ЛП-№(006928)-(РГ-RU) от 29.09.2026

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2026 № 18263
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017)

# 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2026 № 18263
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017)

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 - < 90 мл/мин/1,73 м$^2$) или средней (рСКФ 30 - < 60 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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2026 № 18263
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017)

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 muna 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2026 № 18263
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017)

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.

Взаимодействие с чувствительными субстратами изофермента CYP2C8

Следует избегать одновременного применения препарата Фабхальта с чувствительными субстратами изофермента CYP2C8, например, репаглинидом (см. раздел 4.2).

**4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Влияние препарата Фабхальта на другие лекарственные препараты

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2026 № 18263
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017)

изофермента CYP2C8 и белков-переносчиков OATP1B1/1B3.

Одновременное применение иптакопана с репаглинидом (чувствительным субстратом изофермента CYP2C8) у здоровых добровольцев приводило приблизительно к 7-кратному увеличению экспозиции репаглинида. Следует избегать одновременного применения препарата Фабхальта с чувствительными субстратами изофермента CYP2C8 (например, репаглинид, дазабувир, паклитаксел). Если не представляется возможным избежать одновременного применения, следует контролировать нежелательные реакции, ассоциированные с чувствительными субстратами изофермента CYP2C8, и оценивать возможность снижения дозы таких препаратов.

В клинических исследованиях иптакопан не влиял на экспозицию дигоксина (субстрата Р-гликопротеина) или розувастатина (субстрата белков-переносчиков OATP). Иптакопан не влиял на экспозицию мидазолама (чувствительного субстрата изофермента CYP3A4). Препарат Фабхальта может одновременно применяться с субстратами изофермента CYP3A4 (см. разделы 4.4 и 5.2).

Влияние других лекарственных препаратов на препарат Фабхальта

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.

В клиническом исследовании при одновременном применении с гемфиброзилом (сильным ингибитором изофермента CYP2C8) увеличивалась общая экспозиция иптакопана ($AUC_{inf}$), что не являлось клинически значимым. Гемфиброзил может одновременно применяться с препаратом Фабхальта (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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2026 № 18263
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017)

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 у 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2026 № 18263
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017)

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 AUC. 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 AUC, 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 AUC. Максимальная доза препарата, при применении которой не наблюдалось развитие нежелательных явлений, (no observed adverse effect level - NOAEL), — 300 мг/кг/сут, что ~2-кратно превышает МРДЧ по

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2026 № 18263
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017)

значениям AUC.

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

Препарат Фабхальта не оказывает или оказывает несущественное 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-органном 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 (≥ 1 / 10); часто (≥ 1 / 100 - < 1 / 10); нечасто (≥ 1 / 1000 - < 1 / 100); редко (≥ 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 |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2026 № 18263
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017)

| **Системно-органный класс MedDRA** | **Нежелательные реакции** | **Пул исследований ПНГ N = 164 n (%)** | **Категория частоты** |
|---|---|---|---|
| | 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».
[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 CTCAE 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2026 № 18263
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017)

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 6м 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, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: npr@roszdravnadzor.gov.ru или pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2026 № 18263
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017)

https://www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: https://www.rceth.by

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А.Иманова, 13, 4 этаж

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

### 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.

У здоровых добровольцев супратерапевтические ежедневные дозы вплоть до 1600 мг (800 мг дважды в день) в течение 14 дней хорошо переносились в исследовании с многократным повышением дозы.

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2026 № 18263
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017)

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; ингибиторы комплемента

Код АТХ: L04AJ08

Механизм действия

Иптакопан представляет собой ингибитор проксимальной части каскада комплемента, действие которого направлено на фактор B (FB) с селективным ингибированием альтернативного пути активации комплемента без влияния на лектиновый и классический пути. Ингибирование фактора B 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 $\leq 2$ 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2026 № 18263
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017)

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 × 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-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2026 № 18263
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017)

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)<br>мин., макс. | 51,7 (16,9)<br>22, 84 | 49,8 (16,7)<br>20, 82 |
| Пол<br>Женский | n (%) | 43 (69,4) | 24 (68,6) |
| Раса<br>Монголоидная | n (%) | 12 (19,4) | 7 (20,0) |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2026 № 18263
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017)

| Параметры | Статистический показатель | Препарат Фабхальта (n = 62) | Ингибиторы C5 (n = 35) |
|---|---|---|---|
| Негроидная или афроамериканцы<br>Европеоидная | n (%)<br>n (%) | 2 (3,2)<br>48 (77,4) | 2 (5,7)<br>26 (74,3) |
| Этническая принадлежность<br>Латиноамериканцы<br>Не латиноамериканцы<br>Не сообщалась/неизвестна | <br>n (%)<br>n (%)<br>n (%) | <br>8 (12,9)<br>51 (82,3)<br>3 (4,8) | <br>2 (5,7)<br>27 (77,1)<br>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) |
| 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2026 № 18263
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017)

Препарат Фабхальта обладал превосходством над ингибиторами С5 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2026 № 18263
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017)

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 концентрации гемоглобина на ≥ 2 г/дл по сравнению с исходной[a] при отсутствии трансфузий)<br>Частота ответа на лечение[c] (%) | 51/60[b]<br>82,3 | 0/35[b]<br>2,0 | <br>80,2<br>(71,2, 87,6)<br>< 0,0001 |
| Количество пациентов, достигших стабильной концентрации гемоглобина ≥ 12 г/дл[a] при отсутствии трансфузий<br>Частота ответа на лечение[c] (%) | 42/60[b]<br>68,8 | 0/35[b]<br>1,8 | <br>67,0<br>(56,4, 76,9)<br>< 0,0001 |
| Вторичные конечные точки | | | |
| Количество пациентов без необходимости трансфузий[d,e]<br>Частота отсутствия необходимости трансфузий[c] (%) | 59/62[b]<br>94,8 | 14/35[b]<br>25,9 | <br>68,9<br>(51,4, 83,9)<br>< 0,0001 |
| Изменение концентрации гемоглобина относительно исходной (г/дл) (скорректированное среднее[f]) | 3,60 | -0,06 | 3,66<br>(3,20, 4,12)<br>< 0,0001 |
| Изменение оценки по шкале FACIT-Fatigue от исходного уровня (скорректированное среднее[g]) | 8,59 | 0,31 | 8,29<br>(5,28, 11,29)<br>< 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)<br>0,01 |
| Изменение абсолютного количества ретикулоцитов от исходного уровня ($10^9$/л) (скорректированное среднее[g]) | -115,8 | 0,3 | -116,2<br>(-132,0, -100,3)<br>< 0,0001 |
| Соотношение конечной и исходной активности ЛДГ (скорректированное среднее геометрическое[g]) | 0,96 | 0,98 | Отношение = 0,99<br>(0,89, 1,10)<br>0,84 |
| MAVE[h] % (n/N) | 1,6 | 0 | |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2026 № 18263
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017)

| Конечные точки | Препарат Фабхальта (N = 62) | Ингибиторы C5 (N = 35) | Различие (95 % ДИ), значение p |
|---|---|---|---|
| | (1 / 62) | | |
| Годовая частота MAVE[h] | 0,03 | 0 | 0,03<br>(-0,03, 0,10)<br>0,32 |

Сокращения: ОР: отношение рисков; ЛДГ: лактатдегидрогеназа; MAVE: большие нежелательные сосудистые события

[a] Оценивали в период с дня 126 по день 168.

[b] На основании данных пациентов, доступных оценке.

[c] Частота ответа отражает скорректированную долю.

[d] Оценивали в период с дня 14 по день 168.

[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.

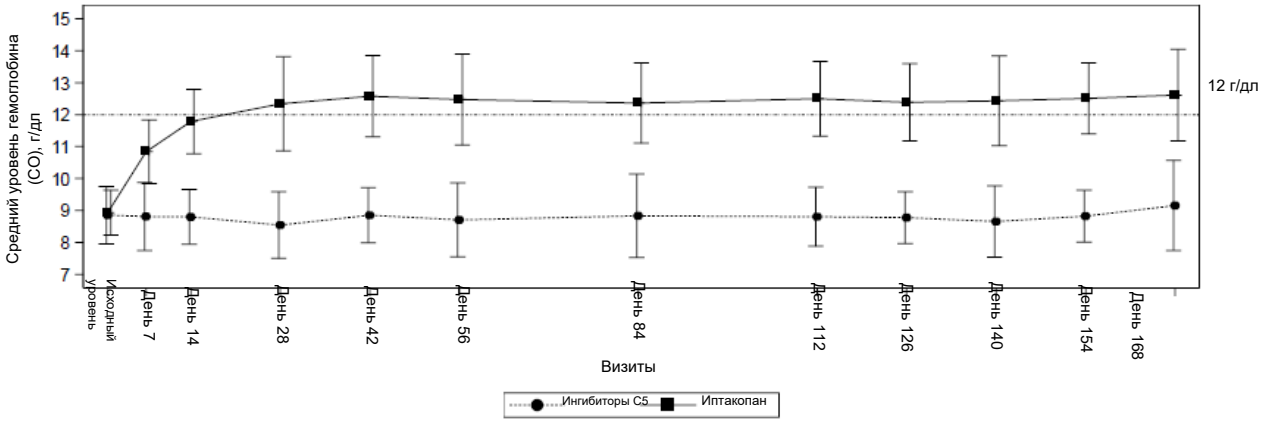
[f] Скорректированное среднее значение оценивали в период дней 126-168, значения, полученные в течение 30 дней после трансфузии, исключены из анализа.

[g] Скорректированное среднее значение оценивали в период дней 126-168, значения, полученные в течение 30 дней после трансфузии, включены в анализ.

[h] Оценивали в период с дня 1 по день 168.

[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).

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2026 № 18263
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017)

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 MAVE, 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 C5.

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

В исследовании APPOINT-PNH участвовало 40 взрослых пациентов с ПНГ (размер ПНГ-клона ≥ 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)<br>мин., макс. | 42,1 (15,9)<br>18, 81 |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2026 № 18263
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017)

| | | |
|---|---|---|
| Пол<br>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 MAVE (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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2026 № 18263
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017)

(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 MAVE. 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 × $10^9$/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).

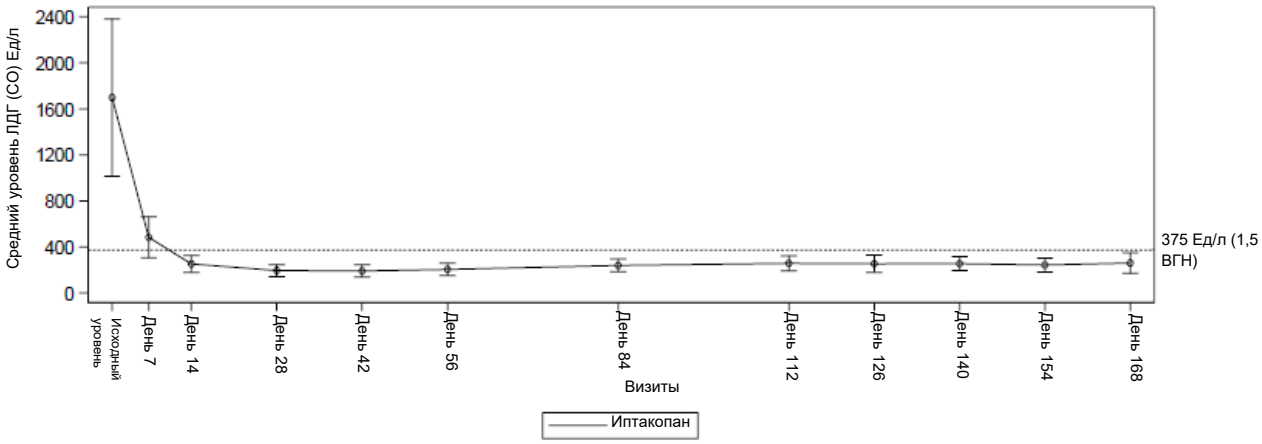
*Таблица 5 Результаты оценки эффективности за 24-недельный период основного лечения в исследовании APPOINT-PNH*

| 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<br>(82,5, 100,0)[d] |
| Вторичные конечные точки | |
| Количество пациентов, достигших стабильной концентрации гемоглобина ≥12 г/дл[a] при отсутствии трансфузий<br>Частота ответа на лечение[c] (%) | 19/33[b]<br>62,8<br>(47,5, 77,5) |
| Количество пациентов без необходимости трансфузий[e,f]<br>Частота отсутствия необходимости трансфузий[c] (%) | 40/40[b]<br>97,6<br>(92,5, 100,0) |
| Изменение концентрации гемоглобина относительно исходной (г/дл) (скорректированное среднее[j]) | + 4,3<br>(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)<br>Годовая частота «прорывного» гемолиза с клиническими проявлениями | 0/40<br>0,0<br>(0,0, 0,2) |
| Изменение абсолютного количества ретикулоцитов от исходного уровня ($10^9$/л) (скорректированное среднее[j]) | -82,5<br>(-89,3, -75,6) |
| Процентное изменение активности ЛДГ от исходного (скорректированное среднее[j]) | -83,6<br>(-84,9, -82,1) |
| Процент пациентов с MAVE[h] | 0,0 |
| [a] Оценивали в период с дня 126 по день 168.<br>[b] На основании данных пациентов, доступных оценке. | |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2026 № 18263
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017)

| Конечные точки | Препарат Фабхальта (N = 40) 95 % ДИ |
|---|---|
| [c] Частота ответа отражает скорректированную долю.<br>[d] Порог для демонстрации преимущества составил 15 %, что соответствует значениям, которые можно ожидать при лечении ингибиторами С5.<br>[e] Оценивали в период с дня 14 по день 168.<br>[f] Отсутствие необходимости трансфузий определяется как отсутствие случаев переливания эритроцитной массы в период с дня 14 по день 168 или отсутствие критериев для проведения трансфузии в этот же период.<br>[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).<br>[h] Оценивали в период с дня 1 по день 168.<br>[i] Скорректированное среднее между днем 126 и 168, данные, полученные в течение 30 дней после трансфузии исключены из анализа<br>[j] Скорректированное среднее между днем 126 и 168, данные, полученные в течение 30 дней после трансфузии включены в анализ | |

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 MAVE, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2026 № 18263
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017)

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 B 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 —

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2026 № 18263
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017)

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 [$^{14}$C]-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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2026 № 18263
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017)

легкой (рСКФ (60 - < 90 мл/мин/1,73 м$^2$) или средней (рСКФ 30 - < 60 мл/мин/1,73 м$^2$) 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 нарушением 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*

Клинические исследования, направленные на изучение лекарственного взаимодействия иптакопана и других препаратов, проводились с участием здоровых добровольцев и выявили следующее:

Клинически значимые взаимодействия:

• При одновременном применении с репаглинидом (чувствительный субстрат изофермента CYP2C8), $C_{max}$ репаглинида увеличивалась на 154 % с увеличением AUC на 619 %.

Клинически незначимые 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 гемфиброзилом (сильный ингибитор изофермента CYP2C8), $C_{max}$ иптакопана оставалась неизменной с увеличением AUC на 81 %.

• 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2026 № 18263
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017)

как его AUC не менялась.

• В присутствии иптакопана $C_{max}$ и AUC розувастатина (субстрат OATP) не менялись.

• При одновременном применении с мидазоламом (субстрат изофермента CYP3A4), $C_{max}$ мидазолама увеличивалась на 4 % с увеличением AUC на 29 %.

**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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2026 № 18263
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017)

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 AUC 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2026 № 18263
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017)

**6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 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

Республика Беларусь

Представительство АО «Novartis Pharma Services AG» (Швейцарская Конфедерация) в Республике Беларусь

Адрес: 220069, г. Минск, пр-т Дзержинского, 5, пом. 3, офис 3–1

Телефон: +375 (17) 360 03 65

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.09.2026 № 18263
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0017)

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Казахстан

ТОО «Новартис Казахстан»

Адрес: 050022, г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

Телефон: +7 727 258 24 47

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

## 8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация: ЛП-№(006928)-(РГ-RU)

Республика Беларусь: ЛП-№006928-ГП-BY

## 9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

Российская Федерация: 19 сентября 2024 г.

## 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/