

## FABHALTA®

## IPTACOPAN

Cápsulas duras

Venta bajo receta

Industria Alemana

### FÓRMULA

Cada cápsula dura de Fabhalta® contiene:

Iptacopan \* ..... 200 mg

Cubierta de la cápsula: gelatina 93,955 mg; dióxido de titanio (E 171) 1,920 mg; óxido de hierro amarillo (E 172) 0,118; óxido de hierro rojo (E 172) 0,007 mg.

Tinta de impresión: Óxido de hierro negro (E 172), solución concentrada de amoníaco, propilenglicol, hidróxido de potasio y goma laca....cs.

\* como Clorhidrato de iptacopan monohidrato 225,8 mg.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores del complemento.

Código ATC: L04AJ08.

### INDICACIONES

#### Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

Fabhalta® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN).

#### Nefropatía por Inmunoglobulina A

Fabhalta® está indicado para reducir la proteinuria en adultos con nefropatía primaria por inmunoglobulina A (NIGA) con riesgo de progresión rápida de la enfermedad, generalmente con un cociente proteína-creatinina en orina (UPCR)  $\geq 1,5$  g/g.

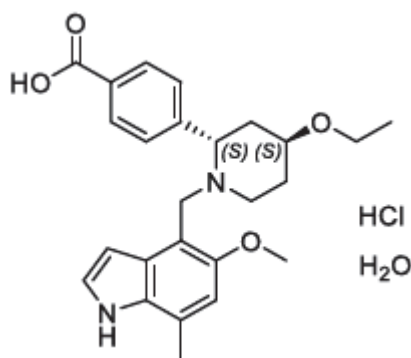
#### Glomerulopatía por el componente 3 del complemento

Fabhalta® está indicado para el tratamiento de adultos con glomerulopatía por el componente 3 del complemento (GC3), para reducir la proteinuria.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Fabhalta® contiene iptacopan, un inhibidor del factor B del complemento. El peso molecular del clorhidrato de iptacopan monohidrato es de aproximadamente 477 g/mol. El nombre químico es cloruro de (2S,4S)-2-(4-carboxifenil)-4-etoxi-1-[(5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil]piperidin-1-io—agua (1/1). La fórmula molecular es  $C_{25}H_{30}N_2O_4 \cdot HCl \cdot H_2O$ . La estructura se muestra a continuación.

IF-2025-87861628-APN-DERM#ANMAT



### *Mecanismo de acción*

El iptacopan se une al factor B de la vía alternativa del complemento y regula la escisión de C3, la generación de efectores posteriores y la amplificación de la vía terminal.

En la HPN, la hemólisis intravascular está mediada por el complejo de ataque a la membrana (CAM), mientras que la hemólisis extravascular está facilitada por la opsonización con C3. Iptacopan actúa de forma proximal en la vía alternativa de la cascada del complemento para controlar tanto la hemólisis extravascular mediada por C3b como la hemólisis intravascular terminal mediada por el complemento.

En la NIgA, el depósito de inmunocomplejos que contienen IgA1 deficiente en galactosa (Gd-IgA1) en el riñón activa localmente la vía alternativa del complemento, la cual se cree que contribuye a la patogénesis de la NIgA. Al unirse al factor B, el iptacopan inhibe la vía alternativa.

En la GC3, la sobreactivación de la vía alternativa del complemento provoca la escisión de C3 dentro de los glomérulos, lo que resulta en el depósito de C3 y la inflamación, factores que se cree que contribuyen a la patogénesis de la GC3. Al unirse al factor B, el iptacopan inhibe la vía alternativa.

### *Farmacodinámica*

La inhibición de los biomarcadores de la vía alternativa del complemento (ensayo *in vitro* de la vía alternativa y concentración plasmática de Bb [fragmento Bb del factor B]) comenzó aproximadamente 2 horas después de una dosis única de iptacopan en voluntarios sanos.

En los pacientes con HPN que recibían tratamiento anti-C5 y 200 mg de Fabhalta® dos veces al día de manera concomitante, el ensayo *in vitro* de la vía alternativa y la concentración plasmática de Bb habían disminuido en la primera observación (día 8) un 54,1% y un 56,1%, respectivamente, en comparación con el inicio. En los pacientes sin tratamiento previo de la HPN, estos mismos biomarcadores descendieron con respecto al inicio un 78,4% y un 58,9%, respectivamente, en la primera observación tras 4 semanas de tratamiento con 200 mg de Fabhalta® dos veces al día.

En los pacientes con HPN que recibían tratamiento anti-C5 y 200 mg de Fabhalta® dos veces al día de manera concomitante, la media del tamaño del clon de eritrocitos de HPN fue del 54,8% al inicio y aumentó hasta el 89,2% al cabo de 13 semanas. La proporción de eritrocitos de HPN de tipos II + III con depósito de C3 fue del 12,4% al inicio y descendió al 0,2% al cabo de 13 semanas. En los pacientes sin tratamiento previo de la

HPN, la media del tamaño del clon de eritrocitos de HPN fue del 49,1% al inicio y aumentó hasta el 91,1% tras 12 semanas. Se observó una proporción insignificante de eritrocitos de HPN de tipos II + III con depósito de C3 en esta población debido al predominio de la hemólisis intravascular.

Iptacopan reduce los niveles séricos de LDH. En los pacientes con HPN previamente tratados con eculizumab, todos los pacientes que recibieron 200 mg de Fabhalta® dos veces al día consiguieron una reducción de los niveles de LDH hasta <1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) tras 13 semanas. En los pacientes sin tratamiento previo de la HPN, la administración de 200 mg de Fabhalta® dos veces al día redujo los valores de LDH luego de 12 semanas en >60% con respecto al inicio, y el efecto se mantuvo hasta el final del estudio a los 2 años.

En pacientes con NlgA que recibieron 200 mg dos veces al día, el ensayo de la vía alternativa in vitro, la Bb plasmática, el C5b-9 soluble plasmático (también conocido como MAC) y el C5b-9 soluble en orina disminuyeron con respecto al valor inicial en un 85,2 %, 17,5 %, 19,5 % y 96,5 %, respectivamente, en la primera observación en el mes 9.

En pacientes con GC3 que recibieron 200 mg dos veces al día, la media geométrica del C3 sérico al inicio fue de 23 mg/dl y aumentó a 80 mg/dl el día 14 del tratamiento con Fabhalta®. Durante este mismo período, la media geométrica del C3 sérico en el grupo placebo disminuyó de 25 mg/dl a 24 mg/dl. A los 6 meses, la puntuación media de deposición glomerular de C3 (0-12) disminuyó en 0,8 (IC del 95 %: -0,3; 1,8) desde un valor basal de 9,2 con Fabhalta® y aumentó en 1,1 (IC del 95 %: 0,1; 2,1) desde un valor basal de 9,6 con placebo. El C5b-9 soluble en plasma (también conocido como MAC) y el C5b-9 soluble en orina disminuyeron con respecto al valor basal en un 67 % y un 88 %, respectivamente, en el día 180 de tratamiento con Fabhalta® 200 mg dos veces al día, en comparación con una disminución del 3 % en el C5b-9 soluble en plasma y del 36 % en el C5b-9 soluble en orina en el grupo placebo.

### *Electrofisiología cardíaca*

En un ensayo clínico del intervalo QTc en voluntarios sanos, la administración de dosis supraterapéuticas únicas de hasta 1200 mg (que generaron concentraciones máximas superiores al cuádruple de la DHMR) no tuvo ningún efecto sobre la repolarización cardíaca ni el intervalo QT.

### **Farmacocinética**

#### *Absorción*

La concentración plasmática máxima de iptacopan se alcanzó aproximadamente 2 horas después de la administración oral. Con el esquema posológico recomendado de 200 mg dos veces al día, el estado de equilibrio se alcanzó a los 5 días aproximadamente, con escasa acumulación (1,4 veces).

#### *Efecto de los alimentos*

Según un estudio sobre el efecto de los alimentos en voluntarios sanos, una comida rica en grasas no afectó la exposición al iptacopan de forma clínicamente trascendente.

#### *Distribución*

IF-2025-87861628-APN-DERM#ANMAT

Iptacopan se une a proteínas plasmáticas de forma dependiente de la concentración debido a la unión selectiva al Factor B en la circulación sistémica. En las concentraciones plasmáticas de interés clínico, el grado de unión in vitro del iptacopan a las proteínas se situó entre el 75% y el 93%.

Tras administrar 200 mg de iptacopan dos veces al día, el volumen aparente de distribución en el estado de equilibrio fue de aproximadamente 288 L.

### **Eliminación**

La vida media ( $t_{1/2}$ ) del iptacopan en el estado de equilibrio es de unas 25 horas tras administrar 200 mg de Fabhalta® dos veces al día. La depuración del iptacopan en el estado de equilibrio es de 7,96 l/h tras administrar 200 mg de Fabhalta® dos veces al día.

### **Metabolismo**

El metabolismo es la vía de eliminación principal del iptacopan y aproximadamente un 50% de la dosis se elimina a través de vías oxidativas. El metabolismo del iptacopan incluye reacciones de N-desalquilación, O-desetilación, oxidación y deshidrogenación en las que participa principalmente la isoenzima CYP2C8 (98%), con una pequeña contribución de CYP2D6 (2%). El iptacopan atraviesa un metabolismo de fase II por glucuronidación UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8. Iptacopan fue el componente principal en el plasma y representaba un 83% de los metabolitos. Los únicos metabolitos detectados en el plasma en pequeña proporción fueron dos acilglucurónidos, que representaban un 8% y un 5% de los metabolitos. Los metabolitos del iptacopan no son farmacológicamente activos.

### **Excreción**

En un estudio en humanos, tras una dosis oral única de 100 mg de [ $^{14}\text{C}$ ]iptacopan, la eliminación media total de la radioactividad (iptacopan y sus metabolitos) fue del 71,5% en las heces y del 24,8% en la orina, que representan una eliminación media total >96% de la dosis. Concretamente, el 17,9% de la dosis se eliminó en forma de iptacopan original en la orina y el 16,8%, en las heces.

### **Linealidad o no linealidad**

Con dosis entre 25 y 200 mg dos veces al día, la farmacocinética del iptacopan fue infraproporcional a la dosis. Sin embargo, Con dosis orales de 100 y 200 mg, la farmacocinética fue aproximadamente proporcional a la dosis.

### **Poblaciones especiales**

Se llevó a cabo un análisis de farmacocinética poblacional a partir de los datos de iptacopan de 234 pacientes. Ni la edad, el peso corporal, la raza o el sexo biológico tuvieron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética del iptacopan.

### **Pacientes con disfunción renal**

IF-2025-87861628-APN-DERM#ANMAT

El efecto de la disfunción renal sobre la exposición al iptacopan se evaluó mediante un análisis farmacocinético poblacional. La función renal se calculó como la filtración glomerular estimada mediante la ecuación de la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). No se apreciaron diferencias de interés clínico en la exposición al iptacopan entre los pacientes con función renal normal en comparación con los pacientes con disfunción renal leve (TFGe entre 60 a <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o moderada (TFGe entre 30 a <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). El análisis farmacocinético poblacional no incluyó un número suficiente de pacientes con disfunción renal severa con o sin hemodiálisis.

#### *Pacientes con disfunción hepática*

En un estudio en sujetos con función hepática normal y en pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh), moderada (clase B de Child-Pugh) o severa (clase C de Child-Pugh), se observó un efecto ínfimo de la disfunción hepática en la exposición total (unido + libre) al iptacopan. Sin embargo, el AUC<sub>0-∞</sub> del iptacopan libre aumentó 1,5; 1,6 y 3,7 veces en los pacientes con disfunción hepática leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal.

#### *Estudios de interacción farmacológica*

Según un estudio clínico de interacción farmacológica en voluntarios sanos, la exposición al iptacopan no tuvo un cambio de interés clínico cuando se administró junto con clopidogrel (un inhibidor moderado de la CYP2C8) o ciclosporina (un inhibidor de gpP, BCRP y OATP 1B1/1B3). La exposición a la digoxina (un sustrato de la gpP) y a la rosuvastatina (un sustrato del OATP) no tuvo un cambio de interés clínico cuando se coadministraron con iptacopan.

#### *Estudios clínicos*

##### *Hemoglobinuria paroxística nocturna*

##### ***APPLY-HPN: pacientes previamente tratados con un anticuerpo anti-C5***

La eficacia de Fabhalta® administrado por vía oral a adultos con HPN se evaluó en un estudio multicéntrico, sin enmascaramiento, comparativo con tratamiento activo de referencia y de 24 semanas de duración (APPLY-HPN; NCT04558918).

En el estudio participaron pacientes adultos con HPN y anemia residual (hemoglobina <10 g/dl) pese a la administración previa de un esquema estable de tratamiento anti-C5 (eculizumab o ravulizumab) durante al menos 6 meses antes de la aleatorización.

Se aleatorizó a 97 pacientes en proporción 8:5 ya sea para recibir 200 mg de Fabhalta® por vía oral dos veces al día (n = 62) o bien para continuar con el tratamiento anti-C5 (eculizumab [n = 23] o ravulizumab [n = 12]) a lo largo de las 24 semanas del período comparativo aleatorizado. La aleatorización se estratificó en función del tratamiento anti-C5 previo y los antecedentes de transfusión de los últimos 6 meses. Tras finalizar el período comparativo aleatorizado de 24 semanas, todos los pacientes tenían la opción de inscribirse en un período de extensión del tratamiento de 24 semanas y recibir

IF-2025-87861628-APN-DERM#ANMAT

Fabhalta® en monoterapia. Tras dicho período de extensión, los pacientes podían optar por participar en un estudio separado de extensión a largo plazo.

Era necesario que los pacientes estuvieran vacunados contra *Neisseria meningitidis* y se recomendaba la vacunación contra *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* de tipo B. Si el paciente no estaba vacunado o cuando se precisaba una dosis de refuerzo, la vacuna se administró al menos 2 semanas antes de la primera dosis. Cuando el tratamiento con Fabhalta® comenzó antes de que cumplieran 2 semanas desde la vacunación, los pacientes recibieron profilaxis antibiótica.

Los factores demográficos y las características nosológicas iniciales estuvieron por lo general bien equilibrados entre ambos grupos de tratamiento (ver la Tabla 1). La duración media del tratamiento anti-C5 previo fue de 3,8 y 4,2 años en los grupos de Fabhalta® y anti-C5, respectivamente. La media del tamaño del clon de eritrocitos de HPN (tipos II + III) al inicio fue del 64,6% en el grupo de Fabhalta® y del 57,4% en el grupo de anti-C5.

**Tabla 1 Factores demográficos y características nosológicas iniciales de los pacientes en el estudio APPLY- HPN**

Parámetros	Estadísticos	Fabhalta® (n=62)	Anti-C5 (Eculizumab or Ravulizumab) (n=35)
Edad (años)	Media (DE) Mín; máx	51,7 (16,9) 22; 84	49,8 (16,7) 20; 82
Sexo Femenino	n (%)	43 (69,4)	24 (68,6)
Raza Blanca Asiática Negra o afroamericana	n (%) n (%) n (%)	48 (77,4) 12 (19,4) 2 (3,2)	26 (74,3) 7 (20,0) 2 (5,7)
Etnia No Hispana o Latina hispana o latina No consta o desconocida	n (%) n (%) n (%)	51 (82,3) 8 (12,9) 3 (4,8)	27 (77,1) 2 (5,7) 6 (17,1)
Hemoglobina (g/dL)	Media (DE)	8.9 (0,7)	8.9 (0,9)
LDH (U/L)	Media (DE)	269 (70,1)	273 (85)
Cifra total de reticulocitos (ARC) (10 <sup>9</sup> /L)	Media (DE)	193 (83,6)	191 (81)
Al menos una transfusión en los 6 meses previos a la aleatorización	n (%)	35 (56,5)	21 (60,0)
Antecedentes de EAVM en los últimos 12 meses	n (%)	12 (19,4)	10 (28,6)
Duración de la enfermedad (años)	Media (DE)	11,9 (9,8)	13.5 (10,9)

IF-2025-87861628-APN-DERM#ANMAT

Abreviaciones: LDH, lactato-deshidrogenasa; EAVM: eventos adversos vasculares mayores (incluidos trombosis, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio); DE, desviación estándar.

La eficacia se basó en dos criterios de valoración principales para demostrar la superioridad de Fabhalta® sobre el tratamiento anti-C5 para alcanzar una respuesta hematológica tras 24 semanas de tratamiento, sin necesidad de transfusión, evaluando la proporción de pacientes con: 1) aumento sostenido de  $\geq 2$  g/dl en los niveles de hemoglobina con respecto al inicio (mejora de la hemoglobina) y 2) niveles de hemoglobina sostenidos de  $\geq 12$  g/dl. Los criterios de valoración secundarios fueron la ausencia de transfusiones, el cambio de los niveles de hemoglobina con respecto al inicio, y el cambio de las cifras totales de reticulocitos con respecto al inicio.

En la tabla 2 se presentan los resultados de eficacia del estudio APPLY-HPN.

**Tabla 2** Resultados de eficacia durante el período de tratamiento aleatorizado de 24 semanas del estudio APPLY-HPN

Criterios de valoración	Fabhalta® (N = 62)	Anti-C5 (eculizumab o ravulizumab) (N = 35)	Diferencia (IC del 95%) Valor de <i>p</i>
<b>Criterios de valoración principales</b>			
Pacientes con aumento sostenido de las concentraciones de hemoglobina $\geq 2$ g/dL <sup>a</sup> al inicio en ausencia de transfusiones	51/62	0/35	
Tasa de respuesta (%) (IC del 95%)	82,3 (70,5; 90,8)	0 (0; 10,0)	81,5 <sup>b</sup> (71,6; 91,4) <0,0001
Pacientes con concentraciones sostenidas de hemoglobina $\geq 12$ g/dL <sup>a</sup> en ausencia de transfusiones	42/62	0/35	
Tasa de respuesta (%) (IC del 95%)	67,7 (54,7; 79,1)	0 (0; 10,0)	66,6 <sup>b</sup> (54,6; 78,6) < 0.0001
<b>Criterios de valoración secundarios</b>			
Pacientes que no precisaron transfusiones <sup>c,d</sup>	59/62	16/35	
Tasa de ausencia de transfusiones (%) (IC del 95%)	95,2 (86,5; 99,0)	45,7 (28,8; 63,4)	49,5 <sup>b</sup> (32,5; 66,6) <0,0001
Cambio en la concentración de hemoglobina con respecto al inicio (g/dL) (media corregida <sup>e,f</sup> )	3,6	-0,1	3,7

IF-2025-87861628-APN-DERM#ANMAT



(IC del 95%)	(3,3; 3,9)	(-0,5; 0,3)	(3,2; 4,1) <0,0001
Cambio en la cifra absoluta de reticulocitos con respecto al inicio (109/L) (media corregida <sup>e</sup> ) (IC del 95%)	-116 (-127; -105)	0 (-13; 14)	-116 (-132; -100) <0,0001

Abreviaciones: RR: razón de tasas.

<sup>a</sup> Se evaluó entre los días 126 y 168.

<sup>b</sup> Diferencia corregida en proporción.

<sup>c</sup> Se evaluó entre los días 14 y 168.

<sup>d</sup> La ausencia de transfusiones se define como la inexistencia de administración de transfusiones de concentrado de eritrocitos entre los días 14 y 168.

<sup>e</sup> Media corregida evaluada entre los días 126 y 168.

<sup>f</sup> Se excluyen los valores obtenidos en los 30 días siguientes a una transfusión.

### **APPOINT-HPN: Estudio en pacientes sin tratamiento previo con inhibidores del complemento**

El estudio APPOINT-HPN (NCT04820530) es un estudio de un solo grupo en adultos con HPN que no habían recibido tratamiento previo con un inhibidor del complemento. En este estudio se incluyó a un total de 40 adultos con HPN (tamaño del clon de eritrocitos  $\geq 10\%$ ) con hemoglobina  $< 10$  g/dl y LDH  $> 1,5$  veces el límite superior de la normalidad (LSN). Los 40 pacientes recibieron 200 mg de Fabhalta® por vía oral dos veces al día durante el período central de tratamiento sin enmascaramiento de 24 semanas. Posteriormente, los pacientes eran aptos para participar en un período de extensión durante 24 semanas más y continuar recibiendo Fabhalta®, seguido de un estudio aparte de extensión a largo plazo.

La media de edad de los pacientes era de 42,1 años y el 42,5% eran mujeres. La media de la duración de la enfermedad fue de 4,7 años. El tamaño medio inicial del clon de eritrocitos de HPN (tipo II + III) fue del 42,7%, la concentración media inicial de hemoglobina fue de 8,2 g/dl y aproximadamente el 70% de los pacientes precisó una transfusión en los 6 meses previos al tratamiento. La concentración media inicial de LDH fue de 1699 U/l y la cifra absoluta media de reticulocitos, de  $154 \times 10^9$ /l. Alrededor del 13% de los pacientes tenían antecedentes de EAVM. Ningún paciente abandonó el período de tratamiento principal del estudio.

En total, el 77,5% (IC del 95%: 61,5%, 89,2%) de los pacientes (31/40) lograron un aumento sostenido (entre los días 126 y 168) de la concentración de hemoglobina  $\geq 2$  g/dl con respecto al inicio en ausencia de transfusiones de eritrocitos, sobre la base de los valores de hemoglobina del laboratorio central. En un análisis de sensibilidad, el 87,5% (IC del 95%: 73,2%, 95,8%) de los pacientes (35/40) lograron un aumento sostenido (entre los días 126 y 168) de la concentración de hemoglobina  $\geq 2$  g/dl con respecto al inicio en ausencia de transfusiones de eritrocitos, incluidos los valores de hemoglobina del laboratorio local cuando no se disponía de los valores de hemoglobina del laboratorio central.

IF-2025-87861628-APN-DERM#ANMAT



### *Nefropatía por Inmunoglobulina A (NIgA)*

El efecto de Fabhalta® se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego (APPLAUSE-NIgA, NCT04578834) en adultos con NIgA demostrada por biopsia, TFG<sub>e</sub> ≥ 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y cociente proteína-creatinina en orina (UPCR) ≥ 1 g/g con una dosis estable de inhibidor del sistema renina-angiotensina (RAS) máximamente tolerada, con o sin una dosis estable de un inhibidor de SGLT2. Se excluyó a los pacientes con otras glomerulopatías o aquellos que habían sido tratados recientemente con inmunosupresores sistémicos. Los pacientes se incluyeron en la población principal del estudio (TFG<sub>e</sub> ≥ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o en la población con insuficiencia renal grave (TFG<sub>e</sub> ≥ 20 y < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Dentro de cada grupo, los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) a Fabhalta® 200 mg o placebo dos veces al día. El tratamiento inmunosupresor de rescate se pudo iniciar a discreción del investigador durante el ensayo.

Los pacientes debían vacunarse contra *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*, y se recomendaba la vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b. Si el paciente no había recibido la vacuna previamente o requería una dosis de refuerzo, la vacunación se administró al menos dos semanas antes de la primera dosis. Si el tratamiento con Fabhalta® se inició antes de las dos semanas posteriores a la vacunación, se administró profilaxis antibacteriana.

El análisis de eficacia se basó en los primeros 250 pacientes con una TFG<sub>e</sub> ≥ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (población principal del estudio), que habían completado o interrumpido el estudio antes de la visita del mes 9. Al inicio del estudio, la edad media de estos pacientes era de 39 años (rango: 18 a 74 años); el 52 % eran hombres, el 44 % blancos, el 54 % asiáticos y < 1 % negros o afroamericanos; la TFG<sub>e</sub> media era de 64 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; la media geométrica de la UPCR (obtenida de una muestra de orina de 24 horas) era de 2,0 g/g, y el 12 % tenía una UPCR ≥ 3,5 g/g. Al inicio del estudio, el 99 % de los pacientes recibía tratamiento con un IECA o un ARA II y el 13 % recibía un inhibidor del SGLT2. Aproximadamente el 59% tenía antecedentes de hipertensión, el 6% tenía antecedentes de diabetes tipo 2 y el 75% tenía hematuria según la prueba de orina con tira reactiva.

El criterio principal de valoración fue la reducción porcentual de la UPCR (obtenida a partir de una muestra de orina de 24 horas) en el mes 9 con respecto al valor inicial (véase la Tabla 3). La Figura 1 muestra el cambio porcentual medio de la UPCR con respecto al valor inicial a lo largo del tiempo.

**Tabla 3 Reducción porcentual en UPCR en el mes 9 en APPLAUSE-NIgA**

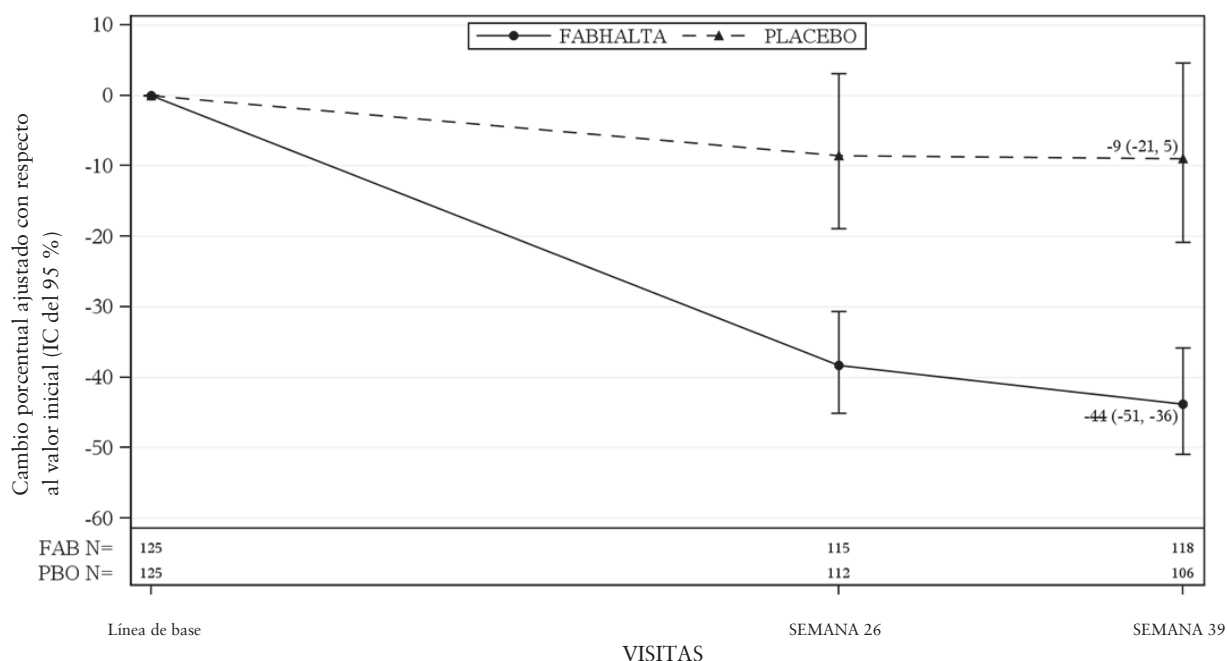
	Fabhalta® (N = 125)	Placebo (N = 125)
Media geométrica de UPCR, g/g		
Línea base	1,9 (n = 125)	2,0 (n = 125)
Mes 9	1,0 (n = 119)	1,7 (n = 110)
% de reducción en UPCR en el mes 9 con respecto al valor inicial (IC del 95 %) <sup>a</sup>	44 % (36%, 51%)	9% (-5%, 21%)
Fabhalta® versus placebo: % de reducción en UPCR en el mes 9 en relación con el valor inicial (IC del 95%) <sup>a</sup>	38 % (26%, 49%)	
valor p <sup>b</sup>	<0,0001	

IF-2025-87861628-APN-DERM#ANMAT

<sup>a</sup> La reducción porcentual en la UPCR se obtuvo a partir de las razones de medias geométricas ajustadas, donde la razón transformada logarítmicamente respecto al valor basal en la UPCR (obtenida de una muestra de orina de 24 horas) se analizó mediante un modelo de medición de la masa muscular (MMRM). Los valores tras el tratamiento inmunosupresor de rescate para la NlgA se imputaron para reflejar el empeoramiento de la enfermedad. El tratamiento inmunosupresor de rescate para la NlgA se inició en 0 y 7 (5,6 %) pacientes del grupo Fabhalta® y placebo hasta el mes 9, respectivamente.

<sup>b</sup> El valor p unilateral fue estadísticamente significativo al nivel de 0,005. Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; NlgA: nefropatía por inmunoglobulina A; MMRM: modelo mixto de medidas repetidas; N: número de sujetos en cada grupo; n: número de sujetos con datos disponibles en el momento del análisis; UPCR: razón proteína-creatinina en orina.

**Figura 1: Cambio porcentual medio geométrico desde el inicio en UPCR por visita en APPLAUSE-NlgA**



Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; FAB: FABHALTA®; MMRM: medidas repetidas de modelos mixtos; N: número de sujetos en cada grupo; PBO: placebo; UPCR: cociente proteína-creatinina en orina.

El cambio porcentual ajustado con respecto al valor inicial en la UPCR se obtuvo analizando el cociente logarítmico transformado con respecto al valor inicial en la UPCR utilizando un MMRM, como se describe en la Tabla 3. N representa el número de sujetos con valores no faltantes/no imputados según la estrategia de manejo de eventos intercurrentes por visita y grupo de tratamiento.

El efecto del tratamiento sobre la UPCR en el mes 9 fue consistente en todos los subgrupos, incluyendo edad, sexo, raza, características basales de la enfermedad (como la TFGe y los niveles de proteinuria iniciales) y el uso de inhibidores del SGLT2.

### Glomerulopatía por el componente 3 del complemento (GC3)

La eficacia de Fabhalta® para reducir la proteinuria en pacientes adultos con GC3 renal nativo se demostró en el ensayo APPEAR-GC3. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Fabhalta® en pacientes con GC3 recurrente tras un trasplante renal.

APPEAR-GC3 fue un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 74 pacientes adultos con GC3 renal nativo confirmado por biopsia, que presentaban un cociente proteína-creatinina en orina (UPCR)  $\geq 1$  g/g y una TFGe  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (NCT04817618). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir Fabhalta® 200 mg por vía oral dos veces al día (N = 38) o placebo (N = 36) durante 6 meses, seguido de un período de tratamiento abierto de 6 meses en el que todos los pacientes recibieron Fabhalta® 200 mg por vía oral dos veces al día.

Los pacientes debían recibir un inhibidor del sistema renina-angiotensina (RAS) de máxima tolerancia y podían recibir un corticosteroide o micofenolato de mofetilo/sodio (MMF/MPS) al inicio del estudio. Todos los tratamientos de base (es decir, inhibidores del RAS, corticosteroides y MMF/MPS) debían mantenerse en dosis estables durante 90 días antes de la aleatorización y durante todo el estudio. La aleatorización se estratificó según si los pacientes recibían tratamiento inmunosupresor concomitante.

Los pacientes debían estar vacunados contra *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*, y se recomendó la vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b. Si el paciente no había sido vacunado previamente o requería una dosis de refuerzo, la vacunación se administró al menos 2 semanas antes de la primera dosis.

Si el tratamiento con Fabhalta® se inició antes de las 2 semanas posteriores a la vacunación, se administró profilaxis antibacteriana.

Al inicio del estudio, la edad media de los pacientes era de 28 años (rango: 18 a 60 años); el 64 % eran hombres, el 69 % eran blancos, el 24 % eran asiáticos y el 9 % eran hispanos o latinos. La TFGe media basal (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) fue de 89 y 99 en los grupos Fabhalta® y placebo, respectivamente, y la media geométrica de la UPCR de 24 horas (g/g) al inicio fue de 3,3 y 2,6 en los grupos Fabhalta® y placebo, respectivamente.

El 24 % de los pacientes del grupo Fabhalta® y el 3 % del grupo placebo presentaron enfermedad por depósitos densos. El uso basal de corticosteroides, MMF/MPS e inhibidores del RAS se mantuvo equilibrado entre los grupos Fabhalta® y placebo. En general, el 45% de los pacientes tomaban corticosteroides y/o MMF/MPS, y el 99% de los pacientes tomaban un inhibidor de RAS al inicio.

El criterio principal de valoración de eficacia fue la razón logarítmica transformada con respecto al valor basal de la UPCR (obtenida a partir de una muestra de orina de 24 horas) a los 6 meses. A los 6 meses, la media geométrica de la razón UPCR con respecto al valor basal fue de 0,70 (IC del 95 %: 0,57; 0,85) y 1,08 (IC del 95 %: 0,88; 1,31) en los grupos Fabhalta® y placebo, respectivamente, lo que resultó en una reducción del 35 % en la UPCR de 24 horas con respecto al valor basal en el grupo FABHALTA en comparación con el placebo (p = 0,0028).

Tras el periodo inicial de tratamiento de 6 meses, todos los pacientes recibieron tratamiento con Fabhalta® durante 6 meses adicionales. En los pacientes inicialmente aleatorizados a Fabhalta®, la reducción en la UPCR de 24 horas observada a los 6 meses se mantuvo al mes 12. En los pacientes que cambiaron de placebo a Fabhalta®, la magnitud de la reducción en la UPCR de 24 horas del mes 6 al 12 fue similar a la

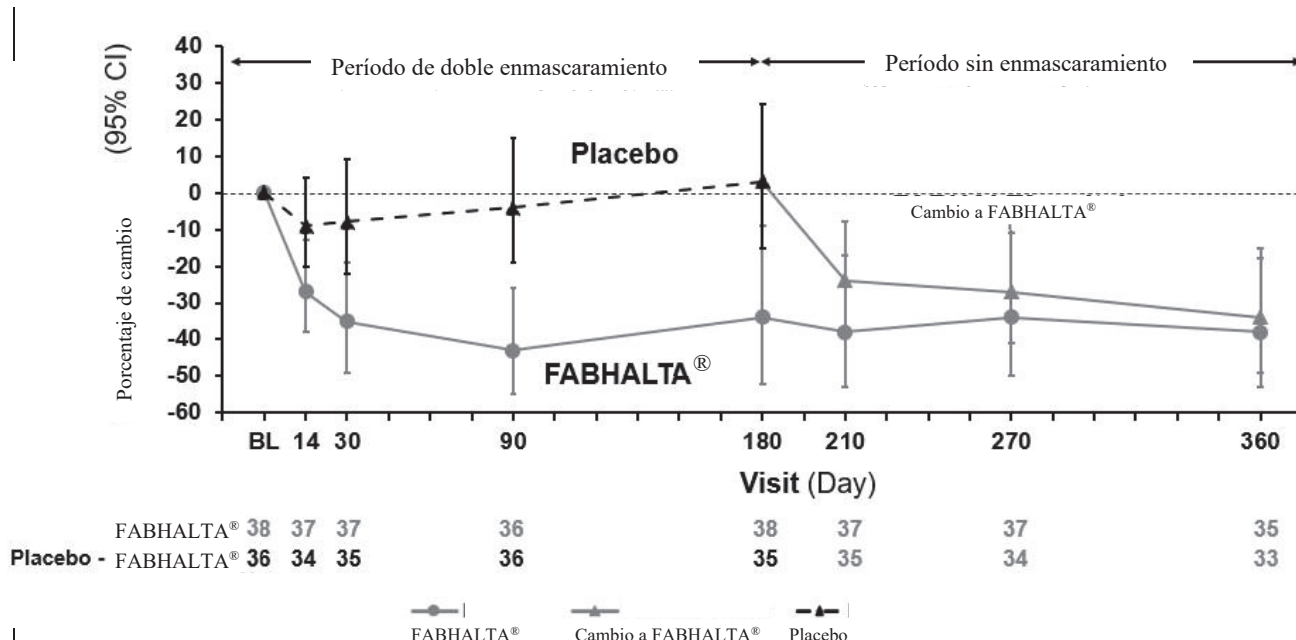
IF-2025-87861628-APN-DERM#ANMAT

observada en los pacientes inicialmente aleatorizados a Fabhalta®. La media geométrica del cambio porcentual con respecto al valor inicial en la UPCR (medida como la primera micción matutina [FMV]) a lo largo del tiempo se muestra en la Figura 2.

En comparación con los pacientes tratados con placebo, los pacientes tratados con Fabhalta® tuvieron una probabilidad 7 veces mayor ( $p = 0,0166$ ) de alcanzar un criterio de valoración renal compuesto, definido como una reducción  $\geq 50\%$  en la UPCR de 24 horas en comparación con el valor inicial y una TFGe estable o mejorada en comparación con el valor inicial [reducción  $\leq 15\%$  en la TFGe] a los 6 meses.

Aunque una mayor proporción de pacientes en el grupo de Fabhalta® (30 %) en comparación con el grupo placebo (6 %) logró una reducción  $\geq 50\%$  en la UPCR de 24 horas en comparación con el valor inicial, no hubo diferencias entre los grupos en la proporción de pacientes con TFGe estable o mejorada en comparación con el valor inicial a los 6 meses (90 % en Fabhalta® frente al 89 % en el grupo placebo).

Figura 2: Cambio porcentual medio geométrico desde el valor inicial en UPCR FMV (g/g) hasta el mes 12 (APPEAR-GC3)



En un estudio de fecundidad en ratas macho, el iptacopan no afectó negativamente la fecundidad hasta la mayor dosis estudiada de 750 mg/kg/d, que corresponde a una exposición 4 veces superior a la DHMR basada en el AUC. Se observaron efectos reversibles en el sistema reproductor masculino (degeneración tubular testicular y restos celulares en el epidídimo) en estudios de toxicidad tras dosis repetidas por vía oral en perros con dosis  $\geq 2$  veces superiores a la DHMR basada en el AUC, sin efectos aparentes sobre el número, la morfología y la motilidad de los espermatozoides. En un estudio de fecundidad y desarrollo embrionario inicial en ratas hembra, la administración oral de iptacopan causó un aumento de las pérdidas preimplantatorias y posimplantatorias con la dosis más elevada de 1000 mg/kg/d por vía oral, que corresponde a una exposición  $\sim 11$  veces superior a la DHMR basada en el AUC.

## POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

### *Recomendaciones para la vacunación y profilaxis para infecciones por bacterias encapsuladas*

Vacune a los pacientes contra bacterias encapsuladas, incluidas *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* (serogrupos A, C, W, Y y B al menos 2 semanas antes del inicio del tratamiento con Fabhalta® (ver Advertencias y precauciones). Se recomienda vacunar a los pacientes contra *Haemophilus influenzae* tipo B si la vacuna está disponible.

Si está indicado el tratamiento urgente con Fabhalta® en un paciente que no esté al día con las vacunas contra *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*, proporcione al paciente profilaxis antibiótica y administre estas vacunas lo antes posible (ver Advertencias y precauciones).

### Posología

La dosis recomendada es de 200 mg por vía oral dos veces al día, con independencia de las comidas.

Trague las cápsulas enteras. No las abra, rompa ni mastique.

En caso de omisión de una o más dosis, explique al paciente que debe tomar una dosis de Fabhalta® a la mayor brevedad posible (aunque falte poco para la siguiente dosis programada) y que luego reanude el esquema posológico habitual.

### *Pacientes que cambian de Anti-C5 (eculizumab, ravulizumab) a Fabhalta®*

Para reducir el riesgo potencial de hemólisis con la interrupción brusca de otros tratamientos para la HPN:

- En pacientes tratados con eculizumab, Fabhalta® debe iniciarse durante la primera semana posterior a la última dosis de eculizumab.
- En pacientes tratados con ravulizumab, Fabhalta® debe iniciarse durante las 6 semanas posteriores a la última dosis de ravulizumab.

No se dispone de información sobre el plazo para iniciar el tratamiento con Fabhalta® después de otros tratamientos para la HPN.

## CONTRAINDICACIONES

Fabhalta® está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad grave al iptacopan o a alguno de los excipientes.
- para iniciar el tratamiento en pacientes con una infección grave no resuelta causada por bacterias capsuladas, incluidas *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* o *Haemophilus influenzae* tipo B.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### *Infecciones graves causadas por bacterias capsuladas*

Fabhalta®, un inhibidor del complemento, aumenta la predisposición del paciente a contraer infecciones graves, potencialmente mortales o mortales provocadas por

IF-2025-87861628-APN-DERM#ANMAT



bacterias capsuladas tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* (por cualquier serogrupo, incluidas las cepas no agrupables) y *Haemophilus influenzae* de tipo B. Se han producido infecciones potencialmente mortales y mortales con bacterias encapsuladas tanto en pacientes vacunados como no vacunados tratados con inhibidores del complemento. El inicio del tratamiento con Fabhalta® está contraindicado en pacientes con infecciones graves no resueltas causadas por bacterias encapsuladas.

Se debe completar o actualizar la vacunación contra bacterias encapsuladas al menos 2 semanas antes de la administración de la primera dosis de Fabhalta®. Deberá revacunar a los pacientes de acuerdo con las recomendaciones de las guías nacionales de inmunización teniendo en cuenta la duración del tratamiento con Fabhalta®. Si está indicado el tratamiento urgente con Fabhalta® en un paciente que no esté al día con las vacunas contra bacterias encapsuladas, proporcione al paciente profilaxis antibiótica y administre estas vacunas lo antes posible. Se han considerado varias duraciones y esquemas de profilaxis antibiótica, pero no se han estudiado las duraciones ni los esquemas óptimos de profilaxis y su eficacia en pacientes no vacunados o vacunados que reciben inhibidores del complemento, incluido Fabhalta®. Deben considerarse los beneficios y riesgos del tratamiento con Fabhalta®, así como los beneficios y riesgos de la profilaxis antibiótica en pacientes no vacunados o vacunados, frente a los riesgos conocidos de infecciones graves causadas por bacterias encapsuladas.

La vacunación no elimina el riesgo de infecciones graves por bacterias encapsuladas, a pesar del desarrollo de anticuerpos tras la vacunación. Vigile estrechamente a los pacientes para detectar los primeros signos y síntomas de infecciones graves y evalúe de inmediato si se sospecha la existencia de una infección. Informe a los pacientes de estos signos y síntomas e indíqueles que busquen atención médica inmediata si aparecen. Trate de inmediato las infecciones conocidas. Las infecciones graves pueden convertirse rápido en potencialmente mortales o mortales si no se identifican y tratan a tiempo. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Fabhalta® en pacientes que estén bajo tratamiento por infecciones graves.

#### *Seguimiento de las manifestaciones de HPN tras la interrupción de Fabhalta®*

Si fuera necesario interrumpir el tratamiento con Fabhalta®, se debe hacer un seguimiento estrecho de los pacientes para detectar signos y síntomas de hemólisis durante las 2 primeras semanas tras la última dosis. Estos signos consisten en un aumento de los niveles de lactato-deshidrogenasa (LDH) acompañado de un descenso brusco de la hemoglobina o del tamaño del clon de HPN, fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, disnea, eventos adversos vasculares mayores (incluyendo trombosis), disfagia o disfunción eréctil. Si fuera necesario suspender definitivamente Fabhalta®, se debe considerar la posibilidad de instaurar un tratamiento alternativo.

Si aparece hemólisis tras retirar el tratamiento con Fabhalta®, debe plantearse la posibilidad de reinstaurarlo.

#### *Hiperlipidemia*

Fabhalta® aumenta el colesterol total, el colesterol de las LDL y los triglicéridos séricos.

De los 54 pacientes tratados con Fabhalta® que tenían una concentración de colesterol total normal al inicio del estudio APPLY-HPN, el 43% presentó hipercolesterolemia de grado 1 durante el período de tratamiento aleatorizado. Un paciente tratado con

Fabhalta® del estudio APPLY-HPN tuvo un aumento del colesterol total que empeoró de un grado 1 al inicio a un grado 2.

De los 34 pacientes tratados con Fabhalta® que tenían una concentración de colesterol normal al inicio en el estudio APPOINT-HPN, el 24% presentó hipercolesterolemia de grado 1 durante el período de tratamiento principal.

De los 60 pacientes tratados con Fabhalta® que tenían valores de colesterol de las LDL  $\leq 130$  mg/dl al inicio en el estudio APPLY-HPN, el 17% presentó valores de colesterol de las LDL  $>130$ -160 mg/dl, el 8% tuvo valores de colesterol de las LDL  $>160$ -190 mg/dl y el 7% presentó valores de colesterol de las LDL  $>190$  mg/dl durante el período de tratamiento aleatorizado. De los 36 pacientes tratados con Fabhalta® que tenían valores de colesterol de las LDL  $\leq 130$  mg/dl al inicio en el estudio APPOINT-HPN, el 11% presentó valores de colesterol de las LDL  $>130$ -160 mg/dl y el 3% tuvo valores de colesterol de las LDL  $>160$ -190 mg/dl.

De los 52 pacientes con concentraciones normales de triglicéridos al inicio en el estudio APPLY-HPN, el 23% presentó un aumento de los triglicéridos de grado 1 durante el período de tratamiento aleatorizado. Tres pacientes tratados con Fabhalta® en el estudio APPLY-HPN tuvieron un aumento de los triglicéridos de un grado 1 a un grado 2.

De los 37 pacientes tratados con Fabhalta® que tenían concentraciones normales de triglicéridos al inicio en el estudio APPOINT-HPN, el 27% presentó un aumento de los triglicéridos de grado 1 en el período de tratamiento principal.

De los 102 pacientes tratados con Fabhalta® en APPLY-HPN y APPOINT-HPN, dos pacientes requirieron medicamentos para reducir el colesterol. Se deben controlar periódicamente los parámetros lipídicos séricos durante el tratamiento con Fabhalta® e iniciar el tratamiento con un medicamento hipocolesterolemiante, si está indicado.

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### *Inductores de la CYP2C8*

La coadministración de inductores de la CYP2C8 (p. ej., rifampicina) puede reducir la exposición al iptacopan, lo que puede dar lugar a una pérdida o reducción de la eficacia de Fabhalta®. Se debe vigilar la respuesta clínica e interrumpir el uso del inductor de la CYP2C8 si se evidencia una pérdida de eficacia de Fabhalta®.

### *Inhibidores potentes de la CYP2C8*

La coadministración de inhibidores potentes de la CYP2C8 (p. ej., gemfibrozilo) puede aumentar la exposición al iptacopan, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas con Fabhalta®. No se recomienda la coadministración de un inhibidor potente de la CYP2C8.

## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### *Embarazo*

### *Resumen de los riesgos*

IF-2025-87861628-APN-DERM#ANMAT



No se dispone de datos suficientes de ensayos clínicos sobre el uso de Fabhalta® en embarazadas como para identificar un riesgo asociado al fármaco de malformaciones congénitas más importantes, aborto espontáneo u otros eventos adversos fetales o maternos. Existen riesgos para la madre y el feto asociados a la HPN no tratada durante el embarazo (véase Consideraciones clínicas). Se puede plantear el uso de Fabhalta® en embarazadas o mujeres que están planeando quedarse embarazadas tras determinar el balance de riesgos y beneficios.

En estudios de reproducción con animales, la administración oral de iptacopan a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis con exposiciones de 4 a 6 veces superiores a la exposición humana (basada en el AUC) a la dosis humana máxima recomendada (DHMR) de 200 mg dos veces al día no originó toxicidad embriofetal (véase Datos).

Se desconoce el riesgo de base estimado de malformaciones congénitas más importantes y abortos espontáneos en la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de malformaciones congénitas más importantes, pérdida u otros eventos adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de base estimado de malformaciones congénitas más importantes y abortos espontáneos en embarazos reconocidos clínicamente es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

### *Consideraciones clínicas*

#### *Riesgo embriofetal o materno asociado a la enfermedad*

La HPN en el embarazo se asocia a eventos adversos maternos (como exacerbación de la citopenia, eventos tromboticos, infecciones, hemorragia, abortos y aumento de la mortalidad materna) y a eventos adversos fetales (como muerte fetal y parto prematuro).

La NIgA durante el embarazo se asocia con resultados maternos adversos, incluidas mayores tasas de cesárea, hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia y parto prematuro, y resultados fetales/neonatales adversos, incluidos muerte fetal y bajo peso al nacer.

La GC3 durante el embarazo puede estar asociada con resultados maternos adversos, en particular preeclampsia y aborto espontáneo, así como con resultados fetales adversos, incluida la prematuridad y el bajo peso al nacer.

### *Datos*

#### *Datos en animales*

En el estudio de desarrollo embriofetal en ratas, Iptacopan administrado por vía oral durante la organogénesis no ocasionó toxicidad adversa materna ni embriofetal con la dosis más elevada de 1.000 mg/kg/d, que corresponde a una exposición 4 veces superior a la DHMR basada en el ABC.

En el estudio de desarrollo embriofetal en conejos, la administración oral de Iptacopan durante la organogénesis no ocasionó toxicidad embriofetal con la dosis más elevada de 450 mg/kg/d, que corresponde a una exposición 6 veces superior a la DHMR basada en el ABC.

En el estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, la administración oral de iptacopan durante la gestación, el parto y la lactancia no causó efectos adversos en las

IF-2025-87861628-APN-DERM#ANMAT

crías con dosis más elevada de 1.000 mg/kg/d, que corresponde a una exposición 4 veces superior a la DHMR basada en el ABC.

### *Lactancia*

#### *Resumen de los riesgos*

No se dispone de datos sobre la presencia de iptacopan o su metabolito en la leche materna humana o de animales, los efectos en el lactante ni sobre la producción de leche. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en un lactante, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento y durante los 5 días posteriores a la última dosis.

### *Uso pediátrico*

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos con hemoglobinuria paroxística nocturna, nefropatía por Inmunoglobulina A o glomerulopatía por el componente 3 del complemento.

### *Uso geriátrico*

En los estudios APPLY-HPN y APPOINT-HPN había 29 pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna mayores de 65 años (ver Estudios clínicos). Del número total de pacientes tratados con Fabhalta® durante el período de tratamiento de 24 semanas en estos estudios, 21 (20,6%) eran mayores de 65 años, mientras que 7 (6,9%) eran mayores de 75 años. En el estudio APPLAUSE-NIgA, participaron 8 pacientes con NIgA de 65 años o más (ver Estudios clínicos). Del total de pacientes tratados con Fabhalta®, 3 (2,4 %) tenían 65 años o más.

Los estudios clínicos de Fabhalta® no incluyeron un número suficiente de sujetos mayores de 65 años para determinar si responden de forma diferente de los más jóvenes.

### *Disfunción renal*

No se recomienda el uso de Fabhalta® en pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular estimada (FGe) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) con o sin hemodiálisis. No se requiere un ajuste posológico en pacientes con disfunción renal leve (FGe: de 60 a <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o moderada (FGe: de 30 a <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

### *Disfunción hepática*

No se recomienda el uso de Fabhalta® en pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh). No se requiere un ajuste posológico en pacientes con disfunción hepática leve (clases A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh) (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

IF-2025-87861628-APN-DERM#ANMAT

## REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se comentan con mayor detalle en otros apartados del prospecto:

- Infecciones graves causadas por bacterias encapsuladas (ver Advertencias y precauciones)
- Hiperlipidemia (ver Advertencias y precauciones)

### *Experiencia en ensayos clínicos*

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las observadas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

### *Hemoglobinuria paroxística nocturna*

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición en adultos con HPN que recibieron tratamiento con Fabhalta® (n = 62) o anti-C5 (eculizumab o ravulizumab, n = 35) en el estudio APPLY-HPN [NCT04558918] y en adultos que recibieron Fabhalta® (n = 40) en el estudio APPOINT-HPN [NCT04820530] con el esquema posológico recomendado durante 24 semanas. En el estudio APPLY-HPN, se notificaron reacciones adversas graves en 2 (3%) pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna tratados con Fabhalta®. Las reacciones adversas graves incluyeron pielonefritis, infección urinaria y covid-19. En el estudio APPOINT-HPN se notificaron reacciones adversas graves en 2 (5%) pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna tratados con Fabhalta®. Las reacciones adversas graves incluyeron covid-19 y neumonía bacteriana. Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) con Fabhalta® fueron cefalea, rinofaringitis, diarrea, dolor abdominal, infección bacteriana, infección vírica, náuseas y erupción cutánea.

En la tabla 4 se describen las reacciones adversas que se produjeron en  $>5\%$  de los pacientes tratados con Fabhalta® en los estudios APPLY-HPN o APPOINT-HPN.

**Tabla 4: Reacciones adversas notificadas en  $>5\%$  de los pacientes tratados con Fabhalta® en los estudios APPLY-HPN o APPOINT-HPN (período de tratamiento de 24 semanas)**

Reacción adversa	APPLY-HPN		APPOINT-HPN
	Fabhalta® (N = 62) n (%)	Anti-C5 (eculizumab o ravulizumab) (N = 35) n (%)	Fabhalta® (N = 40) n (%)
Cefalea <sup>a</sup>	12 (19)	1 (3)	11 (28)
Rinofaringitis <sup>b</sup>	10 (16)	6 (17)	6 (15)
Diarrea	9 (15)	2 (6)	3 (8)
Dolor abdominal <sup>a</sup>	9 (15)	1 (3)	3 (8)
Infección bacteriana <sup>c</sup>	7 (11)	4 (11)	2 (5)

IF-2025-87861628-APN-DERM#ANMAT

Náuseas	6 (10)	1 (3)	2 (5)
Infección vírica <sup>d</sup>	6 (10)	11 (31)	7 (18)
Artralgia	5 (8)	1 (3)	0
Trombocitopenia <sup>a</sup>	4 (6)	0	0
Mareo	4 (6)	0	1 (3)
Hipertensión sistémica <sup>a</sup>	4 (6)	0	0
Trastorno lipídico <sup>e</sup>	4 (6)	0	3 (8)
Erupción cutánea <sup>f</sup>	2 (3)	0	4 (10)

<sup>a</sup> Incluye términos similares.

<sup>b</sup> La rinofaringitis contiene: rinitis alérgica, infección respiratoria de vías altas, faringitis, rinitis.

<sup>c</sup> La infección bacteriana contiene: pielonefritis, infección urinaria, bronquitis bacteriana, bronquitis por *Haemophilus*, colecistitis, foliculitis, celulitis, artritis bacteriana, sepsis, infección por *Klebsiella*, infección estafilocócica, infección por *Pseudomonas*, orzuelo, neumonía bacteriana.

<sup>d</sup> La infección vírica contiene: covid-19, herpes zóster, herpes oral, herpes nasal, prueba del virus de la gripe A positiva, gripe.

<sup>e</sup> El trastorno lipídico contiene: dislipidemia, colesterol en sangre elevado, lipoproteínas de baja densidad elevadas, hipercolesterolemia, triglicéridos en sangre elevados, hiperlipidemia.

<sup>f</sup> La erupción cutánea contiene: dermatitis alérgica, acné, eritema multiforme, erupción maculopapulosa, erupción eritematosa.

Las reacciones adversas de interés clínico notificadas en el 5% o menos de los pacientes incluyen urticaria en un paciente (3%) del estudio APPOINT-HPN.

## Descripción de reacciones adversas de interés

### *Disminución en el recuento de plaquetas*

De los 37 pacientes tratados con Fabhalta<sup>®</sup> que tenían recuentos de plaquetas normales al inicio del estudio en APPLY-HPN, el 43% presentó trombocitopenia de cualquier grado durante el período de tratamiento aleatorizado. Tres pacientes tratados con Fabhalta<sup>®</sup> en el estudio APPLY-HPN evidenciaron una disminución del número de plaquetas que empeoró hasta un grado  $\geq 3$  con respecto al valor inicial (un paciente con un número de plaquetas normal que empeoró hasta un grado 4, un paciente con un grado 1 al inicio que empeoró hasta un grado 4 y un paciente con un grado 3 al inicio que empeoró hasta un grado 4).

### Nefropatía por Inmunoglobulina A

La seguridad de Fabhalta<sup>®</sup> se evaluó en APPLAUSE-NIgA, un estudio clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble enmascaramiento en adultos con NiGA (TFGe  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> al inicio).

Los datos a continuación reflejan la exposición a Fabhalta<sup>®</sup> en 235 pacientes con NiGA (TFGe  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> al inicio) con una mediana de duración de 43 semanas (hasta 104 semanas) en el estudio APPLAUSE-NIgA. La Tabla 5 describe las reacciones adversas que se presentaron en  $\geq 3$  % de los pacientes tratados con Fabhalta<sup>®</sup> y que

IF-2025-87861628-APN-DERM#ANMAT

fueron  $\geq 2$  % más frecuentes que con placebo. Todas estas reacciones adversas fueron de gravedad leve o moderada.

**Tabla 5: Reacciones adversas notificadas en  $\geq 3$  % de los pacientes adultos con NIgA (TFGe  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tratados con Fabhalta® y  $\geq 2$  % más frecuentes que con placebo en APPLAUSE-NIgA**

Reacción adversa	Fabhalta® (N = 235) n (%)	Placebo (N = 235) n (%)
Infección de las vías respiratorias superiores	20 (9)	16 (7)
Trastorno lipídico <sup>1</sup>	15 (6)	10 (4)
Dolor abdominal <sup>1</sup>	15 (6)	5 (2)
Náuseas	8 (3)	2 (1)
Mareos	7 (3)	2 (1)
<sup>1</sup> Incluye términos similares.		

### Glomerulopatía por el componente 3 del complemento (GC3)

La seguridad de Fabhalta® se evaluó en APPEAR-GC3, un ensayo aleatorizado, controlado con placebo y doble enmascaramiento en pacientes adultos con GC3 de riñón nativo. No se identificaron nuevas reacciones adversas durante el período de 6 meses controlado con placebo de APPEAR-GC3, en el que 38 pacientes fueron tratados con Fabhalta® y 36 pacientes con placebo. Las reacciones adversas más comunes, que se presentaron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con Fabhalta® y fueron  $\geq 5\%$  más frecuentes que con placebo, fueron nasofaringitis (11% en Fabhalta®, 3% placebo) e infecciones víricas (29% en Fabhalta®, 22% placebo), principalmente infecciones respiratorias. Un paciente (3%) del grupo de Fabhalta® y ninguno del grupo de placebo presentó una reacción adversa grave de neumonía y bacteriemia secundaria a un microorganismo encapsulado (*S. pneumoniae*).

### Información para profesionales médicos

El producto Fabhalta® cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

### SOBREDOSIFICACIÓN

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*  
**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247**  
**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777**

IF-2025-87861628-APN-DERM#ANMAT

## CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

## PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 56 cápsulas duras.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N° 60.246.

®Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Produktions GmbH – Wehr, Alemania.

Acondicionado en: Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC - Ljubljana, Eslovenia.

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Paula D. Olivera – Bioquímica, Farmacéutica.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)



Este medicamento es Libre de Gluten

CDS: 17-OCT-2024 NI GC3 + 25-Feb-2025 + NI NIgA + 08-May-2025 - Alineado a FDA

Tracking Number: NA

IF-2025-87861628-APN-DERM#ANMAT

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

FABHALTA®

IPTACOPAN

Cápsulas duras

Venta bajo receta

Industria Alemana

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento.

Conserve este prospecto. Puede que necesite leerlo de nuevo.

Este medicamento se lo han recetado solo a usted. No lo utilice para tratar otras enfermedades y tampoco se lo dé a otra persona. Si lo hace, puede perjudicar la salud de esa persona, aunque presente los mismos signos de enfermedad que usted.

Si algún efecto secundario lo afecta mucho o nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, dígaselo al médico, farmacéutico o profesional sanitario que lo atiende.

Si tiene más dudas, pregunte al médico, al farmacéutico o al profesional sanitario que lo atiende.

### Fórmula

Cada cápsula dura de Fabhalta® contiene:

Iptacopan \* ..... 200 mg

Cubierta de la cápsula: gelatina 93,955 mg; dióxido de titanio (E 171) 1,920 mg; óxido de hierro amarillo (E 172) 0,118; óxido de hierro rojo (E 172) 0,007 mg.

Tinta de impresión: Óxido de hierro negro (E 172), solución concentrada de amoníaco, propilenglicol, hidróxido de potasio y goma laca....cs.

\* como Clorhidrato de iptacopan monohidrato 225,8 mg.

### En este prospecto

¿Qué es Fabhalta®?

¿Qué necesita saber antes del tratamiento con Fabhalta®?

¿Cómo debo tomar Fabhalta®?

Posibles efectos secundarios

IF-2025-87861936-APN-DERM#ANMAT



## ¿Cómo conservar Fabhalta®? Presentación

### ¿Qué es Fabhalta®?

Fabhalta® es un medicamento de venta con receta que se usa para:

- el tratamiento de adultos con una enfermedad conocida como hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).
- la reducción de los niveles de proteínas en la orina (proteinuria) en adultos con una enfermedad renal llamada nefropatía primaria por inmunoglobulina A (NIgA) con riesgo de que su enfermedad progrese rápidamente.
- el tratamiento de adultos con una enfermedad renal llamada glomerulopatía por el componente 3 del complemento (GC3), para reducir los niveles de proteínas en la orina (proteinuria).

Se desconoce si Fabhalta® es inocuo y eficaz en niños con HPN, NIgA o GC3. **¿Quiénes no deben tomar Fabhalta®?**

**No tome Fabhalta® si:**

- Es alérgico al iptacopan o a cualquiera de los componentes de Fabhalta®. Consulte la lista completa de los componentes de Fabhalta® al principio de este prospecto.
- Tiene una infección grave causada por bacterias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* o *Haemophilus influenzae* de tipo B cuando está empezando el tratamiento con Fabhalta®.

### ¿Qué necesita saber antes del tratamiento con Fabhalta®?

**Antes de tomar Fabhalta®, informe al profesional sanitario de todas sus enfermedades, lo cual incluye:**

- Si tiene una infección o fiebre.
- Si tiene problemas de riñón o de hígado.
- Si está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si Fabhalta® puede dañar al feto.
- Si está amamantando o planea amamantar. No se sabe si Fabhalta® pasa a la leche materna. No debe amamantar durante el tratamiento ni durante los 5 días posteriores a la última dosis de Fabhalta®.

**Informe al profesional sanitario sobre todos los medicamentos que toma**, incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de plantas. La administración de Fabhalta® con algunos otros medicamentos puede afectar el modo en que actúa Fabhalta® y provocar efectos secundarios.

Conozca los medicamentos que toma y las vacunas que recibe. Mantenga una lista de todos ellos para mostrársela al profesional sanitario y al farmacéutico cuando le den un medicamento nuevo.

IF-2025-87861936-APN-DERM#ANMAT

*¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre Fabhalta®?*

Fabhalta® es un medicamento que afecta parte de su sistema inmunitario. Puede reducir la capacidad del sistema inmunitario para combatir las infecciones.

- Fabhalta® aumenta la probabilidad de contraer infecciones graves causadas por bacterias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* de tipo B. Estas infecciones graves pueden convertirse rápido en potencialmente mortales o mortales si no se identifican y tratan a tiempo.

- o Debe completar o estar al día con las vacunas contra *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* al menos 2 semanas antes de la primera dosis de Fabhalta®. También puede recibir la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo B si está disponible en su país.

- o Si no tiene la vacunación completa y debe iniciar inmediatamente el tratamiento con Fabhalta®, debe recibir las vacunas necesarias lo antes posible.

- o Si no se ha vacunado y debe empezar a tomar Fabhalta® de inmediato, también debe recibir antibióticos durante el tiempo que le indique su profesional sanitario.

- o Si se vacunó contra estas bacterias anteriormente, podría necesitar alguna vacuna adicional antes de empezar a recibir Fabhalta®. El profesional sanitario decidirá si usted necesita vacunas adicionales.

- o Las vacunas no evitan todas las infecciones causadas por bacterias encapsuladas. **Llame de inmediato al profesional sanitario o solicite asistencia médica de urgencia si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas de infección grave:**

- Fiebre con o sin escalofríos o temblores
- Fiebre con erupción cutánea.
- Fiebre con dolor de pecho y tos.
- Fiebre con dificultad para respirar o respiración acelerada.
- Fiebre con frecuencia cardíaca elevada.
- Dolor de cabeza con náuseas o vómitos.
- Dolor de cabeza y fiebre.
- Dolor de cabeza con rigidez de cuello o espalda.
- Confusión.
- Dolores en el cuerpo y síntomas de tipo gripal.
- Piel sudorosa.
- Sensibilidad a la luz.

**El profesional sanitario le dará una tarjeta de seguridad para el paciente sobre el riesgo de infecciones graves. Llévela siempre consigo durante todo el tratamiento y durante las**

IF-2025-87861936-APN-DERM#ANMAT

2 semanas después de la última dosis de Fabhalta®. El riesgo de infecciones graves puede continuar durante algunas semanas después de la última dosis de Fabhalta®. Es importante mostrar esta tarjeta a cualquier profesional sanitario que le brinde tratamiento. De este modo, podrá hacer un diagnóstico y administrarle el tratamiento rápidamente.

Fabhalta® puede aumentar el colesterol y los triglicéridos, por lo que el profesional sanitario le hará análisis de sangre para controlar estos valores periódicamente durante el tratamiento.

### ¿Cómo debo tomar Fabhalta®?

Tome Fabhalta® exactamente como le indique el profesional sanitario. No cambie la dosis ni deje de tomar Fabhalta® a menos que se lo indique el profesional sanitario.

- Tome 1 cápsula de Fabhalta® dos veces al día, con o sin alimentos.
- Trague las cápsulas enteras. **No** las abra, rompa ni mastique.
- Si olvida una o varias dosis, tome una dosis de Fabhalta® en cuanto se acuerde (aunque sea poco antes de la siguiente dosis programada) y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual programada.

### Para las personas con HPN:

- Si está cambiando de tratamiento y pasa del eculizumab a Fabhalta®, debe comenzar a tomar la dosis inicial de Fabhalta® como máximo 1 semana después de la última dosis de eculizumab.
- Si está cambiando de tratamiento y pasa del ravulizumab a Fabhalta®, debe comenzar a tomar la dosis inicial de Fabhalta® como máximo 6 semanas después de la última dosis de ravulizumab.
- Si padece HPN y deja de tomar Fabhalta®, el profesional sanitario deberá mantenerle bajo estrecha vigilancia durante al menos 2 semanas después de haberlo dejado. **La interrupción del tratamiento con Fabhalta® puede provocar una degradación de los glóbulos rojos debido a la hemoglobinuria paroxística nocturna.**

Los síntomas o problemas que pueden presentarse debido a la degradación de los glóbulos rojos incluyen:

- Disminución de la concentración de hemoglobina en la sangre.
- Presencia de sangre en la orina.
- Dificultad para respirar.
- Cansancio.
- Dolor en el estómago (abdomen)
- Coágulos sanguíneos, accidente cerebrovascular y ataque cardíaco.

IF-2025-87861936-APN-DERM#ANMAT

- Disfunción eréctil.
- Es importante que tome Fabhalta® siguiendo exactamente las indicaciones del profesional sanitario para reducir la posibilidad de degradación de los glóbulos rojos a causa de la hemoglobinuria paroxística nocturna.

*Si recibe más Fabhalta® del que debiera*

Si ha ingerido por accidente muchas cápsulas, hable con el médico de inmediato.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247*

*Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777*

## Posibles efectos secundarios

*¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Fabhalta®?*

Fabhalta® puede causar efectos adversos graves, como:

- Consulte «¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre Fabhalta®?»

Los efectos secundarios más frecuentes de Fabhalta® incluyen:

- Dolor de cabeza.
- Congestión nasal, goteo nasal, tos, estornudos y dolor de garganta (rinofaringitis).
- Diarrea.
- Dolor en el estómago (abdomen).
- Infecciones (virales y bacterianas).
- Náuseas.
- Erupción cutánea.

Coméntele al profesional sanitario acerca de cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de Fabhalta®.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios.

IF-2025-87861936-APN-DERM#ANMAT

**¿Cómo conservar Fabhalta®?**

Conservar a menos de 30°C.

**Mantener fuera del alcance y la vista de los niños**

### **Presentación**

Envases conteniendo 56 cápsulas duras.

**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**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N° 60.246.

®Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Produktions GmbH – Wehr, Alemania.

Acondicionado en: Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC - Ljubljana, Eslovenia.

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Paula D. Olivera – Bioquímica, Farmacéutica.

**Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111**

**[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)**



**Este medicamento es Libre de Gluten**

**BPL: 17-OCT-2024 NI GC3 + 25-Feb-2025 + NI NIgA + 08-May-2025 - Alineado a FDA**

**Tracking Number: NA**

IF-2025-87861936-APN-DERM#ANMAT