

REF. RF2277590/24

REG. ISP F-28493/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOYDEYA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

**PROYECTO DE PROSPECTO
(Prospecto para prescribir)**

**Voydeya Comprimidos recubiertos 100 mg
Voydeya Comprimidos recubiertos 50 mg + 100 mg
(Danicopan)**

Industria estadounidense

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de Voydeya 50 mg contiene danicopán 50 mg.

Cada comprimido recubierto de Voydeya 100 mg contiene danicopán 100 mg. Excipientes:

De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores del complemento

Código ATC: L04AJ09

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Voydeya® está indicado de forma complementaria a ravulizumab o eculizumab para el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que presentan anemia hemolítica residual (ver Propiedades farmacodinámicas).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción

Danicopán se une de manera reversible al factor D (FD) del complemento y actúa como inhibidor selectivo de la función del FD. Al inhibir el FD, danicopán bloquea selectivamente la activación de la vía alternativa del complemento, lo que impide la producción de múltiples efectores, incluidos los fragmentos C3, después de la activación de la vía alternativa. Las otras dos vías del complemento (clásica y de la lectina) siguen estando activas. El efecto inhibidor de danicopán sobre la activación de la vía alternativa inhibe el depósito de fragmentos C3 en los glóbulos rojos de la HPN. Este depósito es la causa principal de la hemólisis extravascular, que puede ser clínicamente significativa en un pequeño subgrupo de pacientes con HPN que reciben un inhibidor de C5. El mantenimiento de la inhibición de C5 controla las consecuencias fisiopatológicas potencialmente mortales de la activación del complemento terminal que subyacen a la HPN.

Efectos farmacodinámicos

En un ensayo clínico en pacientes con HPN con hemólisis extravascular clínicamente significativa tratados con ravulizumab o eculizumab, danicopán demostró la inhibición esperada de la actividad de la vía alternativa, la reducción del nivel plasmático de Bb (un producto escindido del factor B del complemento por FD), así como la disminución del depósito de fragmentos C3 en los glóbulos rojos de la HPN en circulación.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOYDEYA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg***Electrofisiología cardíaca*

Dosis orales únicas de danicopán, administrado en dosis de 400, 800 o 1200 mg, no prolongaron el intervalo QTc. No hubo alertas categóricas que generen preocupación en relación con los intervalos del electrocardiograma o las anomalías en la forma de las ondas.

Eficacia clínica y seguridad

Se evaluó la eficacia y la seguridad de danicopán en pacientes adultos con HPN con hemólisis extravascular clínicamente significativa en un estudio de fase III, de varias regiones, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo (ALXN2040-PNH-301). En el estudio se incluyó a 86 pacientes con HPN que habían sido tratados con una dosis estable de ravulizumab o eculizumab durante al menos los 6 meses previos, y que tenían anemia (hemoglobina [Hgb] $\leq 9,5$ g/dl [5,9 mmol/l]) con un recuento absoluto de reticulocitos $\geq 120 \times 10^9/l$, con o sin transfusiones.

Danicopán se administró según la posología recomendada descrita en la sección 4.2 (150 mg tres veces al día, hasta un máximo de 200 mg tres veces al día, dependiendo de la respuesta clínica).

Se evaluaron los antecedentes de vacunación de los pacientes, que debían vacunarse contra la infección meningocócica antes de comenzar el tratamiento con danicopán, o en el momento de iniciarlo, si no era posible verificar su estado de vacunación en un periodo de 3 años.

Los pacientes se aleatorizaron para recibir danicopán o placebo tres veces al día en una proporción 2:1 durante 12 semanas, además del tratamiento de base con ravulizumab o eculizumab en ambos grupos. Después de la semana 12, todos los pacientes recibieron danicopán de forma complementaria al tratamiento de base con ravulizumab o eculizumab hasta, como máximo, la semana 24. Al final de los periodos de tratamiento (semana 24), se les ofreció a los pacientes ingresar en un periodo de extensión a largo plazo, y continuaron recibiendo danicopán y el tratamiento de base con ravulizumab o eculizumab.

Las características demográficas o iniciales, por lo general, estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. Los antecedentes médicos de HPN eran similares entre el grupo de tratamiento y el grupo de comparación con placebo. La mediana de edad al inicio era de 52,8 años y la mayoría de los pacientes eran mujeres (62,8 %). Los niveles medios de hemoglobina al inicio eran de 7,75 g/dl (4,81 mmol/l) y los recuentos medios de reticulocitos eran de $239,40 \times 10^9/l$. En las 24 semanas anteriores a la primera dosis, 76 pacientes (88,4 %) recibieron transfusiones de concentrado de eritrocitos/sangre completa y el número medio de casos de transfusión fue de 2,6. Los niveles medios de LDH eran de 298,13 U/l y las puntuaciones medias de FACIT-Fatiga eran de 33,24. En el estudio se incluyó a 51 pacientes (59,3 %) en tratamiento con ravulizumab y 35 pacientes (40,7 %) en tratamiento con eculizumab.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOYDEYA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

La variable principal fue el cambio en el nivel de Hgb desde el inicio hasta la semana 12. Las variables secundarias fueron la proporción de pacientes con aumento de la Hgb ≥ 2 g/dl (1,2 mmol/l) en la semana 12 en ausencia de transfusiones; la proporción de pacientes con evitación de transfusiones hasta la semana 12; el cambio con respecto al inicio en la puntuación de la Escala de evaluación funcional del tratamiento de enfermedades crónicas, subescala de fatiga (FACIT-Fatiga) en la semana 12; y el cambio con respecto al inicio en el recuento absoluto de reticulocitos en la semana 12. La evitación de transfusiones se consideró cumplida solo en los pacientes que no recibieron una transfusión y no cumplieron las directrices especificadas por el protocolo sobre transfusiones desde el inicio hasta el periodo de tratamiento 1 de 12 semanas.

La evidencia principal para el análisis de eficacia se basa en un análisis preespecificado realizado cuando los primeros 63 participantes aleatorizados llegaron al final (ya sea por haber completado o suspendido el tratamiento) del periodo de tratamiento 1 de 12 semanas. Danicopán de forma complementaria al tratamiento con ravulizumab o eculizumab fue superior al placebo de forma complementaria al mismo tratamiento para la variable principal, y dio lugar a un aumento estadísticamente significativo en la Hgb desde el inicio hasta la semana 12. El cambio en la media mínimo-cuadrática de la Hgb desde el inicio fue de 2,94 g/dl (1,82 mmol/l) en el grupo de danicopán en comparación con 0,50 g/dl (0,31 mmol/l) en el grupo de placebo. La diferencia entre grupos de tratamiento fue de 2,44 g/dl (1,51 mmol/l) (IC del 95 %: 1,69 [1,05]; 3,20 [1,99]); $p < 0,0001$). También se observó una mejoría estadísticamente significativa con danicopán, en comparación con placebo, en las 4 variables secundarias: proporción de pacientes con aumento de la Hgb de ≥ 2 g/dl (1,2 mmol/l) en ausencia de transfusiones (59,5 % frente a 0 %, diferencia entre tratamientos: 46,9 [IC del 95 %: 29,2; 64,7]; $p < 0,0001$), proporción de pacientes con evitación de transfusiones (83,3 % frente a 38,1 %, diferencia entre tratamientos: 41,7 [IC del 95 %: 22,7; 60,8]; $p = 0,0004$), cambio en la puntuación FACITFatiga (7,97 frente a 1,85, diferencia entre tratamientos: 6,12 [IC del 95 %: 2,33; 9,91]; $p = 0,0021$) y cambio en el recuento absoluto de reticulocitos (-83,8 frente a 3,5, diferencia entre tratamientos: -87,2 [IC del 95 %: -117,7; -56,7]; $p < 0,0001$).

Los resultados complementarios en la semana 12 basados en todos los pacientes aleatorizados (N = 86) son coherentes con los del análisis principal de eficacia (N = 63). Danicopán como complemento del tratamiento con ravulizumab o eculizumab fue superior al placebo como complemento del mismo tratamiento para la variable principal, y dio lugar a un aumento estadísticamente significativo en la Hgb desde el inicio hasta la semana 12 (ver la tabla 2 y la figura 1). También se observó una mejoría estadísticamente significativa con danicopán, en comparación con placebo, en las 4 variables secundarias (ver tabla 2).

Durante el periodo de tratamiento 1 de 12 semanas, a 14 de 57 (24,6 %) pacientes del grupo de danicopán como complemento se les aumentó la dosis de manera escalonada de 150 a 200 mg tres veces al día. Cuatro pacientes (2 aleatorizados a danicopán y 2 aleatorizados a placebo) suspendieron el tratamiento durante el periodo de tratamiento 1. No hubo interrupciones por hemólisis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOYDEYA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

Tabla 2. Análisis de las variables principal y secundarias en la semana 12 (todos los pacientes aleatorizados)

	Danicopán (complemento del tratamiento con ravulizumab o eculizumab) N = 57	Placebo (complemento del tratamiento con ravulizumab o eculizumab) N = 29
Cambio en los niveles de hemoglobina (variable principal)		
Cambio medio desde el inicio hasta la semana 12 (g/dl [mmol/l])	2,81 [1,74]	0,46 [0,29]
Diferencia entre tratamientos* (IC del 95 %)	2,35 [1,46] (1,63 [1,01]; 3,06 [1,90])	
Proporción de pacientes con aumento de la hemoglobina ≥ 2 g/dl (1,2 mmol/l) en ausencia de transfusión		
En la semana 12 (%)	54,4	0
Diferencia entre tratamientos** (IC del 95 %)	47,5 (32,6; 62,4)	
Proporción de pacientes con evitación de transfusiones		
Hasta el periodo de tratamiento de 12 semanas (%)	78,9	27,6
Diferencia entre tratamientos** (IC del 95 %)	48,4 (31,8; 64,9)	
Cambio en la puntuación de la escala FACIT-Fatiga		
Cambio medio desde el inicio hasta la semana 12	8,10	2,38
Diferencia entre tratamientos* (IC del 95 %)	5,72 (2,62; 8,83)	
Cambio en el recuento absoluto de reticulocitos		
Cambio medio desde el inicio hasta la semana 12 ($10^9/l$)	-92,6	-0,9
Diferencia entre tratamientos* (IC del 95 %)	-91,6 (-120,0; -63,3)	

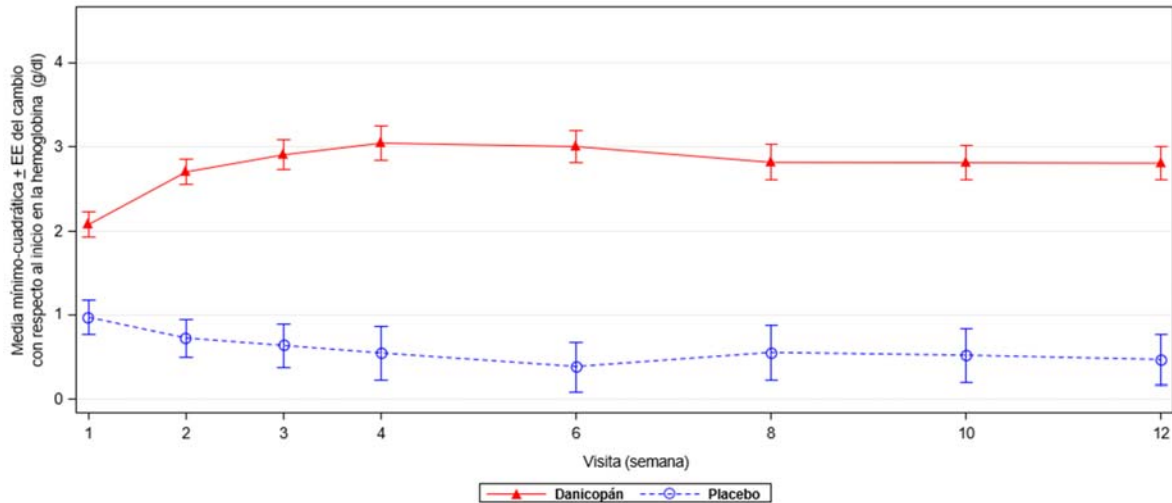
* Sobre la base del modelo de efectos mixtos para las medidas repetidas.

** La diferencia en las tasas y el IC del 95 % asociado se calculan mediante el método de Miettinen y Nurminen con ajuste por factores de estratificación.

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; FACIT = Evaluación funcional del tratamiento de enfermedades crónicas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VOYDEYA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

Figura 1: Cambio medio en los niveles de hemoglobina desde el inicio hasta la semana 12 (todos los pacientes aleatorizados)



Los resultados en la semana 24 eran coherentes con los de la semana 12 y respaldan el mantenimiento del efecto. Entre los 55 pacientes con HPN que recibieron danicopán durante 24 semanas, el cambio en la media mínimo-cuadrática de los niveles de Hgb desde el inicio hasta la semana 24 fue de 2,95 g/dl (1,83 mmol/l) (IC del 95 %: 2,42 [1,50]; 3,48 [2,16]), el 69,1 % de los pacientes pudieron evitar las transfusiones hasta la semana 24 y el 41,8 % tuvo un aumento de la Hgb ≥ 2 g/dl (1,2 mmol/l) en ausencia de transfusiones en la semana 24. Estos pacientes también presentaron una mejoría constante en la puntuación de la escala FACIT-Fatiga, que se mantuvo durante las 24 semanas, con un cambio medio con respecto al inicio de 6,19 (IC del 95 %: 4,10; 8,29).

Los resultados de eficacia hasta la semana 72 eran coherentes con los de las semanas 12 y 24, y respaldan la durabilidad y el mantenimiento del efecto a lo largo del tiempo. En los pacientes que recibieron danicopán durante 72 semanas (N = 16), el cambio medio en la Hgb desde el inicio hasta la semana 72 fue de 2,99 g/dl (1,86 mmol/l).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Voydeya en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la HPN (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VOYDEYA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción

Danicopán se absorbe rápidamente tras la administración oral, con un tiempo medio hasta la concentración máxima observada de aproximadamente 3 horas después de la administración. Por encima del intervalo de dosis de 200 mg a 800 mg, la $C_{máx}$ aumentó de una forma inferior a la proporcional a la dosis, probablemente debido a la absorción limitada por la solubilidad. Cuando danicopán se administra con una comida hiperlipídica, los valores de AUC y $C_{máx}$ fueron un 25 % y un 93 % mayores, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. La mediana del $T_{máx}$ fue similar al administrar danicopán sin o con ayuno, con valores de alrededor de 3,0 y 2,5 horas, respectivamente (ver sección 4.2).

Danicopán es altamente permeable y un sustrato de la gp-P *in vitro*, pero con un bajo índice de eflujo. La exposición oral de danicopán no parece verse afectada por el eflujo de la gp-P en el tracto gastrointestinal. Danicopán no es un sustrato de la BCRP, del OATP1B1 ni del OATP1B3.

Distribución

Danicopán presenta una gran unión a proteínas plasmáticas humanas (91,5-94,3 %) y se distribuye, principalmente, en el plasma, con un cociente de la media del $AUC_{0-\infty}$ en sangre/plasma de 0,545. Las concentraciones plasmáticas de danicopán disminuyen de forma bifásica después del $T_{máx}$. El volumen aparente de distribución estimado por vía oral de una persona de 75 kg, utilizando el modelo farmacocinético poblacional, fue de 168 l para el V_c/F y de 234 l para el V_p/F (402 l en total), lo cual indica una distribución moderada de danicopán al tejido periférico.

Biotransformación

Danicopán se metaboliza ampliamente (96 %) tras la administración oral mediante las vías de oxidación, reducción e hidrólisis; la vía de eliminación principal identificada es la hidrólisis de amidas. El metabolismo por mecanismos mediados por el CYP es mínimo.

Eliminación

Tras la administración oral, la principal vía de eliminación es en las heces (aproximadamente el 69 % de la dosis administrada, en comparación con el 25 % de la dosis administrada en la orina). En el análisis farmacocinético poblacional en pacientes con HPN con hemólisis extravascular clínicamente significativa, la $t_{1/2}$ tiene un valor medio estimado de 7,91 horas.

Poblaciones especiales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de danicopán en cuanto al sexo biológico, la edad o la raza según el análisis farmacocinético poblacional.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOYDEYA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg***Insuficiencia renal*

Tras la administración oral de 200 mg de danicopán en sujetos con insuficiencia renal grave (FGe <30 ml/min/1,73 m²), el grado de exposición a danicopán (AUC) aumentó en alrededor del 50 %, en comparación con los sujetos con función renal normal. La excreción renal no es la principal vía de aclaramiento de danicopán del organismo, incluso en los sujetos con función renal normal (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

No se observa ninguna diferencia significativa en la exposición a danicopán en sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), en comparación con los sujetos con función hepática normal (ver sección 4.2). No se han llevado a cabo estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Datos preclínicos sobre seguridad

En el estudio de toxicidad de 6 meses de duración en ratas (especie que no es farmacológicamente sensible al danicopán), se observó hipertrofia en el hígado y las glándulas tiroidea y suprarrenal con las dosis de 1000 mg/kg/día (~26 veces mayor que la exposición en seres humanos con una dosis de 200 mg tres veces al día según el AUC).

En el estudio de toxicidad de 9 meses de duración en perros, la dosis de 150 mg/kg/día no fue tolerada. Se observaron efectos de órgano diana en el hígado compatibles con colestasis hepatobiliar que incluyeron hipertrofia/hiperplasia de las vías biliares y acumulación de pigmento en las células de Kupffer y los hepatocitos, compatible con pigmento biliar. Los aumentos de AST, ALT, ALP, GGT y TBIL mostraron correlación con los hallazgos histológicos en el hígado. La hipertrofia/hiperplasia de las vías biliares se observó en machos con dosis superiores o iguales a 75 mg/kg/día (~5 veces mayor que la exposición en seres humanos con una dosis de 200 mg tres veces al día según el AUC). Sin embargo, los hallazgos con la dosis de 75 mg/kg/día fueron menores en gravedad y magnitud y no presentaron hallazgos patológicos clínicos correlativos.

Genotoxicidad/Carcinogenicidad

Danicopán no fue genotóxico en la prueba de mutación inversa bacteriana de Ames, en el ensayo de los micronúcleos *in vitro* en linfocitos de sangre periférica humana ni en el ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratas.

Danicopán no fue carcinógeno en el estudio de carcinogenicidad de 6 meses de duración en ratones TgRasH2 ni en el estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración en ratas. Sin embargo, en el estudio en ratas se observó una mayor incidencia de neoplasias epiteliales de endometrio con la dosis más alta de 500 mg/kg/día en comparación con los animales de control, si bien la rata, como especie, puede presentar una incidencia general elevada de carcinomas de endometrio. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VOYDEYA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

Toxicidad reproductiva/ Toxicidad para el desarrollo

En el estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en conejos, se observó una disminución del rendimiento reproductivo de machos y hembras con una dosis de 500 mg/kg/día, una dosis asociada con una mala tolerabilidad. La dosis NOAEL de toxicidad reproductiva en machos y hembras se estableció en 250 mg/kg/día (7,2 y 8,8 veces mayor que la exposición en seres humanos).

En el estudio de desarrollo prenatal y posnatal en conejos, se observó en los machos F1 una disminución (19 %, 20 % y 18 %) en la concentración espermática de la cola del epidídimo en relación con los controles en todos los grupos de dosis (50, 125 y 250 mg/kg/día, respectivamente) que solo fue estadísticamente significativa en los grupos de dosis baja y media. Este efecto no afectó a la capacidad reproductiva de la generación F1.

No se observaron efectos en el desarrollo embrionario temprano ni en el desarrollo fetal en conejos hasta una exposición sistémica materna media ~20 veces mayor que la exposición en seres humanos, ni durante el desarrollo posnatal. En ratas, no se evidenciaron efectos en el desarrollo embriofetal hasta una exposición materna ~30 veces mayor que la exposición en seres humanos con una dosis de 200 mg tres veces al día.

Excreción en la leche

Danicopán se excretó en la leche de conejos lactantes tras la administración oral del día 4 al 10 de lactancia, con concentraciones en la leche de aproximadamente 5 y 3,5 veces mayores, en comparación con las concentraciones plasmáticas maternas con dosis de 50 y 250 mg/kg/día, respectivamente.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

El tratamiento debe comenzar un profesional sanitario con experiencia en tratar a pacientes con trastornos hematológicos.

Posología

La dosis inicial recomendada es de 150 mg tres veces al día, por vía oral, con un intervalo de alrededor de 8 horas (± 2 horas) entre sí. La dosis puede aumentarse a 200 mg tres veces al día tras un mínimo de 4 semanas de tratamiento en función de la respuesta clínica.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, se debe recomendar a los pacientes que la tomen lo antes posible, a menos que ya casi sea la hora de la próxima dosis, en cuyo caso, los pacientes deben omitir la dosis olvidada y tomar la siguiente dosis del medicamento a la hora programada habitual. Es necesario explicar a los pacientes que no deben tomar 2 o más dosis al mismo tiempo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOYDEYA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg***Suspensión*

Debido a la posibilidad de que se produzcan aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT) tras la interrupción del tratamiento (ver Advertencias y precauciones), si el tratamiento se suspende, se debe reducir gradualmente la dosis durante un periodo de 6 días hasta su interrupción total del siguiente modo:

- Pauta con 100 mg: 100 mg dos veces al día durante 3 días, y luego 100 mg una vez al día durante 3 días.
- Pauta con 150 mg: 100 mg tres veces al día durante 3 días, y luego 50 mg tres veces al día durante 3 días.
- Pauta con 200 mg: 100 mg tres veces al día durante 3 días, y luego 100 mg dos veces al día durante 3 días.

Poblaciones especiales*Pacientes de edad avanzada*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, la experiencia con danicopán en pacientes ≥ 65 años es limitada (ver Propiedades farmacodinámicas).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (filtrado glomerular estimado [FGe] ≥ 60 a < 90 ml/min/1,73 m²) o moderada (FGe ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m²). En pacientes con insuficiencia renal grave (FGe < 30 ml/min/1,73 m²), la dosis inicial recomendada es de 100 mg tres veces al día por vía oral, con un intervalo aproximado de 8 horas (± 2 horas). Se puede aumentar la dosis a 150 mg tres veces al día tras un mínimo de 4 semanas de tratamiento en función de la respuesta clínica (ver Advertencias y Precauciones y Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve (Child-Pugh clase A) a moderada (Child-Pugh clase B) (ver Propiedades farmacocinéticas). No se han llevado a cabo estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C). Por lo tanto, no se recomienda el uso de danicopán en esta población de pacientes (ver Advertencias y precauciones).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Voydeya® en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos se deben tomar con alimentos (comida o aperitivo) (ver sección 5.2).

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOYDEYA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

- Pacientes con infección por *Neisseria meningitidis* sin resolver al inicio del tratamiento (ver Advertencias y precauciones – Infecciones graves).
- Pacientes que no están actualmente vacunados contra la *Neisseria meningitidis*, a menos que reciban tratamiento profiláctico con los antibióticos pertinentes hasta 2 semanas después de la vacunación (ver Advertencias y precauciones – Infecciones graves).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:General

Danicopán no se debe administrar en monoterapia, ya que no se ha establecido su eficacia. Solo se debe prescribir de forma complementaria a ravulizumab o de eculizumab.

Infecciones graves*Infecciones meningocócicas*

Los pacientes que reciben tratamiento con un inhibidor del complemento pueden ser más propensos a contraer infecciones meningocócicas (*Neisseria meningitidis*). Los pacientes deben estar al día con las vacunas antimeningocócicas, de acuerdo con las directrices nacionales vigentes de vacunación, antes de recibir la primera dosis de danicopán.

Los pacientes que comiencen el tratamiento en menos de 2 semanas después de recibir una vacuna antimeningocócica deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuado hasta 2 semanas después de la vacunación. Se deben vacunar contra los serogrupos A, C, Y y W135 para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más frecuentes. Asimismo, se recomienda la vacunación contra el serogrupo B cuando esté disponible. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de fármacos antibacterianos.

Se debe vigilar a todos los pacientes tratados con danicopán para detectar los primeros signos de infección meningocócica o sepsis; se hará una evaluación inmediata y se brindará tratamiento con los antibióticos adecuados. Se debe informar a los pacientes sobre estos signos y síntomas, y se deben seguir los pasos para solicitar asistencia médica de inmediato.

Otras infecciones graves

Danicopán se debe administrar con precaución a pacientes con infecciones sistémicas activas. Danicopán bloquea selectivamente la activación de la vía alternativa del complemento; por lo tanto, los pacientes pueden ser más propensos a contraer infecciones graves (distintas de *Neisseria meningitidis*). Antes de iniciar el tratamiento con danicopán de forma complementaria a ravulizumab o eculizumab, se recomienda que los pacientes inicien la inmunización de acuerdo con las guías de inmunización vigentes.

REF. RF2277590/24

REG. ISP F-28493/24

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VOYDEYA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

Insuficiencia renal grave

Se debe vigilar a los pacientes con insuficiencia renal grave en los que se aumente la dosis de manera escalonada a 150 mg tres veces al día para detectar reacciones adversas durante el tratamiento con danicopán debido a la mayor exposición esperada en estos pacientes.

Bajo peso corporal

Se debe vigilar a los pacientes que pesen <60 kg para detectar reacciones adversas durante el tratamiento con danicopán debido a la mayor exposición esperada en estos pacientes.

Enzimas hepáticas aumentadas

En los ensayos clínicos se han observado aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT) (ver REACCIONES ADVERSAS). Se recomienda realizar análisis de enzimas hepáticas antes de comenzar el tratamiento. Una vez iniciado el tratamiento, también se recomienda realizar los análisis clínicos de bioquímica habituales para el tratamiento de la HPN. Se debe tener en cuenta la interrupción o suspensión del tratamiento si el aumento resulta clínicamente significativo o si los pacientes son sintomáticos. No se recomienda el uso de danicopán en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Suspensión

A dosis superiores a 200 mg tres veces al día, se produjeron aumentos de la ALT tras la interrupción del tratamiento sin una reducción gradual de la dosis en sujetos sanos (ver Sobredosis). Si el tratamiento se suspende, se debe reducir gradualmente la dosis durante un periodo de 6 días (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Excipientes con efecto conocido

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto; esto es, esencialmente "exento de sodio".

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOYDEYA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**Efectos de danicopán en otros medicamentos*Sustratos de la gp-P*

La administración conjunta de una dosis oral única de 180 mg de fexofenadina, un sustrato de la gp-P, con dosis de 150 mg de danicopán tres veces al día, aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{0-\infty}$ de la fexofenadina en una proporción de 1,42 y 1,62, respectivamente. Los resultados indican que danicopán es un inhibidor débil de la gp-P. Se debe tener precaución al administrar junto a medicamentos que son sustratos de la gp-P (como dabigatrán, digoxina, edoxabán, fexofenadina y tacrolimus).

Sustratos de la BCRP

La administración conjunta de una dosis oral única de 20 mg de rosuvastatina, un sustrato de la BCRP, con dosis de 200 mg de danicopán tres veces al día, aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{0-\infty}$ de la rosuvastatina en una proporción de 3,29 y 2,25, respectivamente. Los resultados indican que danicopán es un inhibidor de la BCRP. Se debe tener precaución al administrar junto a medicamentos que son sustratos de la BCRP (como rosuvastatina y sulfasalazina).

Fertilidad, embarazo y lactancia:Embarazo

No hay datos relativos al uso de danicopán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción a dosis terapéuticas relevantes (ver Datos preclínicos sobre seguridad). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Voydeya[®] durante el embarazo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que danicopán/metabolitos se excretan en la leche (ver Datos preclínicos sobre seguridad). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Voydeya[®] no debe utilizarse durante la lactancia, y no se debe comenzar a amamantar hasta 3 días después de la suspensión del tratamiento.

Fertilidad

No hay datos disponibles en seres humanos sobre el efecto de danicopán en la fertilidad. Los estudios en animales han mostrado posibles efectos en la fertilidad de los machos y el rendimiento reproductivo (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas:

La influencia de Voydeya sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VOYDEYA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son pirexia (25,0 %), cefalea (19,8 %), niveles de enzimas hepáticas elevados (11,5 %) y dolor en las extremidades (11,5 %).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 se incluyen las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con danicopán. Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA y la frecuencia, utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	
Trastornos vasculares		Hipertensión
Trastornos gastrointestinales		Vómitos
Trastornos hepatobiliares	Aumento de enzimas hepáticas ^a	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	

^a Aumento de enzimas hepáticas incluye los términos preferentes alanina aminotransferasa elevada, función hepática anormal, enzima hepática aumentada y transaminasas elevadas.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Aumento de enzimas hepáticas

Durante el periodo aleatorizado y controlado de 12 semanas del estudio ALXN2040-PNH-301, se observaron anomalías de laboratorio relacionadas con aumentos de los niveles de ALT en el 14,0 % de los pacientes tratados con danicopán. En los pacientes tratados con danicopán, se produjeron aumentos de la ALT > 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) y ≤ 5 veces el LSN en el 8,8 % de los pacientes, y > 5 veces el LSN y ≤ 10 veces el LSN en el 5,3 % de los pacientes. Todos los pacientes eran asintomáticos y los aumentos fueron transitorios. Se observaron aumentos en los casos de hemólisis.

REF. RF2277590/24

REG. ISP F-28493/24

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VOYDEYA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

En Argentina:

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

En Chile:

Si presenta algún efecto secundario, informe a su médico, químico-farmacéutico o enfermera.

Esto incluye cualquier posible efecto secundario no mencionado en este prospecto.

También puede informar directamente los efectos secundarios a través del correo electrónico: farmacovigilanciachile@astrazeneca.com.

SOBREDOSIS:

Se han administrado dosis únicas de hasta 1200 mg y dosis múltiples de hasta 800 mg dos veces al día en voluntarios sanos. Se observaron aumentos de la ALT tras la suspensión del tratamiento sin una reducción gradual de la dosis en 2 sujetos que recibieron 500 y 800 mg dos veces al día durante 14 días. Todas las anomalías de la ALT fueron transitorias, sin indicios de función hepática anormal, y se resolvieron espontáneamente.

En caso de sobredosis, pueden observarse aumentos de las aminotransferasas y de otros parámetros hepáticos. Se recomienda la aplicación de medidas complementarias generales. Se desconoce si danicopán puede eliminarse mediante diálisis.

En Argentina:

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”: (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional “Profesor Dr. Alejandro Posadas”: (011) 4654-6648/4658-7777.

En Chile:

Ante la eventualidad de una sobredosificación diríjase al centro de salud más cercano y lleve consigo su medicamento.

PRESENTACIONES:

- Voydeya comprimidos recubiertos 50 mg + 100 mg: cada envase contiene= X frasco con X comprimidos de 50 mg y 1 frasco con 90 comprimidos de 100 mg.

- Voydeya comprimidos recubiertos 100 mg: cada envase contiene X frascos con X comprimidos de 100 mg.

REF. RF2277590/24

REG. ISP F-28493/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOYDEYA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente a no más de 30°C, en su envase original. Tras la primera apertura del frasco, usar el medicamento en 48 días.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Fabricado en el extranjero como producto semielaborado por Hovione Farmaciência, S.A., ubicado en Quinta Sao Pedro, Sete Casas, Loures, 2674-506, Portugal.

Fabricado en el extranjero como producto terminado y procedente de Catalent CTS LLC, ubicado en 10245 Hickman Mills Drive, Kansas City, Missouri (MO) 64137, U.S.A.

En Argentina:

Importado y distribuido por: AstraZeneca S.A., Sargento Mayor Cayetano Beliera N°3025, Pilar, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX. Director Técnico: Juan Martín Sauné – Farmacéutico. Venta bajo receta archivada.

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT N°

En Chile:

Titular e importado por: AstraZeneca S.A., ubicado en Isidora Goyenechea 3477, Piso 2, Las Condes, Santiago, Chile.

Distribuido por: Droguería Novofarma Service S.A., ubicado en Víctor Uribe N° 2280, Quilicura, Santiago, Chile.

Venta bajo receta simple.

Reg. I.S.P: F-XXXXXX.

Mayor información en www.ispch.cl

Voydeya es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.