

BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

VOYDEYA[®]
danicopana
AstraZeneca do Brasil Ltda.
Comprimido revestido
50 mg, 100 mg

VOYDEYA[®]

danicopana

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

VOYDEYA[®]

Danicopana

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 50 mg e 100 mg em:

- Embalagem concomitante contendo: Um frasco de 50 mg com 90 comprimidos + Um frasco de 100 mg com 90 comprimidos; ou
- Embalagem concomitante contendo: Dois frascos de 100 mg com 90 comprimidos em cada frasco.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 50 mg de Voydeya[®] contém: 50 mg de danicopana

Cada comprimido revestido de 100 mg de Voydeya[®] contém: 100 mg de danicopana

Excipientes: acetato e succinato de hipromelose; lactose monoidratada; celulose microcristalina; croscarmelose sódica; lauril sulfato de sódio; dióxido de silício; estearato de magnésio.

Os componentes de revestimento do comprimido são: álcool polivinílico, dióxido de titânio, polietilenoglicol e talco.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Voydeya[®] é indicado como um tratamento adicional a Ultomiris[®] (ravulizumabe) ou Soliris[®] (eculizumabe) para o tratamento de sinais ou sintomas de hemólise extravascular (HEV) em pacientes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) que apresentam anemia hemolítica residual.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo 1 - ALXN2040-HPN-301; NCT04469465 - Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN)

A eficácia e a segurança de Voydeya[®] em pacientes adultos com HPN com HEV clinicamente significativa foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, Fase 3 (ALXN2040-HPN-301; NCT04469465). HEV clinicamente significativa foi definida por anemia (hemoglobina [Hb] $\leq 9,5$ g/dL) com número absoluto de reticulócitos $\geq 120 \times 10^9/L$ com ou sem necessidade de transfusão. O estudo incluiu pacientes com HPN com HEV clinicamente significativa tratados com uma dose estável de ravulizumabe ou eculizumabe por no mínimo 6 meses anteriores.

Voydeya[®] foi administrado de acordo com a dose recomendada [*vide 8. Posologia e Modo de Usar*] (150 mg 3x/dia, aumentada para 200 mg 3x/dia, dependendo da resposta clínica).

Os pacientes foram avaliados quanto ao histórico de vacinação e deveriam ser vacinados contra infecção meningocócica antes ou no momento do início do tratamento com Voydeya[®] se o estado de vacinação em 3 anos não pudesse ser verificado.

Os pacientes foram randomizados para o braço de Voydeya[®] 3x/dia ou placebo 3x/dia em uma proporção de 2:1 por 12 semanas, em adição ao tratamento de base com ravulizumabe ou eculizumabe em ambos os grupos. Após a semana 12, todos os pacientes receberam Voydeya[®] como adição ao seu tratamento de base com ravulizumabe ou eculizumabe até a semana 24. Ao final do período de tratamento (semana 24), foi

oferecido aos pacientes admissão a um período de extensão de longo prazo (LTE- *Long-Term Extension*) e continuaram recebendo Voydeya[®] com ravulizumabe ou eculizumabe de base.

Uma análise interina pré-especificada foi realizada quando 63 participantes atingiram o final (concluíram ou descontinuaram) da semana 12. A Tabela 1 apresenta as características basais desses 63 pacientes.

As características demográficas e basais foram geralmente equilibradas entre os grupos de tratamento. O histórico médico de HPN foi semelhante entre o grupo de tratamento com Voydeya[®] e o grupo controle com placebo.

Tabela 1: Características basais no Estudo 1 de HPN (ALXN2040-HPN-301; NCT04469465)

Parâmetro	Estatísticas	VOYDEYA (adição a ravulizumabe ou eculizumabe) N = 42	Placebo (adição a ravulizumabe ou eculizumabe) N = 21
Idade (anos)	Média (DP)	55 (15,64)	53,1 (14,27)
	Mediana	57,5	53
	Mín., máx.	25, 80	29, 75
Sexo	n (%)	19 (45,2)	7 (33,3)
		Masculino 23 (54,8)	14 (66,7)
Etnia	n (%)	4 (9.5)	0
		Hispânico ou Latino 34 (81.0)	17 (81.0)
		Não hispânicos ou latinos 4 (9.5)	4 (19.0)
Nível de hemoglobina (g/dL)	Média (DP)	7,66 (0,939)	7,74 (1,035)
	Mediana	7,75	7,80

Parâmetro	Estatísticas	VOYDEYA (adição a ravulizumabe ou eculizumabe) N = 42	Placebo (adição a ravulizumabe ou eculizumabe) N = 21
Contagem de reticulócitos (10 ⁹ /L)	N	42	20
	Média (DP)	236,37 (91,381)	240,64 (120,279)
	Mediana	211,95	209,85
Número de pacientes com transfusões de pRBC/sangue total no período de 24 semanas antes da primeira dose	n (%)	38 (90,5)	17 (81)
Transfusões de pRBC/sangue total no período de 24 semanas antes da primeira dose	N	2,5 (2,16)	2,6 (2,11)
	Média (DP)	2,0	3,0
	Mediana		
LDH (U/L)	N	42	20
	Média (DP)	298,73 (105,707)	278,25 (68,404)
	Mediana	261,0	257,25
Pontuação FACIT-Fadiga	Média (DP)	33,46 (11,089)	33,86 (10,781)
	Mediana	36,0	37,0
Tratamento de base com: ravulizumabe ou eculizumabe	n (%)	27 (64,3)	10 (47,6)
		15 (35,7)	11 (52,4)

Abreviações: FACIT = Avaliação Funcional da Terapia para Doença Crônica; DHL = desidrogenase láctica; N = número de pacientes; pRBC = concentrado de eritrócitos; DP = desvio padrão

O endpoint primário foi a alteração no nível de Hb desde o valor basal até a semana 12. Os principais endpoints secundários foram a proporção de pacientes com aumento de Hb de ≥ 2 g/dL na semana 12 na ausência de transfusões, proporção de pacientes que evitaram transfusão até a semana 12, alteração desde

o valor basal nas pontuações da Avaliação Funcional da Terapia de Doença Crônica (FACIT)-Fadiga na semana 12 e alteração desde o valor basal no número absoluto de reticulócitos na semana 12. A ausência de transfusão foi considerada atingida apenas pelos pacientes que não receberam uma transfusão e não atenderam às diretrizes especificadas pelo protocolo para transfusão desde a visita basal até período de tratamento de 12 semanas.

A evidência primária para análise de eficácia é baseada em uma análise pré-especificada realizada quando os primeiros 63 participantes randomizados atingiram o fim (concluído ou descontinuado) do 1º período de tratamento primário de 12 semanas.

Voydeya[®] como adição a ravulizumabe ou eculizumabe foi superior ao placebo como adição a ravulizumabe ou eculizumabe, e resultou em um aumento significativo estatisticamente e clinicamente na Hb desde a linha de base até a semana 12. O aumento da média dos quadrados mínimos (LS) (erro padrão [EP]) em Hb foi de 2,94 (0,211) g/dL no grupo Voydeya[®] em comparação a 0,50 (0,313) g/dL no grupo placebo. A diferença no grupo de tratamento foi de 2,44 (0,375) g/dL ($p < 0,0001$) (vide Tabela 2 e Figura 1). Foi observada uma diferença estatisticamente significativa logo na semana 1 e um efeito clinicamente significativo na Hb foi observado logo na semana 2.

Voydeya[®] também obteve melhora estatisticamente significativa em comparação com o placebo para todos os 4 principais parâmetros secundários (Tabela 2).

Uma proporção significativamente maior de pacientes com HPN que apresentam HEV clinicamente significativa atingiu um aumento de Hb de ≥ 2 g/dL na ausência de transfusão na semana 12 no grupo Voydeya[®] em comparação ao grupo placebo.

Uma proporção significativamente maior de pacientes com HPN que apresentam HEV clinicamente significativa atingiu ausência de transfusão até a semana 12 no grupo Voydeya[®] em comparação ao grupo placebo, representando um benefício clínico para os pacientes.

Em comparação a pacientes tratados com placebo, pacientes com HPN que apresentam HEV clinicamente significativa tratados com Voydeya[®] apresentaram aumentos médios significativamente maiores e clinicamente significativos desde o valor basal até a Semana 12 na pontuação FACIT-Fadiga, indicando

melhora da fadiga. Uma alteração na pontuação de ≥ 5 pontos é considerada clinicamente significativa na HPN.

Pacientes com HPN que apresentam HEV clinicamente significativa tratada com Voydeya[®] também apresentaram reduções médias clinicamente significativas desde o valor basal até a semana 12 no número absoluto de reticulócitos.

A alteração de média LS (EP) na desidrogenase láctica (DHL) desde o valor basal até a semana 12 foi de -23,49 (8,287) U/L no grupo Voydeya[®] e -2,92 (11,914) U/L no grupo placebo; os níveis de DHL permaneceram controlados em ambos os grupos de tratamento; indicando controle contínuo da hemólise intravascular (HIV). Não houve descontinuações devido à hemólise.

Foram realizadas análises pré-especificadas de subgrupos por história de transfusão, nível de Hb na transfusão, ascendência japonesa, sexo, raça, região, idade e inibidor de C5 de base (ravulizumabe ou eculizumabe) para o endpoint primário. As melhoras observadas nas análises primárias e secundárias também se refletiram nestas análises exploratórias, e foram geralmente consistentes nos diferentes subgrupos testados.

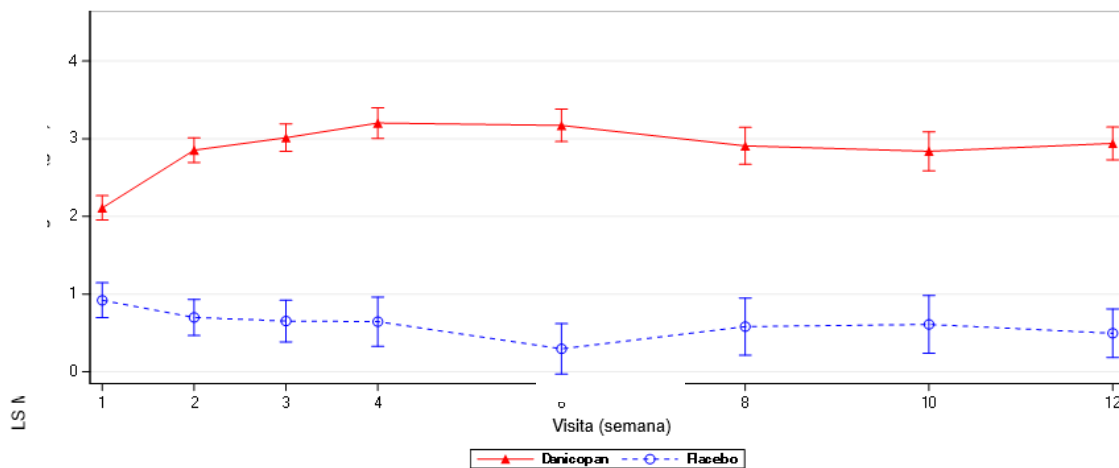
Tabela 2: Análise de endpoints primários e secundários principais

	Voydeya [®] (adição a ravulizumabe ou eculizumabe) (N = 42)	Placebo (adição a ravulizumabe ou eculizumabe) (N = 21)
Alteração no nível de hemoglobina (Endpoint primário)		
Alteração média desde o valor basal até a Semana 12 (g/dL)	2,94	0,50
Diferença de tratamento	2,44 (IC de 95%: 1,69; 3,20)	
Valor de p	<0,0001	
Proporção de pacientes com aumento de hemoglobina de ≥ 2 g/dl na ausência de transfusão		
Na Semana 12 (%)	59,5	0
Diferença de tratamento	46,9 (IC de 95%: 29,2; 64,7)	
Valor de p	< 0,0001	
Proporção de pacientes com transfusões evitadas		
Durante o período de tratamento de 12 semanas (%)	83,3	38,1
Diferença de tratamento	41,7 (IC de 95%: 22,7, 60,8)	

	Voydeya® (adição a ravulizumabe ou eculizumabe) (N = 42)	Placebo (adição a ravulizumabe ou eculizumabe) (N = 21)
Valor de p	0,0004	
Alteração na pontuação FACIT-Fadiga		
Alteração média desde o valor basal até a Semana 12	7,97	1,85
Diferença de tratamento	6,12 (IC de 95%: 2,33, 9,91)	
Valor de p	0,0021	
Alteração no número absoluto de reticulócitos		
Alteração média desde o valor basal até a Semana 12 ($10^9/L$)	-83,8	3,5
Diferença de tratamento	-87,2 (IC de 95%: -117,7, -56,7)	
Valor de p	<0,0001	

Abreviações: IC = intervalo de confiança; FACIT = Avaliação Funcional da Terapia de Doença Crônica

Figura 1: Alteração média no nível de hemoglobina desde o valor basal até a Semana 12



Visita	S1	S2	S3	S4	S6	S8	S10	S12
Diferença^a D - P (g/dL), média LS (EP)	1,19 (0,273)	2,15 (0,279)	2,36 (0,320)	2,56 (0,372)	2,88 (0,384)	2,33 (0,436)	2,23 (0,447)	2,44 (0,375)

^a Valores de p < 0,0001 (análise de MMRM) para diferença de tratamento nos valores de Hb nas semanas 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12.

Abreviações: D = danicopana; Hb = hemoglobina; LS = quadrados mínimos; MMRM = modelo de efeitos mistos para medidas repetidas; P = placebo; EP = erro padrão; S = semana

Os resultados na Semana 24 foram consistentes com os da Semana 12 (manutenção) e suportam a manutenção do efeito. Entre os 41 pacientes com HPN que têm hemólise extravascular (EVH) clinicamente significativa e que receberam danicopana (Voydeya) durante 24 semanas, a alteração média dos quadrados mínimos (LS) na Hb a partir da baseline na Semana 24 foi de 3,17 g/dl [0,302 mmol/L], 73,2% mantiveram a não indicação de transfusões até a Semana 24 e 46,3% tiveram um aumento de Hb ≥ 2 g/dL na ausência de transfusão na Semana 24. Esses pacientes também tiveram melhora consistente nas pontuações da escala de FACIT-Fadiga que foi mantida até 24 semanas. A alteração média do LS (EP) em relação ao valor basal foi de 6,12 (1,335).

Os valores de LDH foram mantidos até a Semana 24. Cinco pacientes tiveram eventos adversos não graves de hemólise de escape (BTH) após a Semana 12, que foram avaliados como não relacionados ao medicamento do estudo e resolvidos sem modificação do tratamento. O valor de LDH no momento dos eventos variou de 1,21 a $2,2 \times$ LSN. Um evento de BTH ocorreu simultaneamente a uma infecção por doença do coronavírus 2019 (COVID-19). Nenhum desses eventos levou à descontinuação do estudo.

Os resultados suplementares na Semana 12 e Semana 24 com base em todos os pacientes randomizados (N = 86) são consistentes com aqueles da análise de eficácia primária (N = 63). As características basais das duas populações também foram consistentes. Na Semana 12, o aumento médio do LS (EP) em Hg foi de 2,81 (0,196) g/dL no grupo VOYDEYA em comparação com 0,46 (0,302) g/dL no grupo placebo. A diferença do grupo de tratamento foi de 2,35 g/dL ($p < 0,0001$). VOYDEYA também obteve melhora estatisticamente significativa em comparação ao placebo para todos os 4 principais desfechos secundários nas análises suplementares com base em todos os pacientes randomizados. Na semana 12:

- Proporção de pacientes com aumento de Hg ≥ 2 g/dL [1,2 mmol/L] na ausência de transfusão no grupo VOYDEYA vs placebo: 54,4% vs 0; diferença do grupo de tratamento: 47,5%, $p < 0,0001$).
- Proporção de pacientes com evitação de transfusão no grupo VOYDEYA vs placebo como complemento ao ULTOMIRIS ou SOLIRIS de base (78,9% vs 27,6%; diferença do grupo de tratamento: 48,4%, $p < 0,0001$).
- Alteração na pontuação da escala de FACIT-Fadiga no grupo VOYDEYA vs placebo como complemento ao ULTOMIRIS ou SOLIRIS de base (média LS [EP]: 8,13 [0,919] vs 2,35 [1,289]; diferença do grupo de tratamento: 5,79 [1,558], $p = 0,0004$).
- Alteração na contagem absoluta de reticulócitos no grupo VOYDEYA vs placebo como complemento ao ULTOMIRIS ou SOLIRIS (média LS [EP]: -92,5 [8,16] \times 109/L vs -0,8 [11,84] \times 109/L; diferença do grupo de tratamento: -91,7 [14,25] \times 109/L, $p < 0,0001$).

Um total de 80 pacientes entraram no LTE, durante o qual todos os pacientes receberam VOYDEYA. Os resultados de eficácia até a Semana 72 são consistentes com aqueles da Semana 12 e Semana 24 e apoiam a durabilidade e manutenção do efeito ao longo do tempo. Em pacientes que receberam danicopana por 72 semanas (N = 38), a alteração média em Hg da Linha de Base até a Semana 72 foi de 2,81 g/dL

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

A danicopana se liga reversivelmente ao Fator D do complemento e inibe seletivamente a via alternativa do complemento. A danicopana previne a clivagem do Fator B do complemento nos fragmentos Ba e Bb, que são necessários para a formação do componente C3 convertase do complemento da via alternativa (AP) (C3bBb), a ativação de efetores do complemento, incluindo a opsonização do fragmento C3, e a amplificação da via terminal.

Na HPN, a hemólise intravascular (IVH) é mediada pelo complexo de ataque à membrana terminal (MAC), enquanto a hemólise extravascular (EVH) é facilitada pela opsonização do fragmento C3. A danicopana atua proximalmente na via alternativa da cascata do complemento para controlar preferencialmente a EVH mediada por fragmento C3, enquanto o ravulizumabe ou eculizumabe coadministrado deve manter o controle sobre a IVH mediada por MAC.

Propriedades farmacodinâmicas

A danicopana inibe a AP do sistema do complemento, conforme demonstrado pela diminuição da atividade da AP sérica ex vivo e da concentração de Bb plasmático in vivo. A danicopana também reduz a deposição de fragmentos C3 do complemento em hemácias circulantes (RBCs) em pacientes com HPN.

Em pacientes com HPN em tratamento com ravulizumabe ou eculizumabe, a coadministração de VOYDEYA de 150 mg três vezes ao dia para 200 mg três vezes ao dia inibiu a atividade da AP em >90%. Além disso, os níveis de Bb plasmático diminuíram em cerca de 50% e a fração de hemácias circulantes de HPN com deposição de fragmentos C3 medida diminuiu em mais de 50%.

Eletrofisiologia cardíaca

Em uma dose única de 1200 mg que resulta em aproximadamente 2 vezes a concentração máxima alcançada após 200 mg três vezes ao dia, VOYDEYA não prolonga o intervalo QTc em nenhuma extensão clinicamente relevante. Não houve alertas categóricos de preocupação em relação aos intervalos do eletrocardiograma ou anormalidades na forma de onda.

Propriedades farmacocinéticas

Nas dosagens recomendadas de 150 ou 200 mg três vezes ao dia, a exposição sistêmica mediana de danicopana no estado estacionário tem uma concentração plasmática máxima ($C_{max,ss}$) de 535 ou 665 ng/mL, respectivamente, e tem uma área sob a curva de tempo de concentração plasmática do fármaco ($AUC_{24,ss}$) de 8180 ou 10200 ng \times h/mL, respectivamente.

As exposições de danicopana no estado estacionário geralmente aumentam de forma proporcional à dose de 150 mg três vezes ao dia para 200 mg três vezes ao dia. A exposição sistêmica de danicopana atinge o estado estacionário em aproximadamente 2 dias. Um acúmulo de aproximadamente 2 vezes de exposição de danicopana é esperado no estado estacionário após a administração de três doses diárias em comparação com uma dose única.

Absorção

O tempo médio até a concentração máxima do medicamento (T_{max}) é 3,7 horas após a administração oral de 150 mg de danicopana em pacientes com HPN.

Efeito da alimentação

Quando o comprimido de danicopana foi administrado com uma refeição hiperlipídica, a área sob a curva (AUC) e concentração sérica máxima (C_{max}) foram aproximadamente 25% e 93% mais elevadas, respectivamente, em comparação ao jejum. O tempo mediano para concentração máxima da droga (T_{max}) foi comparável quando danicopana foi administrada sem ou com jejum, sendo de aproximadamente 3,0 e 2,5 horas, respectivamente.

Distribuição

A ligação da danicopana às proteínas plasmáticas é de 91,5% a 94,3%. A danicopana é distribuída principalmente no plasma com uma proporção de distribuição de sangue total para plasma de 0,545. O volume aparente de distribuição para uma pessoa de 75 kg foi de 395 L.

Metabolismo/Biotransformação

Danicopana é extensamente metabolizada (96%) após administração oral por vias de oxidação, redução e hidrólise, com hidrólise de amida identificada como a principal via de eliminação. O metabolismo por mecanismos mediados por CYP é mínimo.

Eliminação

A meia-vida média ($t_{1/2}$) é de 7,9 horas. A depuração aparente média da danicopana é de 63 L/h. Após uma única administração oral de 150 mg de [14C]-danicopana em humanos, 69% da radioatividade total (danicopana mais metabólitos) foi excretada nas fezes e 25% foi excretada na urina. A danicopana inalterada foi responsável por 3,57% e 0,48% da dose excretada nas fezes e na urina, respectivamente.

Populações específicas

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de danicopana com base no sexo, idade (16,9 a 82 anos) ou raça (branca e asiática) com base na avaliação de farmacocinética populacional.

Insuficiência Renal

Após administração oral de danicopana 200 mg em participantes de pesquisa com insuficiência renal severa ($eGFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), a extensão de exposição à danicopana ($AUC_{0-\text{inf}}$) aumentou em 52% em comparação a participantes de pesquisa com função renal normal. Não houve alteração clinicamente significativa na C_{max} , tempo até a concentração máxima da droga (T_{max}) e meia-vida terminal ($t_{1/2}$).

Comprometimento hepático

Danicopana C_{max} diminuiu em 27% e $AUC_{0-\text{inf}}$ diminuiu em 8% em participantes de pesquisa com comprometimento hepático moderado (Child-Pugh Classe B). Não foram realizados estudos em pacientes com comprometimento hepático severo (Child-Pugh Classe C) [vide 5. *Advertências e Precauções - Uso em Populações Específicas*].

Toxicologia não clínica

Carcinogênese

Danicopana não foi carcinogênico no estudo de carcinogenicidade de 6 meses em camundongos TgRasH2 e no estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos Wistar Han. Nestes estudos, a exposição múltipla aos NOAELs relativamente à exposição eficaz humana à dose de 200 mg três vezes por dia foi de 39~ - 77 vezes nos camundongos TgRasH2 e de ~15-23 vezes nos ratos Wistar Han, respectivamente.

Mutagênese

Danicopana não foi genotóxica no ensaio de mutação bacteriana reversa de Ames, ensaio de micronúcleo *in vitro* em linfócitos do sangue periférico humano ou no ensaio de micronúcleo *in vivo* em ratos.

Comprometimento da fertilidade

Em um estudo em coelhos, não foram observados efeitos nos índices de fertilidade masculina e feminina e cópula/concepção em exposições ~8 vezes acima da exposição humana.

Toxicidade Embrionária

Não houve efeitos no desenvolvimento embrionário precoce e desenvolvimento fetal em coelhos com doses até 500 mg/kg/dia e exposição sistêmica materna média ~18 vezes superior à exposição humana ou durante o desenvolvimento pós-natal com doses até 250 mg/kg/dia. Nos ratos, não se observaram efeitos no desenvolvimento embrionário e fetal com doses até 1000 mg/kg/dia nem na exposição materna ~28 vezes superior à exposição humana com 200 mg três vezes por dia.

Excreção no Leite

Danicopana foi excretada no leite de coelhas lactantes após administração oral nos dias de lactação 4 a 10, com concentrações no leite aproximadamente 5 e 3,5 vezes mais elevadas em comparação às concentrações plasmáticas maternas nas doses de 50 e 250 mg/kg/dia, respectivamente.

Toxicologia e/ou farmacologia em animais

O perfil de toxicidade não clínica de danicopana foi avaliado em estudos de toxicologia oral em ratos e cães (espécie de toxicologia mais sensível), estudo de farmacologia de segurança em cães, estudos de toxicologia do desenvolvimento e reprodutora (DART) em coelhos e ratos, estudos de toxicidade genética, estudos de carcinogenicidade em ratos e camundongos TgRasH2 e estudos de fototoxicidade. Foi

observada colestase hepatobiliar reversível relacionada à danicopana em cães em doses de ≥ 150 mg/kg/dia, e o múltiplo de exposição de AUC no nível de efeito adverso não observado [NOAEL; 75 mg/kg/dia] foi ~5 vezes acima da exposição humana na dose de 200 mg 3x/dia.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pacientes com hipersensibilidade à danicopana ou a qualquer dos excipientes listados na composição.

Não iniciar terapia com Voydeya[®] em:

- Pacientes com infecção por *Neisseria meningitidis* não resolvida [vide 5. Advertências e Precauções].
- Pacientes com histórico de vacinação desconhecido ou que não estão atualizados com suas vacinas meningocócicas.

Os pacientes que iniciarão o tratamento com Voydeya[®] menos de 2 semanas após receberem uma vacina meningocócica devem receber o tratamento com antibióticos profiláticos adequados até 2 semanas após a vacinação [vide 5. Advertências e Precauções].

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecções Meningocócicas Graves

Risco e Prevenção

Pacientes que recebem terapia com inibidor do complemento podem apresentar aumento da suscetibilidade a infecções meningocócicas (*Neisseria meningitidis*). Os pacientes deverão estar atualizados com suas vacinas meningocócicas antes de receber a primeira dose de Voydeya[®].

Os pacientes que iniciam o tratamento com Voydeya[®] menos de 2 semanas após receberem a vacina meningocócica devem receber tratamento com antibióticos profiláticos apropriados até 2 semanas após a vacinação. Os pacientes deverão ser vacinados contra doença meningocócica contra sorogrupos A, C, Y e W135 para prevenir os sorogrupos meningocócicos comumente patogênicos. A vacinação contra o

sorogrupo B, onde disponível, também é recomendada para pessoas que utilizam inibidores do complemento. Devem ser levadas em consideração as orientações oficiais sobre a utilização adequada de agentes antibacterianos.

Todos os pacientes tratados com Voydeya® devem ser monitorados quanto a sinais precoces de infecção e sepse meningocócica, avaliados imediatamente caso haja suspeita de infecção e tratados com antibióticos apropriados. Os pacientes devem ser informados sobre esses sinais e sintomas e as providências deverão ser tomadas para procurar atendimento médico imediatamente. Estas informações serão fornecidas nas Informações ao Paciente.

Outras infecções graves

VOYDEYA deve ser administrado com cautela em pacientes com infecções sistêmicas ativas. Danicopana bloqueia seletivamente a ativação da via alternativa do complemento; portanto, os pacientes podem ter maior suscetibilidade a infecções graves (além de *Neisseria meningitidis*). Antes de iniciar VOYDEYA em combinação com ULTOMIRIS ou SOLIRIS, é recomendado que os pacientes iniciem a imunização de acordo com as diretrizes de imunização atuais.

Exames Laboratoriais

Foram observadas elevações de alanina aminotransferase (ALT) em estudos clínicos [vide 9. *Reações Adversas*]. Recomenda-se a realização de testes de enzimas hepáticas antes do início do tratamento. Após o início do tratamento, recomenda-se monitoramento laboratorial bioquímico de rotina de acordo com o tratamento de HPN. Considerar interrupção ou descontinuação do tratamento caso as elevações sejam clinicamente significativas ou se os pacientes se tornarem sintomáticos. Não foram realizados estudos em pacientes com comprometimento hepático severo [vide *Uso em Populações Específicas - 5. Advertências e Precauções*].

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática tanto antes do início do tratamento quanto durante o tratamento da HPN.

Uso em populações específicas

Mulheres Férteis

Mulheres férteis deverão utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Voydeya[®] e até 3 dias após a descontinuação.

Gravidez

Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Resumo de risco

Não há dados disponíveis sobre o uso de Voydeya[®] em indivíduos gestantes para informar sobre um risco associado à droga. Estudos em animais não indicam efeitos deletérios diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutora (vide 'Dados'). Como medida preventiva, é preferível evitar o uso de Voydeya[®] durante a gestação.

O risco de base estimado de defeitos congênitos maiores e aborto para a população indicada é desconhecido. Todas as gravidezes têm um risco de base de defeito congênito, perda ou outros desfechos adversos. Na população geral dos EUA, o risco de base estimado de defeitos importantes ao nascimento e aborto espontâneo em gestações clinicamente reconhecidas é de 2-4% e 15-20%, respectivamente.

Considerações clínicas

Risco materno e/ou fetal/neonatal associado à doença

A HPN na gestação está associada a resultados maternos adversos, incluindo piora de citopenias, eventos trombóticos, infecções, sangramento, abortos espontâneos e aumento da mortalidade materna e resultados fetais adversos, incluindo óbito fetal e parto prematuro.

Dados

Dados de animais

Não houve efeitos no desenvolvimento embrionário inicial e desenvolvimento fetal em coelhos até a exposição sistêmica materna média de ~20 vezes acima da exposição humana ou durante o desenvolvimento pós-natal.

Nos ratos, não houve efeitos no desenvolvimento embriofetal até exposição materna de ~30 vezes acima a exposição humana com 200 mg três vezes ao dia.

Lactação

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Resumo de risco

Não há dados sobre a presença de Voydeya[®] no leite humano, efeito no lactente ou efeito na produção de leite. Dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais demonstraram excreção de danicopana/metabólitos no leite (*vide Dados*).

Um risco a neonatos/bebês não pode ser descartado. Voydeya[®] não deverá ser utilizado durante o aleitamento materno e o aleitamento materno não deverá ser iniciado até 3 dias após a descontinuação.

Dados

Dados de animais

Danicopana foi excretada no leite de coelhas lactantes após administração oral nos dias de lactação 4 a 10, com concentrações no leite aproximadamente 5 e 3,5 vezes mais elevadas em comparação às concentrações plasmáticas maternas nas doses de 50 e 250 mg/kg/dia, respectivamente.

Uso Pediátrico

A segurança e a efetividade de Voydeya[®] para o tratamento de HPN em pacientes pediátricos (<18 anos de idade) não foram estabelecidas.

Uso geriátrico

Voydeya[®] foi estudado em participantes de pesquisa de até 82 anos de idade. Não é exigido ajuste de dose em pacientes idosos.

Insuficiência renal

Não é exigido ajuste de dose em pacientes que apresentam insuficiência renal.

Comprometimento hepático

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático leve a moderado (Child-Pugh Classes A e B). Não foram realizados estudos em pacientes com comprometimento hepático severo (Child-Pugh Classe C), portanto, não se recomenda Voydeya[®] nesta população de pacientes [vide 5. *Advertências e Precauções*].

Fertilidade

Não estão disponíveis dados humanos sobre o efeito de Voydeya[®] na fertilidade. Estudos em animais não indicam nenhum efeito direto possível na fertilidade de machos ou fêmeas na dose terapeuticamente relevante.

Efeitos na capacidade de dirigir e utilizar outras máquinas

Voydeya[®] não deverá apresentar influência ou influência insignificante na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Voydeya[®] contém sódio

Este produto contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos da danicopana sobre outros medicamentos

Estudos clínicos de farmacologia específicos confirmaram que não foram observadas interações medicamentosas clinicamente significativas com danicopana como um inibidor de outras enzimas como CYP, incluindo CYP2B6 (bupropiona), CYP2C9 (varfarina), CYP2C19 (omeprazol), CYP3A4 (midazolam), uridina 5'difosfo-glucuronosil transferase (UGT)1A1 e UGT2B7 (ácido microfenólico).

Danicopana é uma inibidora dos transportadores de P-gp e BCRP.

Substratos P-gp

A coadministração de uma dose oral única de 180 mg de fexofenadina, um substrato P-gp, com danicopana administrado até o estado estacionário (150 mg três vezes por dia durante 3 dias), resultou num aumento da $C_{m\acute{a}x}$ e da AUC_{0-inf} da fexofenadina de 1,42 vezes e 1,62 vezes, respectivamente. Os resultados sugerem que danicopana é uma inibidora da P-gp. É necessária precaução na administração concomitante de fármacos que sejam conhecidos como substratos da glicoproteína-P (tais como o dabigatrano, digoxina, edoxabano, fexofenadina e tacrolimo).

A coadministração de uma dose oral única de 2 mg de tacrolimus com danicopana administrada até o estado estacionário (200 mg três vezes ao dia durante 6 dias) resultou em aumento da $C_{m\acute{a}x}$ e AUC_{0-inf} do tacrolimus em 1,13 vezes e 1,49 vezes, respectivamente.

Estes resultados sugerem que a danicopana é um inibidor da P-gp. Pode ser necessária cautela na administração concomitante de medicamentos que são conhecidos por serem substratos da gp-P (como dabigatrana, digoxina, edoxabana, fexofenadina e tacrolimus).

Substratos de BCRP

A coadministração de uma dose oral única de 20 mg de rosuvastatina, um substrato de BCRP, com danicopana administrado até o estado estacionário (200 mg três vezes por dia durante 4 dias), resultou num aumento da $C_{m\acute{a}x}$ e da AUC_{0-inf} da rosuvastatina de 3,29 vezes e 2,25 vezes, respectivamente. Esse resultado sugere que danicopana é uma inibidora de BCRP. Pode ser necessária precaução na administração concomitante de fármacos que sejam conhecidos como substratos da BCRP (tais como a sulfassalazina e algumas estatinas, incluindo a rosuvastatina).

Efeito de outros medicamentos na Danicopana

Não foram observadas interações medicamentosas clinicamente significativas para a danicopana como substrato quando coadministrado com medicamentos antiácidos (carbonato de cálcio, hidróxido de alumínio/magnésio/simeticona) e um inibidor da bomba de prótons (omeprazol).

Estudos *in vitro*

Danicopana não é um inibidor dos transportadores OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, *Organic Cation Transporter 2* (OCT2), *Multidrug And Toxin Extrusion 1 e 2K* (MATE1 e MATE2-K).

O metabolismo não baseado em CYP é a via de depuração predominante para danicopana. A contribuição mínima do metabolismo de CYP em hepatócitos humanos sugere uma probabilidade muito baixa da danicopana ser afetada por interações medicamentosas baseadas em CYP. Danicopana é um substrato P-gp *in vitro*, mas não um substrato de BCRP, OATP1B1 ou OATP1B3.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Voydeya[®] deverá ser mantido em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C.

Validade do medicamento: 30 meses a partir da data de fabricação, desde que observados os cuidados de conservação do produto.

Após aberto, válido por 48 dias.

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

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

Voydeya[®] 50 mg é fornecido como comprimido revestido de coloração branca a esbranquiçado, redondo, impresso com “DCN” acima de “50” em um lado, e liso no outro lado.

Voydeya[®] 100 mg é fornecido como comprimido revestido de coloração branca a esbranquiçado, redondo, impresso com “DCN” acima de “100” em um lado, e liso no outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para pacientes adultos (≥ 18 anos de idade), a dose inicial recomendada de Voydeya[®] é de 150 mg três vezes ao dia (3x/dia) administrada via oral, com intervalo de aproximadamente 8 horas (± 2 horas). A dose

poderá ser aumentada para 200 mg 3x/dia se o nível de Hb do paciente não tiver aumentado em pelo menos 2 g/dL após 4 semanas de terapia, ou se o paciente tiver recebido uma transfusão durante as 4 semanas anteriores para obter uma resposta apropriada com base no julgamento clínico.

Considerações de Administração

Outra terapia utilizada durante tratamento com Voydeya®

Voydeya® não deverá ser administrado como monoterapia e deverá ser prescrito como adição a ravulizumabe ou eculizumabe.

Descontinuação de Voydeya®

Devido à possibilidade de elevação da alanina aminotransferase (ALT) após a interrupção do tratamento, se Voydeya® for descontinuado, a dose deverá ser reduzida gradualmente em um período de 6 dias até cessação completa, como segue:

- *Esquema de 150 mg:* 100 mg 3x/dia por 3 dias, seguidos por 50 mg 3x/dia por 3 dias.
- *Esquema de 200 mg:* 100 mg 3x/dia por 3 dias, seguidos por 100 mg duas vezes ao dia (2x/dia) por 3 dias.

Método de administração

Voydeya® poderá ser administrado com ou sem alimento.

Doses Perdidas

Um paciente que omite uma dose de Voydeya® deverá tomá-la assim que se lembrar, salvo se faltar 3 horas antes da dose seguinte, caso no qual os pacientes deverão desconsiderar a dose omitida e tomar o medicamento no próximo horário agendado regularmente. Os pacientes não deverão administrar duas ou mais doses de Voydeya® ao mesmo tempo.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo da população e do perfil de segurança

O perfil de segurança de Voydeya[®] se baseia em 2 estudos clínicos concluídos em 96 pacientes com HPN que apresentam sinais ou sintomas de HEV que receberam Voydeya como tratamento adicional. As reações adversas à droga mais comuns ($\geq 10\%$) nos três estudos clínicos são aumento de enzima hepática e cefaleia. Não foram observadas reações adversas graves à droga em pacientes com HPN em estudos clínicos.

Reações adversas

Na Tabela 3, as reações adversas com Voydeya[®] são listadas em convenção de frequência de muito comum ($> 1/10$), comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$), incomum ($> 1/1000$ e $\leq 1/100$), rara ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$) e muito rara ($\leq 1/10.000$). Em cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3: Lista tabulada de reações adversas de estudos clínicos

Classe de ordem	Muito Comum ($> 1/10$)	Comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$)	Incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$)	Rara ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$)	Muito Rara ($\leq 1/10.000$)
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	-	-	-	-
Distúrbios vasculares	-	Hipertensão	-	-	-
Distúrbios Gastrointestinais	-	Vômito	-	-	-
Distúrbios hepatobiliares	Aumento de enzima hepática ^a	-	-	-	-
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Dor em extremidade	-	-	-	-
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Pirexia	-	-	-	-

^a Aumento de enzima hepática inclui termos preferidos de alanina aminotransferase aumentada, função hepática anormal, aumento de enzima hepática e transaminases aumentadas

Descrição de reações adversas selecionadas

As seguintes reações adversas clinicamente significativas são discutidas em maiores detalhes abaixo:

- Infecções meningocócicas graves

Com base no seu mecanismo de ação, o uso de Voydeya[®] pode aumentar potencialmente o risco de infecções causadas por *Neisseria meningitidis*. Nenhuma infecção meningocócica foi relatada nos estudos ALXN2040-PNH-301 ou ACH471-101 (vide 5. Advertências e Precauções).

- Aumento de enzima hepática

No período de controle randomizado de 12 semanas do Estudo ALXN2040-HPN-301 (vide 2. Estudos clínicos), as anormalidades laboratoriais relacionadas a elevações nos níveis de alanina aminotransferase (ALT) foram observadas em 14,0% dos pacientes tratados com Voydeya[®] em comparação a 3,4% dos pacientes tratados com placebo. Em pacientes tratados com Voydeya[®], houve elevações de ALT $> 3 \times$ limite superior normal (LSN) e $\leq 5 \times$ LSN em 8,8% dos pacientes, e $> 5 \times$ LSN e $\leq 10 \times$ LSN em 5,3% dos pacientes. Não houve elevações de $> 10 \times$ LSN.

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

Doses únicas de até 1.200 mg e doses múltiplas de até 800 mg 2x/dia foram administradas em voluntários saudáveis. Houve elevações de ALT após cessação do tratamento sem uma redução gradual em 2 participantes de pesquisa que receberam 500 mg e 800 mg duas vezes ao dia. Todos os achados de ALT anormal foram temporários, sem evidência de anormalidade de função hepática e se resolveram espontaneamente.

No caso de superdosagem, pode haver elevações de aminotransferase e outros parâmetros hepáticos. São recomendadas medidas de suporte geral. Não se sabe se Voydeya[®] pode ser removido por diálise.

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1618.0306

Produzido por:

Catalent CTS, LLC, Kansas City, EUA

Importado e Registrado por:

AstraZeneca do Brasil Ltda

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 – Cotia – SP – CEP 06707-000

CNPJ: 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 08/01/2026

VOY_02



AstraZeneca 



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/01/2026	0018815260	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/05/2023	0503351/23-9	11306 - MEDICAMENT O NOVO - Registro de Medicamento Novo	13/01/2025	NA	VP/VPS	50 + 100) MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 90 + 90 100 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 180
-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	2. Resultados de Eficácia 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas. Dizeres Legais	VP/VPS	50 + 100) MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 90 + 90 100 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 180