

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

Апварди, 50 мг и 100 мг, набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

Апварди, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: даникопан.

Апварди, 50 мг и 100 мг, набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг даникопана.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг даникопана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Апварди, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг даникопана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

Апварди, 50 мг и 100 мг, набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой

Круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от белого до почти белого цвета, с гравировкой «DCN» над «50» с одной стороны и гладкие с другой стороны.

Круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от белого до почти белого цвета, с гравировкой «DCN» над «100» с одной стороны и гладкие с другой стороны.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Апварди, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от белого до почти белого цвета, с гравировкой «DCN» над «100» с одной стороны и гладкие с другой стороны.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Апварди показан для лечения взрослых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ) в качестве дополнительной терапии к равулизумабу или экулизумабу при сохраняющейся гемолитической анемии (см. раздел 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Апварди должен назначать врач, имеющий опыт лечения пациентов с гематологическими заболеваниями.

Препарат Апварди нельзя назначать в виде монотерапии. Данный лекарственный препарат применяют только в качестве дополнительной терапии в сочетании с равулизумабом или экулизумабом.

Режим дозирования

Рекомендованная начальная доза для взрослых пациентов (старше 18 лет) составляет 150 мг три раза в сутки внутрь, с интервалом около 8 часов (± 2 часа).

В зависимости от клинической эффективности доза может быть увеличена до 200 мг три раза в сутки. Увеличение дозы рекомендуется, если уровень гемоглобина у пациента не повысился по крайней мере на 2 г/дл после 4 недель терапии, или если пациент получал переливание крови в течение предыдущих 4 недель, или для достижения необходимого клинического ответа.

Пропущенная доза

В случае пропуска дозы пациентам следует как можно скорее принять пропущенную дозу, если только не наступило время принимать следующую дозу. В этом случае пациентам не следует принимать пропущенную дозу и необходимо продолжить прием препарата в

соответствии с назначенным режимом дозирования. Пациентам не следует одновременно принимать две и более доз препарата Апварди.

Прекращение терапии

ПНГ является хроническим заболеванием, и лечение препаратом Апварди совместно с равулизумабом или экулизумабом рекомендуется на протяжении жизни, за исключением случаев, когда прекращение приема препарата Апварди показано клинически.

В связи с возможностью повышения уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) после прекращения терапии (см. раздел 4.4), при необходимости отмены препарата Апварди дозу следует снижать в течение 6 дней до полного прекращения приема следующим образом:

- при приеме в дозе 150 мг: 100 мг три раза в сутки в течение 3 дней, затем 50 мг три раза в сутки в течение 3 дней;
- при приеме в дозе 200 мг: 100 мг три раза в сутки в течение 3 дней, а затем 100 мг два раза в сутки в течение 3 дней.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек легкой (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) от ≥ 60 мл/мин/1,73 м² до < 90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной (рСКФ от ≥ 30 мл/мин/1,73 м² до < 60 мл/мин/1,73 м²) степени коррекция дозы не требуется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг три раза в сутки внутрь с интервалом около 8 часов (± 2 часа). Доза может быть увеличена до 150 мг три раза в сутки как минимум после 4 недель терапии в зависимости от клинической эффективности (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени легкой или умеренной степени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2). Исследования у пациентов с серьезным нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) не проводились, поэтому препарат Апварди не рекомендован для данной популяции пациентов (см. раздел 4.4).

Дети

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

Способ применения

Внутрь.

Препарат Апварди можно принимать независимо от приема пищи (см. раздел 5.2), предпочтительно запивая 1 стаканом воды (около 240 мл).

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к даникопану и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Пациенты с инфекцией, вызванной *Neisseria meningitidis*, не разрешившейся к моменту начала лечения (см. раздел 4.4).

Пациенты, которые в настоящее время не вакцинированы против инфекции *Neisseria meningitidis*, если только они не получают профилактическое лечение соответствующими антибиотиками в течение 2 недель после вакцинации (см. раздел 4.4).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Общие указания

Опыт применения даникопана совместно с другими лекарственными препаратами для терапии ПНГ, за исключением равулизумаба и экулизумаба, отсутствует, в связи с чем назначение препарата Апварди в сочетании с другими ингибиторами комплемента, за исключением равулизумаба и экулизумаба, не рекомендуется (см. раздел 4.2).

Серьезная менингококковая инфекция

Применение препаратов, подавляющих активность системы комплемента, повышает восприимчивость пациентов к менингококковым инфекциям (*Neisseria meningitidis*). Пациенты должны быть вакцинированы против менингококковой инфекции в соответствии с действующими национальными рекомендациями до получения первой дозы препарата Апварди.

Пациенты, которые начинают лечение препаратом Апварди менее чем через 2 недели после вакцинации против менингококковой инфекции, должны получать профилактическое лечение соответствующими антибиотиками, пока с момента вакцинации не пройдет 2 недели. Для профилактики менингококковой инфекции, вызываемой наиболее распространенными патогенными серологическими группами, рекомендуются вакцины

против серогрупп *Neisseria meningitidis* A, C, Y, W135. Также рекомендуется вакцинация против менингококковой инфекции, вызываемой *Neisseria meningitidis* серогруппы B, если вакцина доступна. Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных средств. Все пациенты, получающие препарат Апварди, должны находиться под наблюдением на предмет выявления ранних признаков менингококковой инфекции и сепсиса. При подозрении на возникновение инфекции следует немедленно оценить состояние пациента и начать лечение соответствующими антибиотиками. Пациентов следует проинформировать о признаках и симптомах, а также действиях, которые следует предпринять, чтобы незамедлительно обратиться за медицинской помощью. Данная информация представлена в листке-вкладыше.

Другие серьезные инфекции

Лечение препаратом Апварди следует проводить с осторожностью у пациентов с активными генерализованными инфекциями. Даникопан избирательно блокирует альтернативный путь активации комплемента; следовательно, у пациентов может быть повышена восприимчивость к серьезным инфекциям (помимо *Neisseria meningitidis*). Перед началом применения даникопана в качестве дополнительной терапии к равулизумабу или экулизумабу пациентам рекомендуется провести иммунизацию в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации.

Пациенты с почечной недостаточностью тяжелой степени

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени требуется проводить тщательный мониторинг нежелательных явлений из-за возможного увеличения системной экспозиции даникопана при повышении дозы до 150 мг три раза в сутки в ходе терапии.

Низкая масса тела

У пациентов с массой тела менее 60 кг требуется проводить тщательный мониторинг нежелательных явлений из-за возможного увеличения системной экспозиции даникопана в ходе терапии.

Лабораторные исследования

В клинических исследованиях наблюдалось повышение уровня АЛТ (см. раздел 4.8). Перед началом лечения рекомендуется провести печеночные пробы. После начала лечения рекомендуется проводить регулярный биохимический лабораторный контроль в соответствии со стандартом лечения ПНГ. Следует рассмотреть необходимость временного прекращения или отмены лечения, если повышение является клинически значимым или

если у пациентов появляются симптомы. Исследования у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не проводились (см. раздел 4.2).

Прекращение терапии

При приеме препарата в дозах выше 200 мг три раза в сутки у здоровых добровольцев наблюдалось повышение уровня АЛТ после прекращения лечения без постепенного снижения дозы (см. раздел 4.9). При прекращении приема препарата дозу следует снижать в течение 6 дней (см. раздел 4.2).

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит лактозу (в виде моногидрата). Пациентам с редкими наследственными нарушениями в виде непереносимости галактозы, общей лактазной недостаточности или глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать данный лекарственный препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние даникопана на другие лекарственные препараты

Субстраты P-gp

При совместном применении фексофенадина, субстрата P-gp, в дозе 180 мг однократно внутрь с даникопаном, принимаемым в дозе 150 мг три раза в сутки, максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) и площадь под фармакокинетической кривой, экстраполируемая к бесконечности, (AUC_{0-inf}) фексофенадина увеличивались в 1,42 раз и 1,62 раз, соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о том, что даникопан является слабым ингибитором P-gp. Следуют с осторожностью назначать совместное применение даникопана с лекарственными препаратами, которые являются субстратами P-gp (такие как дабигатран, дигоксин, эдоксабан, фексофенадин, такролимус).

Субстраты BCRP

При совместном применении розувастатина, субстрата BCRP, в дозе 20 мг однократно внутрь с даникопаном, принимаемым в дозе 200 мг три раза в сутки, C_{max} и AUC_{0-inf} розувастатина увеличивались в 3,29 раз и 2,25 раз, соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о том, что даникопан является ингибитором BCRP. Следуют с осторожностью назначать совместное применение даникопана с лекарственными препаратами, которые являются субстратами BCRP (такие как розувастатин и сульфасалазин).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении лекарственного препарата Апварди беременными женщинами отсутствуют. В исследованиях на животных не было выявлено прямого или опосредованного токсического воздействия препарата на репродуктивную функцию при введении терапевтически значимой дозы (см. раздел 5.3). В качестве меры предосторожности предпочтительно избегать приема препарата Апварди во время беременности.

Лактация

Фармакодинамические / токсикологические данные, полученные в исследованиях на животных, свидетельствуют о проникновении даникопана / его метаболитов в грудное молоко (см. раздел 5.3). Нельзя исключать риск для новорожденных детей / детей грудного возраста. Препарат Апварди не следует принимать в период грудного вскармливания, а грудное вскармливание следует начинать только через 3 дня после прекращения приема препарата.

Фертильность

Данные о влиянии даникопана на фертильность у людей отсутствуют. В исследованиях на животных было выявлено потенциальное влияние на фертильность и репродуктивную функцию у самцов (см. раздел 5.3).

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

Предполагается, что препарат Апварди не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями являются пирексия (28,1 %), головная боль (25,0 %) и повышение активности печеночных ферментов (11,5 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 1 приведены нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов во время приема препарата Апварди, реакции перечислены по системно-органным классам с

использованием предпочтительных терминов MedDRA и по частоте возникновения.

Частота возникновения нежелательных реакций представлена с использованием следующих критериев ее оценки: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$). В каждой группе частоты нежелательные реакции перечислены в порядке убывания серьезности.

Таблица 1. Табличное резюме нежелательных реакций, зарегистрированных в клинических исследованиях

Системно-органный класс MedDRA	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипертензия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Рвота
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности печеночных ферментов ^a	
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани		Боль в конечностях
Общие нарушения и реакции в месте введения	Пирексия	

^a нежелательная реакция «повышение активности печеночных ферментов» включает следующие предпочтительные термины: повышение уровня АЛТ, нарушение функции печени, повышение уровня печеночных ферментов, повышение уровня трансаминаз.

Описание отдельных нежелательных реакций

Повышение активности печеночных ферментов

В 12-недельный период рандомизированного контролируемого исследования ALXN2040-PNH-301 были зарегистрированы отклонения лабораторных показателей от нормы, а именно повышение активности АЛТ у 14,0 % пациентов, получающих препарат Апварди. Среди пациентов, получавших лечение препаратом Апварди, повышение активности АЛТ больше чем в 3 раза от верхней границы нормы ($> 3 \times \text{ВГН}$) и менее чем в 5 раз от верхней границы нормы ($\leq 5 \times \text{ВГН}$) имело место у 8,8 % пациентов, а повышение больше чем в 5 раз ($> 5 \times \text{ВГН}$) и менее чем в 10 раз от верхней границы нормы ($\leq 10 \times \text{ВГН}$) имело место у 5,3 % пациентов. Все зарегистрированные случаи были

бессимптомными и транзиторными. Некоторые случаи повышения были связаны с гемолизом.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 союз.

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

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, район Байконур, ул. А. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <https://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

Здоровые добровольцы принимали однократную дозу 1200 мг и повторные дозы 800 мг 2 раза в сутки. У 2 участников исследования, получавших дозу 500 мг и 800 мг 2 раза в сутки, наблюдалось увеличение активности АЛТ после прекращения лечения без постепенного снижения дозы. Все случаи отклонения уровней АЛТ от нормы были транзиторными, без признаков нарушений функции печени и проходили спонтанно.

При передозировке возможно увеличение активности аминотрансфераз и других печеночных ферментов.

Лечение

Рекомендуется применять общие поддерживающие меры. Неизвестно, выводится ли даникопан при диализе.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; ингибиторы комплемента.

Код АТХ: L04AJ09.

Механизм действия

Даникопан обратимо связывается с фактором D (FD) комплемента и действует в качестве селективного ингибитора функции FD. Подавляя функцию FD, даникопан избирательно блокирует альтернативный путь (AP) активации комплемента, что приводит к предотвращению образования множества эффекторов, представляющих собой продукты расщепления компонента C3 после активации AP. При этом два других пути активации системы комплемента – классический и лектиновый, остаются активными. Даникопан может ингибировать AP-опосредованное отложение фрагментов C3 на поверхности ПНГ эритроцитов; такое отложение является основной причиной экстравазкулярного (ЭВГ), который встречается у небольшой группы пациентов с ПНГ при лечении ингибитором C5 и может быть клинически значимым. Поддержание ингибирования C5 обеспечивает контроль опасных для жизни патофизиологических последствий терминальной активации комплемента, которая является причиной ПНГ.

Фармакодинамические эффекты

В ходе клинического исследования у пациентов с ПНГ с клинически значимым ЭВГ, которые принимали даникопан в качестве дополнительной терапии к равулизумабу или экулизумабу, было продемонстрировано ожидаемое ингибирование активации AP, снижение концентрации компонента Bb в плазме крови (продукт расщепления фактора В комплемента фактором D), а также снижение фракции эритроцитов в системном кровотоке с измеренным отложением фрагмента C3 при ПНГ.

Влияние на электрофизиологические показатели сердца

Прием однократной дозы даникопана 400 мг, 800 мг или 1200 мг внутрь не приводил к удлинению интервала QT. Не было никаких тревожных сигналов относительно интервалов электрокардиограммы или аномалий формы волны.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность даникопана у взрослых пациентов с ПНГ с клинически выраженным ЭВГ оценивали в рамках многоцентрового, рандомизированного, плацебо-контролируемого, двойного слепого исследования III фазы (ALXN2040-PNH-301). В исследование были включены 86 пациентов с ПНГ, которые получали лечение стабильными дозами равулизумаба или экулизумаба в течение по меньшей мере 6 предшествующих месяцев, и с сохраняющейся анемией, определяемой как уровень гемоглобина (Hgb) $\leq 9,5$ г/дл (5,9 ммоль/л) и абсолютное количество ретикулоцитов $\geq 120 \times 10^9$ /л, независимо от проведения гемотрансфузии.

Даникопан применяли в соответствии с рекомендациями по дозированию, изложенными в разделе 4.2 (150 мг три раза в сутки, максимальная доза не более 200 мг три раза в сутки, в зависимости от ответа на лечение).

У пациентов собирали информацию о вакцинации, и они должны были быть вакцинированы против менингококковой инфекции до начала или на момент начала лечения даникопаном, если статус вакцинации за последние 3 года было невозможно подтвердить.

Пациенты были рандомизированы в группы для получения даникопана или плацебо 3 раза в сутки в соотношении 2:1 в течение 12 недель в дополнение к базовой терапии равулизумабом или экулизумабом в обеих группах. Через 12 недель все пациенты получали даникопан в качестве дополнительной терапии в сочетании с базовой терапией равулизумабом или экулизумабом до недели 24 исследования. В конце периода лечения (неделя 24) пациентам предлагали принять участие в исследовании эффективности при длительном наблюдении (LTE), в котором пациенты получали даникопан в сочетании с базовой терапией равулизумабом или экулизумабом.

Демографические или исходные характеристики были сбалансированы между группами лечения. Анамнез ПНГ у пациентов в группе даникопана и в контрольной группе плацебо был аналогичным. На момент включения в исследование средний возраст пациентов составлял 52,8 лет, большинство пациентов были женского пола (62,8 %). Средний исходный уровень гемоглобина составлял 7,75 г/дл (4,81 ммоль/л), среднее количество ретикулоцитов – $239,40 \times 10^9$ /л. В течение 24 недель до приема первой дозы препарата 76 пациентам (88,4 %) потребовалось переливание эритроцитарной массы/цельной крови, среднее число трансфузий составило 2,6. Средний уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) составил 298,13 Ед/л, средний показатель по шкале утомляемости опросника функциональной оценки терапии хронического заболевания (FACIT-Fatigue) был равен

33,24. В исследование был включен 51 пациент (59,3 %), получавший лечение равулизумабом, и 35 пациентов (40,7 %), получавших лечение экулизумабом.

Первичной конечной точкой являлось изменение уровня Hgb на неделе 12 относительно исходного уровня. Основными вторичными конечными точками, оцениваемыми на неделе 12 относительно исходного уровня, являлись: доля пациентов с повышением уровня Hgb ≥ 2 г/дл в отсутствии гемотрансфузии, доля пациентов, которым не потребовалась гемотрансфузия в течение 12 недель (возможность избежать гемотрансфузии), изменение показателя по шкале FACIT-Fatigue и изменение абсолютного количества ретикулоцитов. Возможность избежать гемотрансфузии считалась достигнутой только у пациентов, которые не получали гемотрансфузии и не соответствовали указанным в протоколе рекомендациям по гемотрансфузиям на момент включения в исследование до окончания периода лечения 1 в течение 12 недель.

Первичные доказательства эффективности основаны на данных анализа по предварительно заданным критериям в контрольной точке, когда 63 рандомизированных пациента достигли окончания (завершили или прекратили лечение) 12-недельного периода лечения.

Даникопан в качестве дополнительной терапии в сочетании с равулизумабом или экулизумабом был более эффективным по сравнению с плацебо в качестве дополнительной терапии в сочетании с равулизумабом или экулизумабом по первичной конечной точке и приводил к статистически значимому повышению Hgb на неделе 12 относительно исходного уровня. Среднее значение изменения уровня Hgb от исходного уровня, рассчитанное по методу наименьших квадратов (НК) (стандартная ошибка [СОШ]) составило 2,94 г/дл [1,82 ммоль/л] в группе даникопана по сравнению с 0,50 г/дл [0,31 ммоль/л] в группе плацебо. Разница между группами лечения составила 2,44 г/дл [1,51 ммоль/л] (95 % ДИ: 1,69 [1,05], 3,20 [1,99]; $p < 0,0001$).

В группе даникопана также наблюдалось значимое улучшение по сравнению с группой плацебо по всем четырем основным вторичным конечным точкам: доля пациентов, достигших повышения уровня Hgb ≥ 2 г/дл [1,2 ммоль/л] без гемотрансфузии (59,5 % по сравнению с 0 %, различие между группами лечения: 46,9 [95 % ДИ: 29,2, 64,7]; $p < 0,0001$), доля пациентов с возможностью избежать гемотрансфузии (83,3 % по сравнению с 38,1 %, различие между группами лечения: 41,7 [95 % ДИ: 22,7, 60,8]; $p = 0,0004$), изменение показателя по шкале FACIT-Fatigue (7,97 по сравнению с 1,85, различие между группами лечения: 6,12 [95 % ДИ: 2,33, 9,91]; $p = 0,0021$) и изменение абсолютного количества ретикулоцитов (-83,8 по сравнению с 3,5, различие между группами лечения: -87,2 [95 % ДИ: -117,7, -56,7]; $p < 0,0001$).

Дополнительные данные в контрольной точке на неделе 12, полученные для всех рандомизированных пациентов (n=86), согласуются с результатами первичного анализа по эффективности (n=63). Даникопан в качестве дополнения к равулизумабу или экулизумабу превосходил плацебо в качестве дополнения к равулизумабу или экулизумабу по первичной конечной точке и приводил к статистически значимому увеличению уровня гемоглобина на неделе 12 относительно исходного уровня (см. таблицу 2 и рисунок 1). У пациентов, принимавших даникопан, наблюдалось статистически значимое улучшение по всем 4 вторичным конечным точкам по сравнению с плацебо (см. таблицу 2).

В течение 12-недельного периода лечения 14 из 57 (24,6 %) пациентам в группе даникопана была повышена рекомендованная доза со 150 мг до 200 мг три раза в день. Четыре пациента (2 в группе даникопана и 2 в группе плацебо) прекратили лечение в течение 12-недельного периода лечения. Случаи отмены лечения в связи с гемолизом отсутствовали.

Таблица 2. Анализ первичных и вторичных конечных точек на неделе 12 (данные всех рандомизированных пациентов)

	Даникопан (дополнительная терапия при лечении равулизумабом или экулизумабом) n=57	Плацебо (дополнительная терапия при лечении равулизумабом или экулизумабом) n=29
Изменение уровня гемоглобина (первичная конечная точка)		
Среднее изменение от исходного уровня до недели 12 (г/дл [ммоль/л])	2,81 [1,74]	0,46 [0,29]
Различие между группами лечения (95 % ДИ)*	2,35 [1,46] (1,63 [1,01], 3,06 [1,90])	
Доля пациентов с повышением уровня гемоглобина на ≥ 2 г/дл [1,2 ммоль/л] без гемотрансфузии		
На неделе 12 (%)	54,4	0
Различие между группами лечения (95 % ДИ)**	47,5 (32,6; 62,4)	
Доля пациентов с возможностью избежать гемотрансфузии		
На протяжении периода лечения в течение 12 недель (%)	78,9	27,6
Различие между группами лечения (95 % ДИ)**	48,4 (31,8; 64,9)	
Изменение показателя по шкале утомляемости опросника FACIT-Fatigue		

	Даникопан (дополнительная терапия при лечении равулизумабом или экулизумабом) n=57	Плацебо (дополнительная терапия при лечении равулизумабом или экулизумабом) n=29
Среднее изменение от исходного уровня до недели 12	8,13	2,35
Различие между группами лечения (95 % ДИ)*	5,79 (2,68; 8,89)	
Изменение абсолютного количества ретикулоцитов		
Среднее изменение от исходного уровня до недели 12 (10 ⁹ /л)	-92,5	-0,8
Различие между группами лечения (95 % ДИ)*	-91,7 (-120,1; -63,4)	

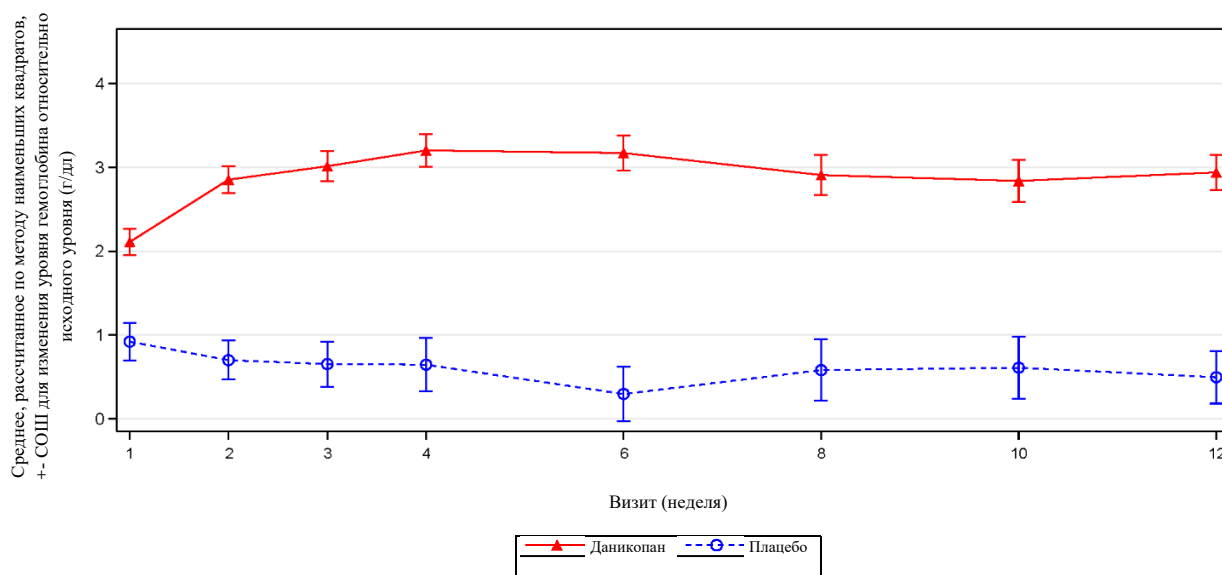
* На основании испытания с использованием смешанной модели повторных измерений.

** Разницу в показателях и соответствующий 95 % ДИ рассчитывают с использованием методов Миеттинен-Нурминен с поправкой на факторы стратификации.

Сокращения:

ДИ – доверительный интервал; FACIT – опросник функциональной оценки терапии хронического заболевания.

Рисунок 1. Среднее изменение уровня гемоглобина на неделе 12 относительно исходного уровня



Результаты, полученные на неделе 24, соответствовали результатам, полученным на неделе 12, и подтверждали устойчивость эффекта терапии даникопаном. У 55 пациентов с ПНГ, получавших даникопан в течение 24 недель, среднее изменение уровня гемоглобина на неделе 24 относительно исходного уровня составило 2,95 г/дл [1,83 ммоль/л] (95 % ДИ:

2,42 [1,50], 3,48 [2,16]), 69,1 % пациентов сохранили возможность избежать гемотрансфузии на неделе 24 и у 41,8 % пациентов наблюдалось повышение уровня Hgb ≥ 2 г/дл [1,2 ммоль/л] без гемотрансфузии на неделе 24. Улучшение показателя по шкале утомляемости FACIT-Fatigue на протяжении 24 недель у пациентов, получавших даникопан, было устойчивым, среднее изменение от исходного уровня составило 6,21 (95 % ДИ: 4,11, 8,31).

Все 80 пациентов, включенные в LTE, принимали даникопан на протяжении исследования. Результаты эффективности, полученные на неделе 72, соответствовали результатам, полученным на 12 и 24 неделях исследования. У пациентов, получавших даникопан в течение 72 недель (n=38), среднее изменение уровня гемоглобина на неделе 72 относительно исходного уровня составило 2,81 г/дл [1,74 ммоль/л].

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Даникопан быстро всасывается после приема внутрь, при этом медиана времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) составляет около 3 часов. В диапазоне доз от 200 мг до 800 мг наблюдалось непропорциональное увеличение максимальной концентрации даникопана в плазме крови (C_{max}), что вероятно, связано с ограничением абсорбции вследствие недостаточной растворимости препарата.

При приеме даникопана с пищей с высоким содержанием жира, значения площади под кривой «концентрация–время» (AUC) и C_{max} превышали данные значения, наблюдаемые после приема лекарственного препарата натошак, примерно на 25 % и 93 % соответственно. Медиана времени достижения T_{max} была сопоставимой при приеме даникопана после еды или натошак (примерно 3,0 ч и 2,5 ч, соответственно) (см. раздел 4.2).

Даникопан характеризуется высокой проницаемостью и выступает в качестве субстрата P-гр *in vitro*, однако имеет низкий коэффициент эффлюкса. P-гр-опосредованный эффлюкс в желудочно-кишечном тракте, по-видимому, не влияет на экспозицию даникопана при приеме внутрь. Даникопан не является субстратом BCRP, OATP1B1 или OATP1B3.

Распределение

Даникопан демонстрирует высокую степень связывания с белками плазмы крови человека (91,5–94,3 %) и преимущественно распределяется в плазме, о чем свидетельствует соотношение средней $AUC_{0-\infty}$ в крови к плазме, равное 0,545. После достижения T_{max} наблюдалось двухфазное снижение концентрации даникопана в плазме. Расчетный кажущийся объем распределения при приеме внутрь у человека с массой тела 75 кг,

рассчитанный с использованием популяционной фармакокинетической (ФК) модели, составлял 168 л для кажущегося объема распределения в центральном компартменте (V_c/F) и 234 л для кажущегося объема распределения в периферическом компартменте (V_p/F), что в сумме (402 л) свидетельствует об умеренном распределении даникопана в периферических тканях.

Биотрансформация

После приема внутрь даникопан активно метаболизируется (96 %) путем окисления, восстановления и гидролиза, при этом амидный гидролиз является основным путем выведения. Метаболизм с вовлечением цитохром-опосредованных механизмов выведения минимален.

Элиминация

Основной путь элиминации даникопана после приема внутрь – выведение с калом (около 69 % принятой дозы), в то время как с мочой выводится примерно 25 % дозы. Согласно популяционному ФК анализу у пациентов с ПНГ, имеющих клинически значимый ЭВГ, средний период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет 7,91 часа.

Особые группы пациентов

При проведении оценки популяционной фармакокинетики даникопана не было обнаружено клинически значимых различий фармакокинетических параметров в зависимости от пола, возраста или расовой принадлежности.

Почечная недостаточность

После приема внутрь 200 мг даникопана пациентами с нарушением функции почек тяжелой степени ($\text{pСКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$), уровень концентрации даникопана в плазме крови (AUC) увеличивался на 50 % по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Выведение с мочой не является основным путем выведения даникопана из организма, даже у пациентов с нормальной функцией почек (см. раздел 4.2).

Печеночная недостаточность

Не выявлено существенных различий в экспозиции даникопана между пациентами с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) и пациентами с нормальной функцией печени (см. раздел 4.2).

Исследования с участием пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) не проводились.

5.3 Доклинические данные по безопасности

В ходе 6-месячного исследования токсичности на крысах (вид животных, фармакологически не чувствительных к даникопану) наблюдалась гипертрофия печени, щитовидной железы и надпочечников при дозах 1000 мг/кг/сут (что примерно в 26 раз превышает экспозицию у человека при приеме препарата в дозе 200 мг три раза в сутки на основе AUC).

В ходе 9-месячного исследования токсичности на собаках была установлена непереносимость дозы 150 мг/кг/сут. Были выявлены специфические эффекты на печень, характерные для гепатобилиарного холестаза, включая гипертрофию/гиперплазию желчных протоков и накопление пигмента в клетках Купфера и гепатоцитах, соответствующего желчному пигменту. Повышение уровней аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы и общего билирубина коррелировало с гистологическими изменениями в печени. Гипертрофия/гиперплазия желчных протоков наблюдалась у самцов при дозах, превышающих или равных 75 мг/кг/сут (что примерно в 5 раз превышает экспозицию у человека при приеме препарата в дозе 200 мг три раза в сутки на основе AUC). Однако при дозе 75 мг/кг/сут эффекты были менее выраженными и значимыми и не сопровождалась соответствующими клиническими патологическими изменениями.

Генотоксичность/канцерогенность

Даникопан не проявлял генотоксичные свойства при проведении анализа обратных мутаций у бактерий (тест Эймса), микроядерного теста *in vitro* в лимфоцитах периферической крови человека или микроядерного теста *in vivo* у крыс.

Даникопан не проявлял канцерогенные свойства в исследовании канцерогенности на мышах TgRasH2 в течение 6 месяцев и в исследовании канцерогенности на крысах в течение 2 лет. Однако в исследовании на крысах наблюдалась повышенная частота новообразований эпителия эндометрия при максимальной дозе 500 мг/кг/сут по сравнению с контрольной группой, хотя для используемой линии крыс характерна высокая фоновая частота карцином эндометрия. Клиническая значимость этих результатов не установлена.

Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

В исследовании фертильности и раннего эмбрионального развития на кроликах наблюдалось снижение репродуктивной функции у самцов и самок при введении дозы 500 мг/кг/сут, что связано с плохой переносимостью. Считалось, что максимальная доза, не

вызывающая наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL), для репродуктивной системы самок и самцов составляет 250 мг/кг/сут (в 7,2 и 8,8 раза выше, чем для человека). В исследовании пре- и постнатального развития на кроликах у самцов поколения F1 наблюдалось снижение концентрации эпидидимальных сперматозоидов в хвостах придатков яичек (на 19 %, 20 % и 18 %) по сравнению с контролем во всех группах доз (50 мг/кг/сут, 125 мг/кг/сут и 250 мг/кг/сут соответственно), которое было статистически значимым только в группах с низкой и средней дозами. Это не повлияло на репродуктивную способность поколения F1.

Не было обнаружено эффектов на раннее развитие эмбрионов у кроликов при введении в организм матери даникопана в дозах, приблизительно в 20 раз превышающих дозы у человека. Более того, не было обнаружено эффектов в течение периода постнатального развития. У крыс не было обнаружено эффектов на эмбриональное развитие при введении в организм матери даникопана в дозах, приблизительно в 30 раз превышающих дозу у человека 200 мг три раза в сутки.

Выделение в молоко

Даникопан выделялся в грудное молоко лактирующих кроликов после перорального введения в дни 4–10 периода лактации. При этом уровень концентрации в грудном молоке был примерно в 5 и 3,5 раз выше, чем уровни концентрации в плазме при введении на уровне 50 мг/кг/сутки и 250 мг/кг/сутки, соответственно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Гипромеллозы ацетат сукцинат

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Натрия лаурилсульфат

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Поливиниловый спирт

Титана диоксид

Полиэтиленгликоль

Тальк

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Флаконы: 30 месяцев.

Блистеры: 2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С.

6.5. Характер и содержимое первичной упаковки

Флаконы

По 90 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, дозировкой 50 мг во флаконе из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) с влагопоглотителем, закрытом полипропиленовой крышкой с устройством против вскрытия детьми.

По 90 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, дозировкой 100 мг во флаконе из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) с влагопоглотителем, закрытом полипропиленовой крышкой с устройством против вскрытия детьми.

По 1 флакону, содержащему 90 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, дозировкой 50 мг, и 1 флакону, содержащему 90 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, дозировкой 100 мг, вместе с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

или

По 2 флакона, содержащих по 90 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, дозировкой 100 мг вместе с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Блистеры

По 21 таблетке, покрытой пленочной оболочкой, дозировкой 50 мг в блистере из поливинилхлорида/ политрифторхлорэтилена/ поливинилхлорида (ПВХ/ ПТФХЭ/ ПВХ).

По 21 таблетке, покрытой пленочной оболочкой, дозировкой 100 мг в блистере из поливинилхлорида/ политрифторхлорэтилена/ поливинилхлорида (ПВХ/ ПТФХЭ/ ПВХ).

По 42 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, дозировкой 100 мг в блистере из поливинилхлорида/ политрифторхлорэтилена/ поливинилхлорида (ПВХ/ ПТФХЭ/ ПВХ).

По 4 картонных пенала с блистерами по 21 таблетке, покрытой пленочной оболочкой, дозировкой 50 мг, и 21 таблетке, покрытой пленочной оболочкой, дозировкой 100 мг, в каждом помещают вместе с листком-вкладышем в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

или

По 4 картонных пенала с блистерами по 42 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, дозировкой 100 мг в каждом помещают вместе с листком-вкладышем в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция

Алексион Юроп САС, 103–105, рю Анатоль Франс, 92300 Леваллуа-Перре, Франция
Alexion Europe SAS , 103–105, rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, France

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АстраЗенека Фармасыютикалз»

123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

Тел.: +7 (495) 799 56 99

Факс: +7 (495) 799 56 98

Электронная почта: Safety.Russia@astrazeneca.com

ProductQuality.ru@astrazeneca.com

Республика Казахстан

Представительство ЗАК «АстраЗенека Ю-Кей Лимитед»

Республика Казахстан, г. Алматы, 050000, ул. Кунаева, д. 77, офис 101

Тел.: +7 727 232 14 15

Электронная почта: adverse.events.kz@astrazeneca.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(005663)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 10 июня 2024 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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