. Em estudos de fertilidade animal de dose oral, a iptacopana não afetou a fertilidade em ratos machos até a dose mais alta testada (750 mg/kg/dia), que corresponde a 6 vezes a DMRH com base na AUC. Efeitos reversíveis no sistema reprodutor de machos (degeneração tubular testicular e hipoespermatogênese) foram observados em estudos de toxicidade de dose repetida após administração oral em ratos e cães em doses > 3 vezes a DMRH com base na AUC, sem efeitos aparentes no número, morfologia ou motilidade de espermatozoides ou fertilidade.

No estudo de fertilidade de fêmeas e do desenvolvimento embrionário inicial em ratos, os achados relacionados a iptacopana foram limitados ao aumento das perdas pré e pós-implantação e, conseqüentemente, diminuição do número de embriões vivos apenas na dose mais alta de 1.000 mg/kg/dia por via oral, que corresponde a aproximadamente 5 vezes a DMRH com base na AUC. A dose de 300 mg/kg/dia é o nível sem efeito adverso observado (NOAEL) que corresponde a aproximadamente 2 vezes a DMRH com base na AUC.

Este medicamento pertence à categoria B de risco à gravidez, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro preto que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se espera que Fabhalta® tenha interações clinicamente relevantes com outros medicamentos com base nos resultados abaixo.

Iptacopana não inibe as enzimas comuns do citocromo P450 (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4/5) ou induz CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9 ou 2C19 em concentrações clinicamente relevantes. Iptacopana não inibe os transportadores MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2. Iptacopana é um substrato para CYP2C8 e OATP1B1/1B3 (transportadores). A administração concomitante com clopidogrel (um inibidor moderado de CYP2C8) ou ciclosporina (um potente inibidor de OATP1B1/1B3) não levou a aumentos clinicamente relevantes na $C_{\text{máx}}$ ou na área sob a curva (AUC)_{inf} da iptacopana. Iptacopana não afetou a exposição da digoxina (um substrato da glicoproteína P) ou da rosuvastatina (um substrato do OATP). Vide seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS.

Um estudo específico de interação medicamentosa no qual iptacopana foi administrada concomitantemente com outros medicamentos foi conduzido em voluntários saudáveis e não demonstrou nenhuma interação clinicamente relevante:

Quando administrado concomitantemente com clopidogrel (um inibidor moderado de CYP2C8), a $C_{\text{máx}}$ e a AUC da iptacopana aumentaram 5% e 36%, respectivamente.

Quando administrada concomitantemente com ciclosporina (um potente inibidor de OATP 1B1/1B3), a $C_{\text{máx}}$ e a AUC de iptacopana aumentaram 41% e 50%, respectivamente.

Na presença de iptacopana, a $C_{\text{máx}}$ da digoxina (um substrato da PgP) aumentou 8% enquanto a AUC permaneceu inalterada.

Na presença de iptacopana, a $C_{\text{máx}}$ e a AUC da rosuvastatina (um substrato de OATP) permaneceram inalteradas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o medicamento em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Armazenar em sua embalagem original.

O prazo de validade a partir da data de fabricação é de 36 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do medicamento

Cápsulas duras de 200 mg: amarelas claras, opacas, com “LNP200” impresso no corpo e “NVR” na tampa, contendo pó branco a quase branco a rosa-arroxeadado claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada é de 200 mg duas vezes ao dia.

Caso uma dose ou doses tenha(m) sido esquecida(s), o paciente deve ser aconselhado a tomar uma dose de Fabhalta® o mais rápido possível (mesmo que seja um pouco antes da próxima dose programada) e depois retomar o cronograma posológico regular.

A HPN é uma doença que requer tratamento crônico. A descontinuação deste medicamento não é recomendada a menos que clinicamente indicado (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Pacientes que trocam de anti-C5 (eculizumabe, ravulizumabe) ou outras terapias para HPN para o Fabhalta®

Para reduzir o possível risco de hemólise com a descontinuação abrupta do tratamento:

- Para pacientes que trocam de eculizumabe, Fabhalta® deve ser iniciado no máximo 1 semana após a última dose de eculizumabe.
- Para pacientes que trocam de ravulizumabe, Fabhalta® deve ser iniciado no máximo 6 semanas após a última dose de ravulizumabe.
- Ao trocar de outras terapias de HPN para Fabhalta®, o intervalo de administração da dose e o modo de ação dos medicamentos anteriores devem ser considerados.

Aderência ao cronograma posológico

Os profissionais de saúde devem orientar os pacientes com HPN sobre a importância da aderência ao cronograma posológico a fim de minimizar o risco de hemólise (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Populações especiais

Comprometimento renal

Não é necessário nenhum ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal leve (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] de 60 a <90 mL/min/1,73 m²) a moderado (TFGe de 30 a <60 mL/min/1,73 m²). Não há dados atualmente disponíveis em pacientes com comprometimento renal grave ou em diálise. O uso de Fabhalta® não é recomendado em pacientes com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) < 30 mL/min/1,73 m²) com ou sem hemodiálise (vide seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Comprometimento hepático

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com comprometimento hepático leve (Child-Pugh classe A), moderado (Child-Pugh classe B) ou grave (Child-Pugh classe C) (vide seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia de Fabhalta® em pacientes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com 65 anos ou mais (vide seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Método de administração

Para uso oral. Fabhalta® pode ser tomado com ou sem alimentos (vide seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança de Fabhalta® é baseado na análise de dados de segurança agrupados de 164 pacientes com HPN tratados com Fabhalta® 200 mg duas vezes ao dia em vários estudos. A duração mediana da exposição ao Fabhalta® foi de 10,2 meses. As reações adversas mais comumente relatadas em pacientes tratados com Fabhalta® foram infecção do trato respiratório superior (18,9%), cefaleia (18,3%) e diarreia (11%%).

Reações adversas a partir de estudos clínicos

As reações adversas ao medicamento a partir de estudos clínicos (Tabela 5) estão relacionadas de acordo com a classe de sistema orgânico do MedDRA. Em cada classe de sistema orgânico, as reações adversas ao medicamento são classificadas por frequência, relacionando primeiramente as reações mais frequentes. Dentro de cada agrupamento de frequência, as reações adversas ao medicamento são apresentadas em ordem de gravidade decrescente. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento baseia-se na convenção a seguir (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$).

Tabela 5 Reações adversas ao medicamento a partir de estudos clínicos em pacientes com HPN

Classe de Sistema Orgânico do MedDRA	Reações adversas	Agrupamento de estudos sobre HPN N = 164 n (%)	Categoria de frequência
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Diminuição na contagem de plaquetas ¹	12 (7,3)	Comum
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	18 (11,0)	Muito Comum
	Dor abdominal ²	16 (9,8)	Comum
	Náusea	12 (7,3)	Comum
Infecções e infestações	Infecção do trato respiratório superior ³	31 (18,9)	Muito Comum
	Pneumonia bacteriana	1 (0,6)	Incomum
	Infecção no trato urinário ⁴	8 (4,9)	Comum
	Bronquite ⁵	4 (2,4)	Comum
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	9 (5,5)	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia ⁶	30 (18,3)	Muito Comum
	Tontura	5 (3,0)	Comum
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Urticária	1 (0,6)	Incomum

¹ Diminuição na contagem de plaquetas inclui termos preferenciais de trombocitopenia e diminuição na contagem de plaquetas.

² Dor abdominal inclui termos preferenciais de dor abdominal, dor abdominal superior, sensibilidade abdominal e desconforto abdominal.

³ Infecção do trato respiratório superior inclui termos preferenciais de gripe, nasofaringite, faringite, rinite, sinusite e infecção do trato respiratório superior.

⁴ Infecção do trato urinário inclui termos preferenciais de infecção do trato urinário e cistite por *Escherichia*.

⁵ Bronquite inclui os termos preferenciais de bronquite, bronquite por *Haemophilus* e bronquite bacteriana.

Extensão do tratamento

Pacientes que completaram o período de tratamento de 24 semanas nos estudos clínicos APPLY-PNH ou APPOINT-PNH eram elegíveis para continuar no tratamento com Fabhalta® em um período de extensão do tratamento de 24 semanas, para um período total de tratamento de até 48 semanas. O perfil de segurança do período de extensão do tratamento foi consistente com o perfil de segurança conhecido de Fabhalta®, sem mortes ou interrupções devido a eventos adversos até 48 semanas.

Descrição de reações adversas selecionadas

Diminuição na contagem de plaquetas

As diminuições na contagem de plaquetas foram geralmente leves e transitórias. Alguns pacientes com trombocitopenia pré-existente tiveram reduções adicionais para Grau 3 ou 4 (com base na versão 4.03 dos CTCAE).

Infeções

Em estudos clínicos sobre HPN, incluindo estudos de Fase 2 e Fase 3, 1 de 164 pacientes com HPN relataram pneumonia bacteriana grave durante o tratamento com Fabhalta®. O paciente tinha sido vacinado contra *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo B e se recuperou após o tratamento com antibióticos enquanto continuou o tratamento com Fabhalta®.

Sinais vitais e laboratoriais

Aumento do colesterol no sangue e da pressão arterial

Em pacientes tratados com iptacopana 200 mg duas vezes ao dia em estudos clínicos de HPN, foi observado o aumento médio em relação ao valor basal de aproximadamente 28 mg/dl no mês 6 para o colesterol total e o colesterol LDL. Os valores médios mantiveram-se dentro dos padrões de normalidade. Foi observado aumento na pressão arterial, particularmente na pressão arterial diastólica (PAD), (aumento médio de 4,7 mmHg no mês 6). A média da PAD não ultrapassou 80 mmHg. O aumento do colesterol total, LDL-C e a PAD está correlacionado com aumentos da hemoglobina (melhora da anemia) em pacientes com HPN. A relevância clínica dos achados deve ser avaliada com base na característica individual de cada paciente e gerenciada de acordo.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Dados limitados estão disponíveis em relação à superdosagem em humanos. Durante os estudos clínicos, alguns pacientes tomaram até 800 mg de Fabhalta® diariamente e isso foi bem tolerado. Em voluntários saudáveis, a dose mais elevada foi de 1.200 mg administrada em dose única e foi bem tolerada.

Medidas adjuvantes gerais e um tratamento sintomático devem ser iniciados na hipótese de suspeita de superdosagem.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0068.1187

Produzido por: Novartis Pharma Produktions GmbH, Wehr, Alemanha.

Importado e Registrado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90

São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



CDS 22.02.24 + CDS 25.02.25
2024-PSB/GLC-1405-sVPS2

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/03/2025	0365482251	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/08/2023	0928843/23-1	12248 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO (NOVO IFA) - VIA DE DESENVOLVIMENTO COMPLETO	27/01/2025	- NA	VP1	200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PE/PVDC TRANS X 56
							- NA	VPS1	
04/04/2025	NA	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/04/2025	NA	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/04/2025	- NA	VP1	200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PE/PVDC TRANS X 56
							2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS2	