МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003907-171016
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЭФКУРИЯ®

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Эфкурия®

Международное непатентованное наименование: сапроптерин

Лекарственная форма: таблетки диспергируемые

Состав:

Одна таблетка содержит:

активное вещество: сапроптерина дигидрохлорид – 100 мг.

вспомогательные вещества: аскорбиновая кислота – 2,30 мг, натрия стеарилфумарат – 9,00 мг, коповидон – 30,00 мг, маннитол – 119,65 мг, кросповидон – 36,00 мг, рибофлавин – 0,05 мг, кремния диоксид коллоидный – 3,00 мг.

Описание

Круглые плоские таблетки от белого до почти белого цвета, с тиснением «11» на одной стороне и риской на другой.

Фармакотерапевтическая группа

Ферментопатий наследственных средство лечения.

Код АТХ: A16AX07

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика:

Гиперфенилаланинемия (ГФА) определяется как патологическое повышение концентрации фенилаланина в крови. Это состояние обычно вызывается аутосомно-рецессивными мутациями генов, кодирующих, в случае фенилкетонурии (ФКУ), фермент фенилаланингидроксилазу, а в случае болезней нарушения обмена тетрагидробиоптерина (BH4), ферменты, участвующие в биосинтезе или регенерации 6R-тетрагидробиоптерина

(6R-BH4). Недостаточность BH4 определяется рядом нарушений, возникающих в результате мутаций или делеций в генах, кодирующих какой-либо из пяти ферментов, отвечающих за биосинтез или рециркуляцию BH4. Кроме того, у пациентов с нарушениями обмена BH4 в дополнение к нарушению функции фенилаланингидроксилазы нарушается активность триптофангидроксилазы и тирозингидроксилазы, также синтазы оксида азота.

Сапроптерин – это искусственно синтезированный эквивалент природного 6R- BH4, который является кофактором гидроксилаз для фенилаланина, тирозина и триптофана. Обоснование применения препарата Эфкурия® у пациентов с ФКУ, чувствительных к терапии тетрагидробиоптерином, заключается в восстановлении активности поврежденной фенилаланингидроксилазы и, следовательно, в усилении или восстановлении окислительного метаболизма фенилаланина до уровня, достаточного для снижения или удержания его концентрации в крови, в предотвращении или ослаблении дальнейшего накопления фенилаланина, а также к увеличению толерантности к фенилаланину, поступающему с пищей. Обоснованием назначения препарата Эфкурия® у пациентов с болезнями нарушения обмена тетрагидробиоптерина является восполнение недостатка BH4 и, таким образом, восстановление активности фенилаланингидроксилазы, триптофангидроксилазы, тирозингидроксилазы и синтазы оксида азота.

***Фармакокинетика*:**

Абсорбция

После приема внутрь растворенной в воде таблетки Эфкурия® активный компонент препарата – сапроптерин абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, при этом максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 3-4 часа с момента приема препарата. Скорость и степень абсорбции сапроптерина зависит от типа принимаемой с ним пищи. Высококалорийная пища с высоким содержанием жиров усиливает абсорбцию сапроптерина, по сравнению с приемом препарата натощак, что через 4-5 ч после приема приводит к повышению его C_{max}, в среднем, на 40-85%.

Распределение

Сапроптерин преимущественно распределяется в почках, надпочечниках и печени.

Метаболизм

Сапроптерина дигидрохлорид метаболизируется, главным образом, в печени до дигидробиоптерина и биоптерина. Поскольку сапроптерина дигидрохлорид является искусственно синтезированным аналогом 6R-BH4, то вполне обоснованно можно ожидать, что он метаболизируется тем же путем, что и природный 6R-BH4. Фолиевая кислота и витамин B12 может повышать уровень BH4.

Выведение

После перорального приема большая часть препарата выводится через кишечник, и только малая его часть – почками.

Показания к применению

Гиперфенилаланинемия у взрослых и детей с фенилкетонурией или нарушением обмена тетрагидробиоптерина (в комбинации с диетой).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к сапроптерину или любому другому компоненту препарата;
- Период грудного вскармливания.

С осторожностью

Предрасположенность к судорогам.

Пожилой возраст (старше 65 лет).

Почечная или печеночная недостаточность.

Беременность и детский возраст до 4-х лет.

Одновременный прием с леводопой, ингибиторами дигидрофолатредуктазы (в т.ч. метотрексат, триметоприм), вазодилататорами, в т.ч. при местном применении (нитроглицерин, изосорбида динитрат, натрия нитропруссид, молсидомин, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, миноксидил).

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Беременность

Подтвержденных данных клинических исследований применения препарата Эфкурия® при беременности нет. В экспериментальных исследованиях на животных прямых или опосредованных неблагоприятных эффектов на развитие эмбриона и плода, а также на родовую деятельность и постнатальное развитие не обнаружено. У крыс после внутривенного введения радиоактивно меченного сапроптерина, радиоактивная метка определяется в тканях плода.

Необходимо строго контролировать концентрацию фенилаланина в крови женщин, страдающих данным заболеванием и планирующих беременность, как до наступления беременности, так и всем ее протяжении. В противном случае, недостаточно строгий контроль концентрации фенилаланина может привести к опасным последствиям, как для

матери, так и для плода. Контролируемое врачом ограничение поступления фенилаланина с пищей до начала и во время беременности является средством первого выбора при лечении этих пациенток.

Вопрос о назначении препарата Эфкурия® беременной женщине должен рассматриваться только в том случае, если строгое соблюдение диеты не обеспечивает адекватного снижения концентрации фенилаланина в крови. Препарат следует назначать беременным женщинам с осторожностью.

Грудное вскармливание

При внутривенном введении у крыс было выявлено, что биоптерин (один из продуктов метаболизма сапроптерина) экскретируется с молоком. Однако, при пероральном введении сапроптерина дигидрохлорида крысам в дозе 10 мг/кг повышения концентрации общего биоптерина как в тканях плода, так и в молоке самок не отмечалось.

Подтвержденные данные клинических исследований о поступлении сапроптерина или его метаболитов в грудное молоко женщин отсутствуют. Поэтому препарат Эфкурия® не рекомендуется применять в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутрь, принимать ежедневно во время еды 1 раз в сутки, в одно и то же время, предпочтительно утром.

Лечение препаратом Эфкурия® назначает и контролирует врач, имеющий опыт лечения ФКУ и нарушений обмена тетрагидробиоптерина.

Строгое регулирование поступления фенилаланина и общего белка с пищей на фоне приема препарата Эфкурия® необходимо для обеспечения адекватного контроля уровня фенилаланина в крови и пищевого баланса.

Поскольку гиперфенилаланинемия является хроническим состоянием как при ФКУ, так и при нарушении обмена тетрагидробиоптерина, при положительном ответе на лечение препарат Эфкурия® назначается для длительного применения. Однако опыт длительного применения препарата ограничен.

Дозы

Одна таблетка препарата Эфкурия® содержит 100 мг сапроптерина. Суточная доза, рассчитываемая на основе массы тела пациента, должна округляться к ближайшему числу, кратному 100. Например, дозы от 401 до 450 мг следует округлять до 400 мг, что соответствует 4 таблеткам, а дозы от 451 до 499 мг следует округлять до 500 мг, т.е. до 5 таблеток.

ФКУ

Начальная доза препарата Эфкурия® у взрослых и детей, страдающих ФКУ, составляет 10 мг/кг массы тела. Доза может изменяться лечащим врачом в диапазоне 5-20 мг/кг массы тела в сутки для достижения и поддержания рекомендованной концентрации фенилаланина в крови.

Нарушения обмена тетрагидробиоптерина

Начальная доза препарата Эфкурия® у взрослых и детей с недостаточностью BH4 составляет от 2 до 5 мг/кг массы тела при приеме 1 раз в день. Доза может быть увеличена до 20 мг/кг массы тела в день. Для достижения оптимального терапевтического эффекта общую суточную дозу препарата можно разделить на 2 или 3 приема в течение дня для достижения оптимального терапевтического эффекта.

Определение ответа на лечение

Лечение препаратом Эфкурия® необходимо начинать как можно раньше для предупреждения развития у детей необратимых неврологических нарушений, а у взрослых - когнитивной недостаточности и психических нарушений вследствие длительного повышения концентрации фенилаланина в крови.

Ответ на лечение препаратом Эфкурия® оценивается по степени снижения концентрации фенилаланина в крови пациента. Концентрацию фенилаланина следует определять перед началом приема препарата Эфкурия® в рекомендованной стартовой дозе и через 1 неделю лечения. Если снижение концентрации фенилаланина недостаточно, дозу препарата Эфкурия® следует повышать раз в неделю до достижения максимальной – 20 мг/кг массы тела в сутки при еженедельном контроле концентрации фенилаланина в крови в течение 1 месяца. Поступление фенилаланина с пищей следует сохранять на постоянном уровне в течение всего периода.

Терапевтический ответ характеризуется снижением концентрации фенилаланина в крови не менее чем на 30% или же достижением целевого ее значения, которое определяется лечащим врачом индивидуально для каждого пациента.

Пациентов, не достигших такого терапевтического ответа в течение 1 месяца, следует расценивать как не отвечающих на лечение. Таким пациентам применять препарат в дальнейшем не следует.

Через 1-2 недели после каждого повышения дозы препарата рекомендуется определять концентрацию фенилаланина и тирозина в крови. Пациенты, получающие препарат Эфкурия®, должны соблюдать диету с ограничением фенилаланина, а также регулярно проходить клиническое и лабораторное обследование (включая контроль фенилаланина и тирозина в крови, оценку поступления питательных веществ и психомоторного развития).

Способ применения

Таблетки следует принимать однократно в оно и то же время, предпочтительно с утра, во время еды для увеличения абсорбции.

Рекомендованное количество таблеток растворяют в воде, помешивая раствор. Время растворения может составлять несколько минут. Для ускорения растворения таблетки можно измельчить. В полученном растворе могут быть видны небольшие частицы, их присутствие не оказывает влияния на эффективность препарата. После приготовления раствор следует выпить в течение 15-20 минут.

Для доз менее 100 мг одну таблетку растворяют в 100 мл воды. Соответственно, в 1 мл раствора будет содержаться 1 мг сапроптерина. Для приема рекомендованной дозы (в мг) нужно взять соответствующее количество мл полученного раствора.

Для приготовления раствора точно в соответствии с необходимым объемом следует использовать подходящую емкость с градуировкой в мл.

Приготовление раствора препарата для отдельных групп пациентов

Применение у взрослых

Назначенное врачом количество таблеток растворяют в 120-240 мл воды и размешивают до полного растворения

Применение у детей

Назначенное врачом количество таблеток растворяют не более чем в 120 мл воды и размешивают до полного растворения.

Коррекция дозы

При приеме препарата Эфкурия® концентрация фенилаланина в крови может снизиться ниже целевого терапевтического уровня. Для поддержания концентрации фенилаланина в крови в пределах рекомендованного терапевтического диапазона может понадобиться коррекция дозы сапроптерина или изменение поступления фенилаланина с пищей.

Через 1-2 недели после каждой коррекции дозы препарата, особенно у детей, рекомендуется определять концентрацию фенилаланина и тирозина в крови, а также регулярно контролировать эти показатели в дальнейшем под наблюдением лечащего врача.

При невозможности достижения целевой концентрации фенилаланина в крови на фоне лечения препаратом Эфкурия®, следует проверить точность соблюдения пациентом терапевтического режима и диеты перед принятием решения о коррекции дозы препарата.

Прекращать прием препарата Эфкурия® можно только под наблюдением лечащего врача. Поскольку концентрация фенилаланина в крови после прекращения приема препарата Эфкурия® может возрастать, необходим более частый ее контроль в период изменения

схемы лечения, а также коррекция диетических рекомендаций.

Побочные действия

Частота побочных эффектов: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 до <1/10), нечасто (≥ 1/1000 до <1/100), редко (≥ 1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000), частота не установлена (в настоящее время данные о распространенности побочных реакций отсутствуют).

В клинических исследованиях примерно у 35% из 579 пациентов, получавших препарат Сапроптерин (в дозах 5-20 мг/кг массы тела в день), отмечались побочные реакции. Наиболее часто наблюдались головная боль и ринорея.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – ринорея, часто – фаринголарингеальная боль, заложенность носа, кашель.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея, рвота, боль в животе.

Со стороны обмена веществ и питания: часто – гипофенилаланинемия.

После прекращения приема препарата Эфкурия® может отмечаться синдром «отмены», который проявляется повышением концентрации фенилаланина в крови выше первоначальных значений.

Встречалось несколько случаев реакций гиперчувствительности (включая серьезные аллергические реакции) и сыпь при применении препарата.

Передозировка

Симптомы передозировки препарата:

Головная боль и головокружение отмечались после приема сапроптерина в дозах, превышающих рекомендованную максимальную дозу (20 мг/кг массы тела в день).

Лечение и меры по оказанию помощи:

При выявлении указанных симптомов проводится симптоматическая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Несмотря на то, что сопутствующее применение лекарственных препаратов из группы ингибиторов дигидрофолатредуктазы (например, метотрексата, триметоприма) не изучалось, такие препараты могут влиять на метаболизм BH4. Следует с осторожностью назначать данные лекарственные средства при одновременном применении препарата Эфкурия®.

BH4 является кофактором синтазы оксида азота (NO). Препарат Эфкурия® следует с

осторожностью применять с препаратами, оказывающими сосудорасширяющее действие, включая средства для местного применения, вследствие его влияния на метаболизм или механизм действия NO. К ним относятся классические донаторы NO (например, нитроглицерин, изосорбида динитрат, натрия нитропруссид, молсидомин), ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (такие как силденафил, варденафил, тадалафил) и миноксидил.

Препарат Эфкурия® необходимо с осторожностью назначать пациентам, получающим леводопу, так как комбинированная терапия леводопой и сапроптерином у пациентов с недостаточностью BH4 может повышать возбудимость и раздражительность, а также вызывать появление и учащение судорог, особенно в начале терапии. В этом случае может потребоваться коррекция дозы леводопы.

Взаимодействие с пищевыми продуктами

Абсорбция сапроптерина выше при употреблении высококалорийной пищи с высоким содержанием жиров в сравнении с приемом натощак. В среднем в 40-85% случаев максимальная концентрация в крови достигается через 4-5 ч после приема.

Для предотвращения возможных колебаний биодоступности, препарат Эфкурия® рекомендуется принимать вместе с пищей 1 раз в день в одно и то же время, желательно утром.

Особые указания

Лечение препаратом Эфкурия® должно проводиться специалистами, хорошо информированными в области лечения ФКУ и нарушений обмена тетрагидробиоптерина.

Пациенты, получающие препарат Эфкурия®, должны соблюдать диету с ограниченным содержанием фенилаланина, а также регулярно проходить клиническое и лабораторное обследование, включая контроль уровня фенилаланина и тирозина в крови, оценку поступления питательных веществ и психомоторного развития.

Продолжительное или периодически повторяющееся нарушение метаболической цепи фенилаланин - тирозин - дигидрокси-L-фенилаланин (DOPA) может выразиться в недостаточной выработке организмом белка и нейромедиаторов.

Длительное снижение концентрации фенилаланина и тирозина в раннем детском возрасте может привести к нарушениям развития нервной системы.

Строгое регулирование поступления фенилаланина и общего белка с пищей на фоне приема препарата Эфкурия® необходимо для обеспечения адекватного контроля уровня фенилаланина в крови и пищевого баланса.

Перед назначением препарата Эфкурия® пациентам с сопутствующими заболеваниями требуется консультация врача, так как при некоторых заболеваниях фенилаланина в крови

может повышаться.

Данные о длительном применении препарата Эфкурия® ограничены.

У пациентов, имеющих предрасположенность к судорогам, препарат Эфкурия® следует назначать с осторожностью. У таких пациентов может отмечаться появление или обострение судорожной активности, особенно в начале терапии.

Пациентов, нужно предупредить, что в каждый флакон с таблетками вкладывается влагопоглощающая капсула, которую нельзя глотать!

Применение у пожилых пациентов

Безопасность и эффективность препарата Эфкурия® у пациентов старше 65 лет не установлена.

Применение при почечной и печеночной недостаточности

Оценка безопасности и эффективности препарата Эфкурия® у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью не проводилась.

Применение у детей

Оценка безопасности и эффективности препарата Эфкурия® у детей младше 4 лет не проводилась.

Сведения о возможном влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследований воздействия препарата на способность к управлению транспортными средствами и другими механизмами не проводилось. Тем не менее, в связи с возможным развитием нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы (головная боль), следует соблюдать осторожность при управлении транспортом и выполнении других видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки диспергируемые, 100 мг

По 30, 60 или 120 таблеток во флаконах из полиэтилена высокой плотности, укупоренные завинчивающейся крышкой из полипропилена, снабженной устройством для защиты от вскрытия флакона детьми. Во флаконы помещают контейнер из полипропилена с силикагелем и спираль из полиэфира.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Срок годности

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

2 года

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Генфа Медика С.А., 5, Шмен дю Павильон, 1218 Гран-Саконне, Швейцария

Производитель

Рубикон Рисерч Прайвет Лимитед, участок № К 30/4 и 30/5, р-н промышленной застройки штата Махараштра, Амбернатх, 421506, округ Тхане, штат Махараштра, Индия.

Претензии потребителей принимаются по адресу представительства компании

Генфа Медика С.А., Швейцария:

119421, Москва, Ленинский пр., д.99

Тел. (495) 662-50-65, факс (495) 662-50-61

Генеральный директор
ООО «ФармТайм»



Шульгина Н.А.