

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фабхальта, 200 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: иптакопан

Каждая капсула содержит 200 мг иптакопана (в виде иптакопана гидрохлорида моногидрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы

Твёрдые, непрозрачные капсулы размером № 0 светло-желтого цвета. На корпусе черными чернилами нанесена маркировка «LNP200», на крышечке – черными чернилами нанесена маркировка «NVR».

Содержимое капсулы: порошок от белого или почти белого цвета до светло фиолетово-розового цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Фабхальта показан в качестве монотерапии при лечении взрослых пациентов, страдающих пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ) с гемолитической анемией.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Рекомендуемая доза составляет 200 мг (1 капсула) внутрь два раза в сутки.

Пропуск дозы

При пропуске приема одной или нескольких доз пациенту следует рекомендовать принять одну дозу препарата Фабхальта как можно скорее (даже незадолго до приема следующей запланированной дозы) и затем возобновить обычную схему лечения.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — это заболевание, которое требует длительного лечения. Прекращение лечения данным препаратом не рекомендовано без клинических показаний (см. раздел 4.4).

Переход с терапии ингибиторами С5 (экулизумаб, равулизумаб) или другой медикаментозной терапии ПНГ на препарат Фабхальта

Для снижения потенциального риска гемолиза при резком прекращении лечения:

- При переходе с терапии экулизумабом лечение препаратом Фабхальта следует начинать не позднее чем через 1 неделю после введения последней дозы экулизумаба.
- При переходе с терапии равулизумабом лечение препаратом Фабхальта следует начинать не позднее чем через 6 недель после введения последней дозы равулизумаба.

При переходе с другой медикаментозной терапии ПНГ на лечение препаратом Фабхальта следует учесть интервал дозирования и механизм действия ранее применявшихся лекарственных препаратов.

Соблюдение режима дозирования

Медицинским работникам следует информировать пациентов с ПНГ о важности соблюдения режима дозирования, чтобы минимизировать риск гемолиза (см раздел 4.4).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек легкой (расчетная скорость клубочковой фильтрации [рСКФ] $60 < \text{мл/мин/1,73 м}^2$) или средней (рСКФ $30 < \text{мл/мин/1,73 м}^2$) степени не требуется. Данные по применению препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени, или находящихся на гемодиализе, отсутствуют. Выведение почками не является основным путем элиминации иптакопана и его метаболитов (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой (класс А по классификации Чайлд — Пью), средней (класс В по классификации Чайлд — Пью) или тяжелой (класс С по классификации Чайлд — Пью) степени не требуется (см. Раздел 5.2).

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Коррекция дозы у пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется (см. раздел 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Фабхальта у детей в возрасте младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Фабхальта принимают внутрь независимо от времени приема пищи (см. раздел 5.2).

4.3. Противопоказания

- наличие гиперчувствительности к иптакопану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis* и *Streptococcus pneumoniae*, за исключением случаев, когда риск от задержки лечения препаратом Фабхальта перевешивает риск развития инфекции, вызванной этими инкапсулированными бактериями (см. раздел 4.4.).
- начало терапии у пациентов с неразрешившейся серьезной инфекцией, вызванной инкапсулированными бактериями, в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* или *Haemophilus influenzae type b*.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Серьезные инфекции, вызванные инкапсулированными бактериями

Применение ингибиторов комплемента, таких как препарат Фабхальта, может предрасполагать к развитию серьезных, жизнеугрожающих или летальных инфекций, вызванных инкапсулированными бактериями. Для снижения риска инфекций все пациенты должны быть вакцинированы против инкапсулированных бактерий, включая *Neisseria meningitidis* и *Streptococcus pneumoniae*. Рекомендовано вакцинировать пациентов против *Haemophilus influenzae* типа b при наличии такой возможности. См. локальные рекомендации по вакцинации.

Вакцинацию следует проводить по меньшей мере за 2 недели до первого приема препарата Фабхальта. Если лечение препаратом Фабхальта должно быть начато до проведения вакцинации, следует вакцинировать пациента как можно скорее. В таком случае после проведения вакцинации необходим профилактический курс антибактериальной терапии длительностью до 2 недель.

При необходимости пациенты могут быть ревакцинированы в соответствии с локальными рекомендациями по вакцинации.

Вакцинация снижает, но не полностью устраняет риск серьезных инфекций. Серьезная инфекция может быстро стать жизнеугрожающей или привести к летальному исходу, если ее не распознать и не начать лечение на ранней стадии. Пациентов необходимо проинформировать о ранних признаках и симптомах серьезных инфекций, и наблюдать на предмет развития серьезных инфекций. При подозрении на инфекцию пациента необходимо немедленно обследовать и провести необходимое лечение. Применение препарата Фабхальта во время лечения серьезной инфекции может рассматриваться после оценки рисков и пользы (см. раздел 4.8.).

Мониторинг симптомов ПНГ после отмены препарата Фабхальта

После прекращения терапии препаратом Фабхальта, необходимо тщательно наблюдать пациента на предмет признаков и симптомов гемолиза в течение по крайней мере 2 недель после применения последней дозы. К таким признакам относятся: повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сопровождающейся также внезапным снижением концентрации гемоглобина или уменьшением размеров ПНГ-клона, утомляемостью, гемоглобинурией, болью в животе, одышкой, дисфагией, эректильной дисфункцией и большими нежелательными сосудистыми событиями (major adverse vascular events - MAVE), включая тромбоз. В случае необходимости прекращения лечения препаратом Фабхальта следует рассмотреть вопрос об альтернативных вариантах лечения.

В случае возникновения гемолиза после прекращения лечения препаратом Фабхальта следует рассмотреть вопрос о возобновлении лечения.

Максимальная длительность непрерывного применения препарата Фабхальта в проведенных клинических исследованиях составляет вплоть до 4 лет.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

На основании приведенных ниже данных клинически значимое взаимодействие препарата Фабхальта с другими лекарственными препаратами не ожидается.

В клинически значимых концентрациях иптакопан не ингибирует основные изоферменты цитохрома P450 (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4/5) и не индуцирует изоферменты CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9 и 2C19. Иптакопан не ингибирует белки-переносчики MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1 и OCT2. Иптакопан является субстратом изофермента CYP2C8 и белков-переносчиков OATP1B1/1B3.

Одновременный прием с клопидогрелом (умеренным ингибитором изофермента CYP2C8) или циклоспорином (сильным ингибитором белков-переносчиков OATP1B1/1B3) не приводил к клинически значимому увеличению C_{max} или площади под фармакокинетической кривой концентрация-время $(AUC)_{inf}$ иптакопана.

Иптакопан не изменяет экспозицию дигоксина (субстрат Р-гликопротеина (Pgp)) и розувастатина (субстрат OATP) (см. раздел 5.2.).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Краткий обзор рисков

Данных по применению препарата Фабхальта у беременных женщин недостаточно для того, чтобы определить связанные с препаратом риски тяжелых дефектов развития, спонтанного прерывания беременности и иных неблагоприятных исходов для матери или плода. Отсутствие лечения ПНГ во время беременности сопряжено с рисками для матери и плода (см. «Клинические аспекты»). Применение препарата Фабхальта у беременных женщин или женщин, планирующих беременность, может рассматриваться после оценки рисков и пользы.

Исследования по оценке влияния на репродуктивную функцию у крыс и кроликов демонстрируют, что пероральный прием препарата Фабхальта вплоть до наивысших доз во время органогенеза не оказывал токсических эффектов на эмбрион и плод. Это соответствует дозе, в 5 (у крыс) и 8 (у кроликов) раз превышающей максимальную рекомендуемую дозу для человека (МРДЧ) 200 мг два раза в сутки на основании значения AUC (см. «Данные, полученные у животных»).

Клинические аспекты

Риск для матери и/или эмбриона/плода

Беременность у пациенток с пароксизмальной ночной гемоглобинурией ассоциируется с неблагоприятными исходами для матери, включая усугубление цитопении, тромботические явления, инфекции, кровотечение, выкидыши и повышенную материнскую смертность, а также с неблагоприятными исходами для плода, включая антенатальную гибель и преждевременные роды.

Данные, полученные на животных

В исследовании эмбриофетального развития на у крыс пероральное применение иптакопана

в период органогенеза не оказывало нежелательного действия на материнский организм, эмбрион и плод вплоть до максимальной дозы в 1000 мг/кг/сут, что в 5 раз превышает МРДЧ по значениям AUC. Явления у крыс, не расцененные как нежелательные, включали: замедление окостенения костей черепа плода и формирование доброкачественных кист в левой теменной области, что не оказывало влияние на череп, головной мозг и другие структуры головы. Эти явления отмечались лишь у двух плодов в одном из 22 пометов при введении дозы 1000 мг/кг/сут.

В исследовании эмбриофетального развития у кроликов иптакопан не оказывал нежелательного токсического действия на эмбрион и плод при пероральном применении в любых дозах. В то же время, вследствие нежелательных снижения массы тела и уменьшения потребления корма, у беременных животных отмечалось токсическое действие на материнский организм при применении максимальных доз 450 мг/кг/сут, что в 8 раз превышает МРДЧ по значениям AUC.

В исследовании пре- и постнатального развития у крыс при пероральном применении иптакопана на протяжении беременности, родов и лактации (с дня 6 гестации до дня 21 лактации) не отмечалось нежелательного влияния на организм беременных самок или на потомство вплоть до максимальных доз 1000 мг/кг/сут (приблизительно в 5 раз превышает МРДЧ по значениям AUC).

Лактация

Краткий обзор рисков

В настоящее время не установлено, проникает ли иптакопан в грудное молоко после приема препарата Фабхальта внутрь. Данные по влиянию препарата Фабхальта на получающего грудное вскармливание ребенка или на выработку грудного молока отсутствуют.

Пользу грудного вскармливания для развития и здоровья ребенка следует соотнести с необходимостью приема матерью препарата Фабхальта и любыми потенциальными нежелательными явлениями (в том числе серьезными инфекциями, вызванными инкапсулированными бактериями) у грудного ребенка, обусловленными применением препарата Фабхальта или основным заболеванием матери.

Фертильность

Данные по влиянию препарата Фабхальта на фертильность у человека отсутствуют. В исследованиях фертильности на животных при пероральном применении иптакопан не

оказывал влияния на фертильность самцов крыс вплоть до максимальных доз (750 мг/кг/сут), которые 6-кратно превышают МРДЧ по значениям АUC. В исследованиях токсичности при многократном применении наблюдалось обратимое воздействие в отношении мужской репродуктивной системы (дегенерация канальцев семенников и угнетение сперматогенеза) крыс и собак при пероральном приеме в дозах, >3-кратно превышающих МРДЧ по значениям АUC, без очевидного влияния на количество сперматозоидов, их морфологию и подвижность, или на фертильность.

В исследовании влияния на женскую фертильность и в исследовании раннего эмбрионального развития у крыс воздействие иптакопана ограничивалось увеличением числа выкидышей в пред- и постимплантационном периодах и как следствие уменьшением числа живых эмбрионов только при пероральном введении максимальной дозы 1000 мг/кг/сут, что ~5-кратно превышает МРДЧ по значениям АUC. Максимальная доза препарата, при применении которой не наблюдалось развитие нежелательных явлений, (по observed adverse effect level - NOAEL), — 300 мг/кг/сут, что ~2-кратно превышает МРДЧ по значениям АUC.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Фабхальта не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности препарата Фабхальта составлен на основании анализа объединенных данных по безопасности нескольких клинических исследований, в ходе которых 164 пациентов с ПНГ получали препарат Фабхальта в дозе 200 мг два раза в сутки. Медиана продолжительности применения препарата Фабхальта составляла 10,2 месяца. Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших лечение препаратом Фабхальта, были: инфекция верхних дыхательных путей (18,9 %), головная боль (18,3 %), диарея (11,0 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные лекарственные реакции по данным клинических исследований (таблица 1) перечислены в соответствии с системно-органными классами MedDRA. В каждом

системно-органным классе нежелательные лекарственные реакции представлены в порядке убывания частоты. В каждой категории частоты нежелательные лекарственные реакции представлены в порядке уменьшения степени серьезности. Кроме того, каждой нежелательной лекарственной реакции присвоена категория частоты, которая определяется на основании следующей классификации (CIOMS III): очень часто ($\geq 1 / 10$); часто ($\geq 1 / 100 - < 1 / 10$); нечасто ($\geq 1 / 1000 - < 1 / 100$); редко ($\geq 1 / 10\ 000 - < 1 / 1000$); очень редко ($< 1 / 10\ 000$).

Таблица 1. Нежелательные лекарственные реакции по данным клинических исследований у пациентов с ПНГ

Системно-органный класс MedDRA	Нежелательные реакции	Пул исследований ПНГ N = 164 n (%)	Категория частоты
Инфекции и инвазии	Инфекция верхних дыхательных путей ³	31 (18,9)	Очень часто
	Бактериальная пневмония	1 (0,6)	Нечасто
	Инфекция мочевыводящих путей ⁴	8 (4,9)	Часто
	Бронхит ⁵	4 (2,4)	Часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Сниженное количество тромбоцитов ¹	12 (7,3)	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль ⁶	30 (18,3)	Очень часто
	Головокружение	5 (3,0)	Часто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея	18 (11,0)	Очень часто
	Боль в животе ²	16 (9,8)	Часто
	Тошнота	12 (7,3)	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Крапивница	1 (0,6)	Нечасто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Артралгия	9 (5,5)	Часто

¹«Сниженное количество тромбоцитов» включает предпочтительные термины «тромбоцитопения» и «уменьшенное количество тромбоцитов».

²«Боль в животе» включает предпочтительные термины «боль в животе», «боль в верхней части живота», «болезненность живота при пальпации» и «дискомфорт в животе».

³«Инфекция верхних дыхательных путей» включает предпочтительные термины «грипп», «назофарингит», «фарингит», «ринит», «синусит» и «инфекция верхних дыхательных путей».

⁴«Инфекция мочевыводящих путей» включает предпочтительные термины «инфекция мочевыводящих путей» и «цистит, вызванный *E.coli*».

⁵«Бронхит» включает предпочтительные термины «бронхит», «бронхит, вызванный *Haemophilus influenzae*» и «бактериальный бронхит».

Системно-органный класс MedDRA	Нежелательные реакции	Число исследований ПНГ N = 164 n (%)	Категория частоты
⁶ «Головная боль» включает предпочтительные термины «головная боль» и «дискомфорт в голове».			

Описание отдельных нежелательных лекарственных реакций

Сниженное количество тромбоцитов

Снижение количества тромбоцитов в целом было легкой степени и имело транзиторный характер. У нескольких пациентов с уже имеющейся тромбоцитопенией наблюдалось дальнейшее снижение количества тромбоцитов до степени 3 или 4 (по критериям СТСАЕ версии 4.03).

Инфекции

В клинических исследованиях ПНГ, в том числе 2 и 3 фазы, у 1 из 164 пациентов с ПНГ зарегистрирована серьезная бактериальная пневмония во время лечения препаратом Фабхальта; пациент был вакцинирован против *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b. У пациента отмечено разрешение состояния после антибактериальной терапии на фоне продолжающегося лечения препаратом Фабхальта.

Лабораторные данные и жизненно важные показатели

Увеличение концентрации холестерина в крови и повышение артериального давления
У пациентов, получавших иптакопан в дозе 200 мг 2 раза в день в клинических исследованиях при ПНГ, на 6ом месяце отмечалось увеличение общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности в среднем приблизительно на 0,7 ммоль/л (28 мг/дЛ) от исходного показателя. Средние значения остались в пределах нормы. Отмечалось повышение артериального давления (АД), в особенности – диастолического АД (среднее увеличение на 6ом месяце составило 4,7 мм рт.ст.). Среднее диастолическое АД не превышало 80 мм рт. ст. У пациентов с ПНГ повышение концентрации общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, а также увеличение диастолического АД коррелировало с увеличением концентрации гемоглобина (улучшение в отношении анемии) (см. подраздел «Клиническая эффективность и безопасность»). Клиническую значимость таких находок необходимо оценивать исходя из индивидуальных

характеристик каждого пациента с последующим соответствующим ведением.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Данные по передозировке у человека ограничены. В клинических исследованиях несколько пациентов ежедневно принимали препарат Фабхальта в дозе до 800 мг с хорошей переносимостью. Максимальная однократная доза у здоровых добровольцев составляла 1200 мг при хорошей переносимости.

Во всех случаях подозрения на передозировку необходимо начать общие поддерживающие мероприятия и назначить симптоматическую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; ингибиторы комплемента

Код АТХ: L04AJ08

Механизм действия

Иптакопан представляет собой ингибитор проксимальной части каскада комплемента, действие которого направлено на фактор В (FB) с селективным ингибированием альтернативного пути активации комплемента без влияния на лектиновый и классический пути. Ингибирование фактора В подавляет активность C3-конвертазы альтернативного

пути и последующее формирование C5-конвертазы.

При ПНГ внутрисосудистый гемолиз опосредован реакциями мембраноатакующего комплекса (МАК), тогда как внесосудистый гемолиз связан с опсонизацией C3 компонентом. Иптакопан воздействует на проксимальное звено альтернативного пути каскада комплемента, блокируя как C3-опосредованный внесосудистый гемолиз так и опосредованный терминальной стадией каскада комплемента внутрисосудистый гемолиз.

Фармакодинамические эффекты

Начало ингибирования биомаркеров альтернативного пути комплемента, определенное в *ex vivo* исследованиях альтернативного пути, и уровня Bb (фрагмент Bb фактора B) в плазме крови, отмечалось через ≤ 2 часа после применения однократной дозы иптакопана у здоровых добровольцев.

У пациентов с ПНГ, получавших одновременно ингибитор C5 и иптакопан в дозе 200 мг два раза в сутки, показатели *ex vivo* исследования альтернативного пути и уровень Bb в плазме крови снизились по сравнению с исходными значениями на 54,1 % и 56,1 % соответственно при первом наблюдении в день 8. У пациентов с ПНГ, ранее не получавших лечение, при первом наблюдении после 4 недель применения иптакопана в дозе 200 мг два раза в сутки обнаруживали снижение данных биомаркеров по сравнению с исходным уровнем на 78,4 % и 58,9 % соответственно.

У пациентов с ПНГ, получавших одновременно ингибитор C5 и иптакопан в дозе 200 мг два раза в сутки, среднее значение размера клона ПНГ-эритроцитов (ПНГ-клона) исходно составило 54,8 % и увеличилось до 89,2 % через 13 недель; доля ПНГ-эритроцитов II + III типов с отложениями фрагмента C3 исходно составила 12,4 % и снизилась до 0,2 % через 13 недель. У пациентов с ПНГ, ранее не получавших лечение, среднее значение размера ПНГ-клона исходно составило 49,1 % и увеличилось до 91,1 % через 12 недель; в этой популяции пациентов в связи с преобладанием внутрисосудистого гемолиза отмечалось незначительное число ПНГ-эритроцитов II + III типов с отложениями фрагмента C3.

Иптакопан снижает активность ЛДГ в сыворотке крови. У всех пациентов с ПНГ, ранее получавших экулизумаб, после применения иптакопана в дозе 200 мг два раза в сутки, через 13 недель отмечалось снижение активности ЛДГ до значений $< 1,5 \times$ верхней границы нормы (ВГН). Данный эффект сохранялся вплоть до окончания исследования. У пациентов с ПНГ, ранее не получавших лечение, применение иптакопана в дозе 200 мг два раза в сутки

обеспечивало снижение активности ЛДГ на $> 60\%$ от исходного после 12 недель терапии, что сохранялось до окончания исследования.

Влияние на электрофизиологию сердца

В клиническом исследовании по оценке интервала QTc у здоровых добровольцев однократное применение супратерапевтических доз иптакопана до 1200 мг (что более чем в 4 раза превышает пиковую концентрацию при МРДЧ) не оказывало влияния на реполяризацию сердца и интервал QT.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность препарата Фабхальта у взрослых пациентов с ПНГ оценивали в двух 24-недельных многоцентровых открытых исследованиях 3 фазы: исследовании с активным контролем (APPLY-PNH; NCT04558918) и несравнительном исследовании (APPOINT-PNH; NCT04820530).

APPLY-PNH: пациенты с ПНГ, ранее получавшие лечение ингибитором C5

В исследовании APPLY-PNH принимали участие пациенты с ПНГ и резидуальной анемией (концентрация гемоглобина < 10 г/дл), отмечавшейся несмотря на предшествующее лечение ингибитором C5 (экулизумабом либо равулизумабом) в стабильном режиме в течение минимум 6 месяцев до рандомизации.

Девяносто семь пациентов были рандомизированы в соотношении 8:5 в две группы: применения препарата Фабхальта в дозе 200 мг внутрь два раза в сутки ($n = 62$) или продолжения лечения ингибиторами C5 (экулизумабом, $n = 23$ или равулизумабом, $n = 12$) на протяжении 24-недельного рандомизированного контрольного периода (РКП). Рандомизация была стратифицирована на основании предшествующего лечения ингибиторами C5 и наличия в анамнезе трансфузий в течение последних 6 месяцев. После завершения 24-недельного РКП все пациенты соответствовали критериям включения в 24-недельный период продолжения терапии и могли получать монотерапию препаратом Фабхальта. Впоследствии пациенты допускались к участию в отдельном исследовании долгосрочного продолжения терапии.

Пациенты должны были пройти вакцинацию против *Neisseria meningitidis*, также им была рекомендована вакцинация против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа *b*. Если пациент ранее не был вакцинирован или нуждался в ревакцинации, ее проводили по меньшей мере за 2 недели до получения первой дозы препарата. Если лечение

препаратом Фабхальта начиналось ранее чем ~~через 2 недели после вакцинации, проводили~~ профилактический курс антибактериальной терапии.

Демографические данные и исходные характеристики заболевания в группах лечения были хорошо сбалансированы (см. таблицу 2). Средняя продолжительность предшествующей терапии ингибиторами С5 составила 3,8 и 4,2 года в группе препарата Фабхальта и группе ингибиторов С5 соответственно. Исходное среднее значение размеров ПНГ-клона (II + III типы) составило 64,6 % в группе препарата Фабхальта и 57,4 % в группе ингибиторов С5. Среднее значение исходной концентрации гемоглобина составило 8,9 г/дл в обеих группах. В течение 6 месяцев, предшествующих рандомизации, трансфузия требовалась приблизительно 57 % и 60 % пациентов в группах препарата Фабхальта и ингибиторов С5 соответственно. Среднее значение исходной активности ЛДГ составило 269,1 Ед/л в группе препарата Фабхальта и 272,7 Ед/л в группе ингибиторов С5. Большие нежелательные сосудистые события (MAVE) отмечались в анамнезе у 19,4 % и 28,6 % участников, получавших препарат Фабхальта и ингибиторы С5, соответственно.

В течение РКП одна участница в группе препарата Фабхальта досрочно прекратила терапию в связи с наступлением беременности; в группе ингибиторов С5 не было участников, досрочно прекративших лечение.

Таблица 2. Исходные демографические данные и характеристики пациентов в APPLY-PNH

Параметры	Статистический показатель	Препарат Фабхальта (n = 62)	Ингибиторы С5 (n = 35)
Возраст (годы)	Среднее значение (SD) мин., макс.	51,7 (16,9) 22, 84	49,8 (16,7) 20, 82
Пол			
Женский	n (%)	43 (69,4)	24 (68,6)
Раса			
Монголоидная	n (%)	12 (19,4)	7 (20,0)
Негроидная или афроамериканцы	n (%)	2 (3,2)	2 (5,7)
Европеоидная	n (%)	48 (77,4)	26 (74,3)
Этническая принадлежность			
Латиноамериканцы	n (%)	8 (12,9)	2 (5,7)
Не латиноамериканцы	n (%)	51 (82,3)	27 (77,1)
Не сообщалась/неизвестна	n (%)	3 (4,8)	6 (17,1)
Концентрация гемоглобина (г/дл)	Среднее значение (SD)	8,9 (0,7)	8,9 (0,9)
Активность ЛДГ (Ед/л)	Среднее значение (SD)	269,1 (70,1)	272,7 (84,8)

Параметры	Статистический показатель	Препарат	
		Фабхальта (n = 62)	Ингибиторы C5 (n = 35)
Абсолютное количество ретикулоцитов (АКР) (10 ⁹ /л)	Среднее значение (SD)	193,2 (83,6)	190,6 (80,9)
По меньшей мере одна трансфузия в период 12 месяцев до скрининга	n (%)	37 (59,7)	22 (62,9)
По меньшей мере одна трансфузия в период 6 месяцев до рандомизации	n (%)	35 (56,5)	21 (60,0)
Количество трансфузий в течение 6 месяцев до рандомизации среди пациентов, получавших трансфузии	Среднее значение (SD)	3,1 (2,6)	4,0 (4,3)
Анамнез MAVE (включая тромбоз) в последние 12 месяцев	n (%)	12 (19,4)	10 (28,6)
Длительность заболевания (годы)	Среднее значение (SD)	11,9 (9,8)	13,5 (10,9)
Сокращения: ЛДГ: лактатдегидрогеназа; MAVE: большие нежелательные сосудистые события; SD: стандартное отклонение			

Анализ эффективности основывался на двух первичных конечных точках с целью демонстрации превосходства препарата Фабхальта над ингибиторами C5 в отношении достижения гематологического ответа после 24 недель терапии без необходимости проведения трансфузий. Оценка определялась долей участников, у которых отмечались: 1) устойчивое повышение концентрации гемоглобина на ≥ 2 г/дл по сравнению с исходным уровнем (увеличение концентрации гемоглобина) и/или 2) стабильная концентрация гемоглобина ≥ 12 г/дл. Вторичные конечные точки включали отсутствие необходимости трансфузий, изменение концентрации гемоглобина относительно исходной, изменение балла по шкале функциональной оценки терапии хронических заболеваний по показателю утомляемости (FACIT-Fatigue), развитие «прорывного» гемолиза с клиническими проявлениями и изменение абсолютного количества ретикулоцитов относительно исходного.

Препарат Фабхальта обладал превосходством над ингибиторами C5 со статистически достоверным различием в частоте ответа, составлявшем 80,2 % (82,3 % в сравнении с 2 %), в увеличении концентрации гемоглобина (устойчивое повышение концентрации гемоглобина на ≥ 2 г/дл от исходной), при этом разница в количестве пациентов с увеличенной концентрацией составила 67 % (68,8 % в сравнении с 1,8 %), в поддержании устойчивой концентрации гемоглобина ≥ 12 г/дл. В обеих первичных конечных точках не требовалось переливания эритроцитной массы после 24 недель лечения ($p < 0,0001$) (см.

таблицу 3).

В целом в группе, получавшей препарат Фабхальта, у большего числа участников отмечались увеличение концентрации гемоглобина (51/60) и стабильная концентрация гемоглобина ≥ 12 г/дл (42/60) по сравнению с группой, получавшей ингибиторы С5 (0/35 и 0/35 соответственно), что не сопровождалось необходимостью проведения переливания эритроцитной массы (см. таблицу 3).

Препарат Фабхальта также обладал превосходством над ингибиторами С5 по показателю отсутствия необходимости трансфузий с различием в 68,9 % (94,8 % в сравнении с 25,9 %; $p < 0,0001$) и по показателю изменения концентрации гемоглобина относительно исходной (различие между группами лечения + 3,66 г/дл; $p < 0,0001$). Влияние терапии препаратом Фабхальта на концентрацию гемоглобина отмечалось уже на 7 день и сохранялось в течение всего исследования (см. рисунок 1).

Препарат Фабхальта обладал преимуществом перед ингибиторами С5 в снижении утомляемости по оценке по шкале FACIT-Fatigue (различие между группами лечения + 8,29 балла; $p < 0,001$), при этом в группе, получавшей препарат Фабхальта, отмечалось клинически значимое улучшение показателей утомляемости по данным самостоятельной оценки пациентами (+ 8,59 балла). Препарат Фабхальта также превосходил ингибиторы С5 по показателю годовой частоты «прорывного» гемолиза с клиническими проявлениями (различие между группами лечения 90 %; $p < 0,01$) и по уменьшению абсолютного количества ретикулоцитов по сравнению с исходным уровнем (различие между группами лечения составило $116,2 \times 10^9$ /л; $p < 0,0001$), что согласуется с данными об ингибировании внесосудистого гемолиза.

Соотношение конечной и исходной активности ЛДГ было одинаковым в обеих группах участников, что подтверждает способность препарата Фабхальта к поддержанию контроля внутрисосудистого гемолиза после прекращения лечения ингибиторами С5 (см. таблицу 3).

Таблица 3 Результаты оценки эффективности за 24-недельный период рандомизированного лечения в исследовании APPLY-PNH

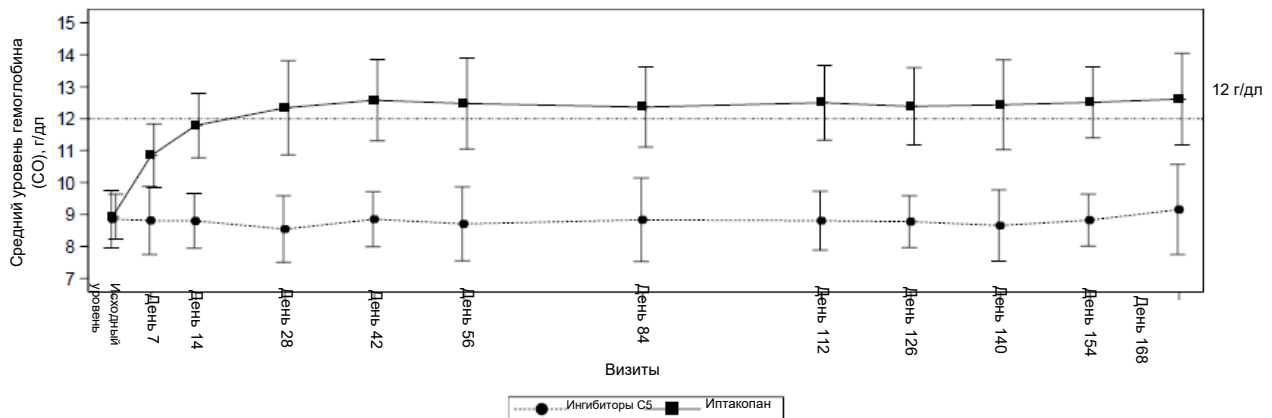
Конечные точки	Препарат Фабхальта (N = 62)	Ингибиторы С5 (N = 35)	Различие (95 % ДИ), значение p
Первичные конечные точки			
Количество пациентов, достигших улучшения значений концентрации гемоглобина (устойчивого повышения)	51/60 ^b	0/35 ^b	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2024 № 19632
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Конечные точки	Препарат Фабхальта (N = 62)	Ингибиторы С5 (N = 35)	Различия (95 % ДИ), значение p
концентрации гемоглобина на ≥ 2 г/дл по сравнению с исходной ^a при отсутствии трансфузий Частота ответа на лечение ^c (%)	82,3	2,0	80,2 (71,2, 87,6) < 0,0001
Количество пациентов, достигших стабильной концентрации гемоглобина ≥ 12 г/дл ^a при отсутствии трансфузий Частота ответа на лечение ^c (%)	42/60 ^b 68,8	0/35 ^b 1,8	 67,0 (56,4, 76,9) < 0,0001
Вторичные конечные точки			
Количество пациентов без необходимости трансфузий ^{d,e} Частота отсутствия необходимости трансфузий ^c (%)	59/62 ^b 94,8	14/35 ^b 25,9	 68,9 (51,4, 83,9) < 0,0001
Изменение концентрации гемоглобина относительно исходной (г/дл) (скорректированное среднее ^f)	3,60	-0,06	3,66 (3,20, 4,12) < 0,0001
Изменение оценки по шкале FACIT-Fatigue от исходного уровня (скорректированное среднее ^g)	8,59	0,31	8,29 (5,28, 11,29) < 0,0001
«Прорывной» гемолиз с клиническими проявлениями ^{h,i} , % (n/N)	3,2 (2/62)	17,1 (6/35)	
Годовая частота «прорывного» гемолиза с клиническими проявлениями	0,07	0,67	ОР = 0,10 (0,02, 0,61) 0,01
Изменение абсолютного количества ретикулоцитов от исходного уровня (10^9 /л) (скорректированное среднее ^g)	-115,8	0,3	-116,2 (-132,0, -100,3) < 0,0001
Соотношение конечной и исходной активности ЛДГ (скорректированное среднее геометрическое ^g)	0,96	0,98	Отношение = 0,99 (0,89, 1,10) 0,84
MAVE ^h % (n/N)	1,6 (1 / 62)	0	
Годовая частота MAVE ^h	0,03	0	0,03 (-0,03, 0,10) 0,32
Сокращения: ОР: отношение рисков; ЛДГ: лактатдегидрогеназа; MAVE: большие нежелательные сосудистые события ^a Оценивали в период с дня 126 по день 168.			

Конечные точки	Препарат Фабхальта (N = 62)	Ингибиторы C5 (N = 35)	Различия (95 % ДИ), значение p
<p>^b На основании данных пациентов, доступных для оценки.</p> <p>^c Частота ответа отражает скорректированную долю.</p> <p>^d Оценивали в период с дня 14 по день 168.</p> <p>^e Отсутствие необходимости трансфузий определяется как отсутствие случаев переливания эритроцитной массы или отсутствие критериев для проведения трансфузии в период с дня 14 по день 168.</p> <p>^f Скорректированное среднее значение оценивали в период дней 126-168, значения, полученные в течение 30 дней после трансфузии, исключены из анализа.</p> <p>^g Скорректированное среднее значение оценивали в период дней 126-168, значения, полученные в течение 30 дней после трансфузии, включены в анализ.</p> <p>^h Оценивали в период с дня 1 по день 168.</p> <p>ⁱ Развитие «прорывного» гемолиза с клиническими проявлениями определяется как соответствие клиническим критериям (снижение концентрации гемоглобина на ≥ 2 г/дл по сравнению с результатами последней оценки или в течение 15 дней либо наличие симптомов выраженной гемоглобинурии, выраженных болевых ощущений, дисфагии или любых других клинически значимых симптомов, связанных с ПНГ) и лабораторным критериям (превышение активности ЛДГ ВГН в $> 1,5$ раза и повышение показателей по сравнению с результатами двух последних оценок).</p>			

Рисунок 1 Средняя концентрация гемоглобина* (г/дл) в течение 24-недельного периода рандомизированного лечения в исследовании APPLY-PNH



*Примечание: рисунок отображает все результаты измерения концентрации гемоглобина, полученные в данном исследовании, в том числе в течение 30 дней после трансфузии эритроцитной массы.

Результаты в первичных конечных точках были сопоставимыми во всех подгруппах исследования, в т. ч. выделенных на основании продолжительности заболевания, возраста, пола, исходной концентрации гемоглобина, наличия в анамнезе MAVЕ, предыдущей терапии ингибиторами C5 (экулизумаб или равулизумаб), необходимости проведения трансфузий в течение последних 6 месяцев, количества трансфузий в течение последних 6

месяцев (< 2 или ≥ 2), исходной активности ЛДГ и продолжительности предшествующей терапии ингибиторами С5.

APPOINT-PNH: исследование у пациентов, ранее не получавших лечение ингибиторами комплемента

В исследовании APPOINT-PNH участвовало 40 взрослых пациентов с ПНГ (размер ПНГ-клона $\geq 10\%$) с концентрацией гемоглобина < 10 г/дл и активностью ЛДГ в 1,5 раза превышающим ВГН, ранее не получавших ингибиторы комплемента. Все 40 участников получали препарат Фабхальта 200 мг внутрь два раза в сутки на протяжении 24-недельного открытого основного периода лечения. Впоследствии все пациенты соответствовали критериям включения в 24-недельный период продления терапии и могли продолжать получать препарат Фабхальта с последующим участием в отдельном исследовании долгосрочного продолжения терапии.

Пациенты должны были пройти вакцинацию против *Neisseria meningitidis*, также им была рекомендована вакцинация против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа *b*. Если пациент ранее не был вакцинирован или нуждался в ревакцинации, ее проводили по меньшей мере за 2 недели до или в период 2 недель после получения первой дозы препарата. Если лечение препаратом Фабхальта начиналось ранее чем через 2 недели после вакцинации, проводили профилактический курс антибактериальной терапии.

Таблица 4 демонстрирует демографические данные и исходные характеристики заболевания у пациентов. Ни один из пациентов не прекратил участия в исследовании в основной период лечения.

Таблица 4 Исходные демографические данные и характеристики пациентов в APPOINT-PNH

Параметры	Статистический показатель	Препарат Фабхальта (n = 40)
Возраст (годы)	Среднее значение (СО) мин., макс.	42,1 (15,9) 18, 81
Пол Женский	n (%)	17 (42,5)
Концентрация гемоглобина (г/дл)	Среднее значение (СО)	8,2 (1,1)
Активность ЛДГ (Ед/л)	Среднее значение (СО)	1698,8 (683,3)

Абсолютное количество ретикулоцитов (АКР) (10 ⁹ /л)	Среднее значение (СО)	154,3 (63,7)
По меньшей мере одна трансфузия в период 12 месяцев до скрининга	n (%)	27 (67,5)
По меньшей мере одна трансфузия в период 6 месяцев до лечения	n (%)	28 (70,0)
Количество трансфузий в течение 6 месяцев, предшествующих лечению, среди пациентов, получавших трансфузии	Среднее значение (СО)	3,1 (2,1)
Анамнез MAVЕ (включая тромбоз)	n (%)	5 (12,5)
Длительность заболевания (годы)	Среднее значение (СО)	4,7 (5,5)

Эффективность оценивалась по влиянию лечения препаратом Фабхальта на долю пациентов, достигших увеличения концентрации гемоглобина (устойчивого повышения концентрации гемоглобина на ≥ 2 г/дл по сравнению с исходной при отсутствии необходимости переливания эритроцитной массы через 24 недели) в первичной конечной точке. Вторичные конечные точки включали: стабильную концентрацию гемоглобина ≥ 12 г/дл (при отсутствии необходимости трансфузий эритроцитной массы) через 24 недели, отсутствие необходимости трансфузий, изменение концентрации гемоглобина относительно исходной, изменение балла по шкале FACIT-Fatigue, развитие «прорывного» гемолиза с клиническими проявлениями и изменение абсолютного количества ретикулоцитов относительно исходного показателя.

Терапия препаратом Фабхальта через 24 недели характеризовалась частотой ответа 92,2 % (95 % ДИ: 82,5, 100,0) в отношении увеличения концентрации гемоглобина при отсутствии необходимости переливания эритроцитной массы. Частота ответа на лечение — достижения концентрации гемоглобина ≥ 12 г/дл без необходимости переливания эритроцитной массы — составляла 62,8 % (95 % ДИ: 47,5, 77,5). Терапия препаратом Фабхальта приводила к снижению потребности в трансфузиях с частотой 97,6 % (95 % ДИ: 92,5, 100,0). У пациентов, получавших препарат Фабхальта, отмечали клинически значимые улучшения значений утомляемости по данным самостоятельной оценки пациентами (изменение значений утомляемости FACIT-Fatigue от исходного уровня + 10,8; 95 % ДИ: 8,7, 12,8). Ни у одного из участников не отмечалось развитие «прорывного» гемолиза с клиническими проявлениями или MAVЕ. После 24 недель исследования у пациентов, получавших препарат Фабхальта, концентрация гемоглобина увеличилась на 4,3 г/дл (95 %

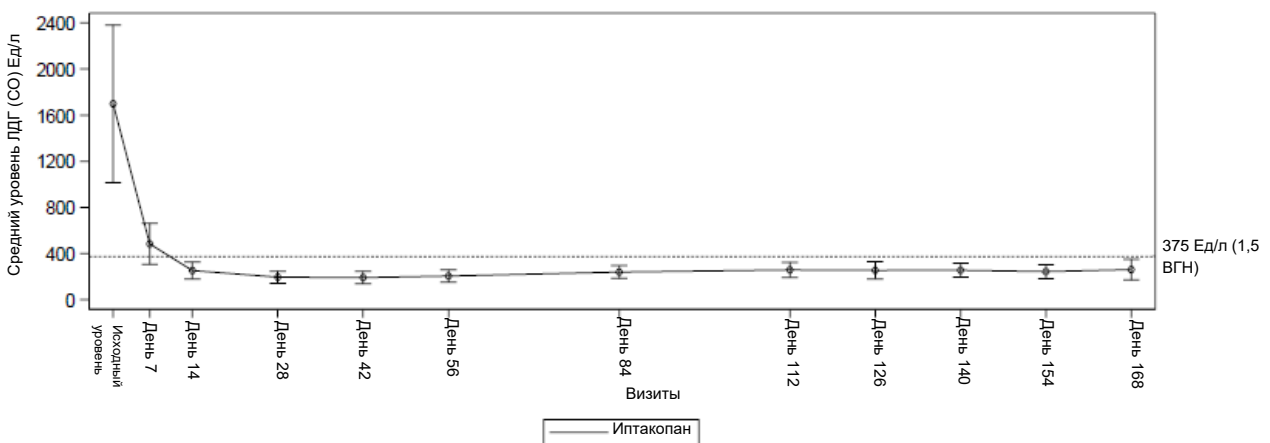
ДИ: 3,9, 4,7), абсолютное количество ретикулоцитов изменилось на $82,5 \times 10^9/\text{л}$ (95 % ДИ: 89,3, 75,6), а активность ЛДГ в процентном отношении снизилась на 83,6 % (95 % ДИ: 84,9, 82,1) по сравнению с исходными значениями. Влияние терапии препаратом Фабхальта на активность ЛДГ отмечалось уже на 7 день и позволяло достичь значений $< 1,5$ ВГН к дню 14, которые сохранялись в течение всего исследования. (См. таблицу 5 и рисунок 2).

Таблица 5 Результаты оценки эффективности за 24-недельный период основного лечения в исследовании APROINT-PNH

Конечные точки	Препарат Фабхальта (N = 40) 95 % ДИ
Первичная конечная точка	
Количество пациентов, достигших увеличения концентрации гемоглобина (устойчивого повышения концентрации гемоглобина на ≥ 2 г/дл по сравнению с исходной ^a при отсутствии трансфузий)	31/33 ^b
Частота ответа на лечение ^c (%)	92,2 (82,5, 100,0) ^d
Вторичные конечные точки	
Количество пациентов, достигших стабильной концентрации гемоглобина ≥ 12 г/дл ^a при отсутствии трансфузий	19/33 ^b
Частота ответа на лечение ^c (%)	62,8 (47,5, 77,5)
Количество пациентов без необходимости трансфузий ^{e,f}	40/40 ^b
Частота отсутствия необходимости трансфузий ^c (%)	97,6 (92,5, 100,0)
Изменение концентрации гемоглобина относительно исходной (г/дл) (скорректированное среднее ^j)	+ 4,3 (3,9, 4,7)
Изменение оценки по шкале FACIT-Fatigue от исходного уровня (скорректированное среднее ^j)	+ 10,8 (8,7, 12,8)
«Прорывной» гемолиз с клиническими проявлениями ^{g,h} , % (n/N)	0/40
Годовая частота «прорывного» гемолиза с клиническими проявлениями	0,0 (0,0, 0,2)
Изменение абсолютного количества ретикулоцитов от исходного уровня ($10^9/\text{л}$) (скорректированное среднее ^j)	-82,5 (-89,3, -75,6)
Процентное изменение активности ЛДГ от исходного (скорректированное среднее ^j)	-83,6 (-84,9, -82,1)
Процент пациентов с MAVE ^h	0,0
^a Оценивали в период с дня 126 по день 168. ^b На основании данных пациентов, доступных оценке. ^c Частота ответа отражает скорректированную долю. ^d Порог для демонстрации преимущества составил 15 %, что соответствует значениям, которые можно ожидать при лечении ингибиторами C5. ^e Оценивали в период с дня 14 по день 168. ^f Отсутствие необходимости трансфузий определяется как отсутствие случаев переливания эритроцитной массы в период с дня 14 по день 168 или отсутствие критериев	

Конечные точки	Препарат Фабхальта (N = 40) 95 % ДИ
<p>для проведения трансфузии в этот же период.</p> <p>^g Развитие «прорывного» гемолиза с клиническими проявлениями определяется как соответствие клиническим критериям (снижение концентрации гемоглобина на ≥ 2 г/дл по сравнению с результатами последней оценки или в течение 15 дней либо наличие признаков и симптомов выраженной гемоглобинурии, выраженных болевых ощущений, дисфагии или любых других клинически значимых признаков и симптомов, связанных с ПНГ) и лабораторным критериям (превышение ВГН в $> 1,5$ раза и увеличение по сравнению с результатами двух последних оценок).</p> <p>^h Оценивали в период с дня 1 по день 168.</p> <p>ⁱ Скорректированное среднее между днем 126 и 168, данные, полученные в течение 30 дней после трансфузии исключены из анализа</p> <p>^j Скорректированное среднее между днем 126 и 168, данные, полученные в течение 30 дней после трансфузии включены в анализ</p>	

Рисунок 2 Среднее значение активности ЛДГ (Ед/л) на протяжении 24-недельного основного периода лечения в исследовании APPOINT-PNH



Результаты в первичных конечных точках были сопоставимыми во всех подгруппах исследования, в т. ч. определенных на основании продолжительности заболевания, возраста, пола, исходной концентрации гемоглобина, наличия в анамнезе MAVЕ, необходимости проведения трансфузий в течение последних 6 месяцев и количества трансфузий в течение последних 6 месяцев (< 2 или ≥ 2).

Исследования 2 фазы

Эффективность препарата Фабхальта у взрослых пациентов с ПНГ была также установлена в двух открытых исследованиях фазы 2 (CLNP023X2201 в качестве дополнения к терапии экулизумабом и CLNP023X2204 в режиме монотерапии), проведенных у 29 пациентов с активным гемолизом, размером ПНГ-клона не менее 10 %, средней концентрацией гемоглобина $< 10,5$ г/дл и активностью ЛДГ не менее 1,25 ВГН. Пациентам, получавшим

препарат Фабхальта в качестве дополнительной терапии в исследовании CLNP023X2201, прекратили введение экулизумаба в ходе исследования и продолжили монотерапию препаратом Фабхальта. Эти 29 пациентов получали монотерапию препаратом Фабхальта в течение до 3,4 лет и у данных пациентов отмечалось устойчивое повышение концентрации гемоглобина и снижение активности ЛДГ на протяжении всего периода лечения.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При пероральном приеме иптакопана максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через 2 часа. При применении по рекомендованной схеме 200 мг два раза в сутки равновесное состояние достигается примерно через 5 дней при незначительном накоплении (1,4-кратном). В исследовании влияния приема пищи, в ходе которого здоровые добровольцы получали иптакопан натощак либо вместе с пищей с высоким содержанием жиров, получены значения C_{max} и AUC, свидетельствующие об отсутствии влияния пищи на экспозицию иптакопана. Таким образом, препарат Фабхальта можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Распределение

Иптакопан характеризовался зависимым от концентрации связыванием с белками плазмы крови вследствие таргетного связывания с фактором В в системном кровотоке. В клинически значимых концентрациях в плазме крови связывание иптакопана с белками плазмы крови *in vitro* составило от 75 до 93 %. После применения иптакопана 200 мг два раза в сутки кажущийся объем распределения в равновесном состоянии был равен приблизительно 288 л.

Биотрансформация

Метаболизм является преобладающим путем выведения иптакопана, при этом приблизительно 50 % дозы метаболизируется по окислительному пути. Метаболизм иптакопана включает N- и O-деалкилирование, окисление и дегидрирование, главным образом происходящие с участием изофермента CYP2C8 (98 %) и в меньшей степени — изофермента CYP2D6 (2 %). Глюкуронизация (UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8) является вторичным путем метаболизма. В плазме крови иптакопан являлся основным компонентом, формируя 83 % от AUC_{0-48 ч}. Единственными метаболитами, в незначительном количестве обнаруженными в плазме крови, были два ацил-глюкуронида, формирующие 8 % и 5 % от

AUC_{0-48 ч}. Метаболиты иптакопана не считаются фармакологически активными.

Элиминация

В исследовании у человека после однократного приема внутрь [¹⁴C]-иптакопана в дозе 100 мг среднее значение общей экскреции радиоактивных веществ (иптакопана и метаболитов) составило 71,5 % с калом и 24,8 % с мочой, что дает общую среднюю экскрецию > 96 % от дозы. В частности, 17,9 % дозы выделялось с мочой в виде неизмененного иптакопана, 16,8 % — с калом. Период полувыведения (t_{1/2}) иптакопана в равновесном состоянии составляет приблизительно 25 часов после применения препарата Фабхальта 200 мг два раза в сутки.

Линейность (нелинейность)

В диапазоне доз от 25 до 200 мг два раза в сутки фармакокинетические показатели иптакопана были в целом меньше дозопропорциональных. Тем не менее фармакокинетика иптакопана при приеме внутрь в дозах 100 мг и 200 мг была приблизительно пропорциональной.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Влияние возраста, пола или расы

Анализ популяционной фармакокинетики проводили на основании данных 234 пациентов. Возраст, масса тела, рСКФ, раса и пол не оказывали значимого влияния на фармакокинетику иптакопана. Исследования с участием представителей монголоидной расы показали, что фармакокинетику иптакопана была сходна с таковой у представителей европеоидной расы.

Нарушение функции почек

Лишь 17,9 % иптакопана выводится с мочой в неизмененном виде. Таким образом, выведение почками является второстепенным путем элиминации. Влияние нарушения функции почек на клиренс иптакопана оценивали при помощи анализа популяционной фармакокинетики. Клинически значимых различий в клиренсе иптакопана между пациентами с нормальной функцией почек и пациентами с нарушением функции почек легкой (рСКФ (60 - < 90 мл/мин/1,73 м²) или средней (рСКФ 30 - < 60 мл/мин/1,73 м²) степени не выявлено, коррекции дозы не требовалось (см. раздел 4.2.). Исследования применения препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или у пациентов, находящихся на гемодиализе, не проводили.

Нарушение функции печени

В исследовании с участием пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени наблюдалось незначительное изменение экспозиции иптакопана. Зарегистрировано приблизительно 1,04-кратное повышение C_{\max} иптакопана у пациентов с нарушением функции печени легкой степени ($n = 8$), у пациентов с нарушением функции печени средней ($n = 8$) или тяжелой ($n = 6$) степени изменений не отмечено. У пациентов с нарушением функции печени легкой и тяжелой степени наблюдалось 1,03-кратное увеличение AUC_{inf} , в то же время у пациентов с нарушением функции печени средней степени изменений не наблюдалось.

У пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени коррекция дозы не требуется (см. раздел 4.2.).

Лекарственное взаимодействие

Исследования, направленные на изучение лекарственного взаимодействия иптакопана и других препаратов, проводились с участием здоровых добровольцев и не выявили какого-либо клинически значимого взаимодействия:

- При одновременном применении с клопидогрелом (умеренный ингибитор изофермента CYP2C8), C_{\max} и AUC иптакопана увеличивались на 5 % и 36 % соответственно.
- При одновременном применении с циклоспорином (сильный ингибитор транспортных полипептидов 1B1/1B3), C_{\max} и AUC иптакопана увеличивались на 41 % и 50 % соответственно.
- В присутствии иптакопана C_{\max} дигоксина (субстрат Pgp) возрастала на 8%, в то время как его AUC не менялась.
- В присутствии иптакопана C_{\max} и AUC розувастатина (субстрат OATP) не менялись.

5.3. Данные доклинической безопасности

Данные доклинических исследований не выявили особой угрозы для человека, исходя из традиционных исследований фармакологической безопасности, токсичности многократных доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной токсичности.

Фармакологическая безопасность

Исследования безопасности иптакопана в отношении ~~сердечно-сосудистой системы~~ при пероральном приеме проводили у крыс, собак и обезьян. Влияния на сердечно-сосудистую систему у крыс после однократного перорального применения дозы 1000 мг/кг (эквивалентно ~10-кратному превышению МРДЧ по значениям C_{max}) не наблюдалось. У собак в начале применения наблюдали дозозависимое повышение частоты сердечных сокращений и снижение артериального давления. Величина изменения частоты сердечных сокращений со временем уменьшалась, и этот эффект не рассматривали как нежелательный при применении препарата в дозах до 150 мг/кг/сут (эквивалентно ~14-кратному превышению МРДЧ по значениям AUC и ~19-кратному превышению МРДЧ по значениям C_{max}). При применении в дозе 100 мг/кг (эквивалентно ~9-кратному превышению МРДЧ по значениям C_{max}) не наблюдалось влияния на интервал QTc. У яванских макак отмечалось удлинение интервала QTc после однократного введения иптакопана в дозе ≥ 300 мг/кг (эквивалентно > 21-кратному превышению МРДЧ по значениям C_{max}).

В доклинических исследованиях фармакологической безопасности не было обнаружено связанных с иптакопаном эффектов, влияющих на дыхательную или нервную систему.

Токсичность при многократном введении

Доклинический профиль безопасности иптакопана оценивали у крыс при пероральном применении в дозах до 750 мг/кг/сут (~7-кратное превышение МРДЧ по значениям AUC) в течение 26 недель и у собак при пероральном применении в дозах до 150 мг/кг/сут внутрь (~14-кратное превышение МРДЧ по значениям AUC) в течение 39 недель. Нежелательные и необратимые эффекты в исследованиях хронической токсичности ограничивались фиброзом костного мозга и нарушением эритропоэза у одной из собак при применении максимальной дозы. Обратимые и несерьезные нежелательные эффекты включали гипертрофию фолликулярных клеток щитовидной железы и дегенерацию канальцев семенников.

Нежелательное влияние на сердце (в т. ч. дегенерация клеток и фиброз) наблюдались только в краткосрочных исследованиях продолжительностью до 4 недель у собак при применении доз > 300 мг/кг/сут (что эквивалентно > 39-кратному превышению МРДЧ по значениям AUC).

Мутагенность и канцерогенность

Иптакопан не оказывал генотоксического и мутагенного действия в серии анализов *in vitro*

и *in vivo*. Исследования канцерогенности иптакопана при пероральном применении у мышей и крыс не выявили канцерогенного потенциала. Максимальные дозы иптакопана, изученные у мышей (1000 мг/кг/сут) и крыс (750 мг/кг/сут), были приблизительно в 4 и 12 раз выше МРДЧ по значениям АУС соответственно.

Репродуктивная токсичность

Для получения информации о репродуктивной токсичности см. раздел 4.6.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Оболочка капсулы:

Желатин

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

Чернила для печати:

Шеллак (E904)

Краситель железа оксид черный (E172)

Пропиленгликоль (E1520)

Аммиака раствор концентрированный (E527)

Калия гидроксид (E525)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 капсул в блистер из поливинилхлорида (ПВХ)/полиэтилена (ПЭ)/поливинилиденхлорида (ПВДХ) и алюминиевой фольги.

По 4 блистера вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

Допускается наличие контроля первого вскрытия на картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного

лекарственного препарата или отходов, полученных после применения
лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом
Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария / Switzerland

Новартис Фарма АГ / Novartis Pharma AG

Лихтштрассе 35, 4056 Базель / Lichtstrasse 35, 4056 Basel

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

Адрес: 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

Телефон: +7 (495) 967 12 70

Факс: +7 (495) 967 12 68

Электронная почта: drug.safety_russia@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Фабхальта доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>