

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Куван, 100 мг, таблетки растворимые.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: сапроптерин.

Каждая таблетка растворимая содержит 100 мг сапроптерина дигидрохлорида (в пересчете на сапроптерин 76,8 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия стеарилфумарат – 3,75 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки растворимые.

Круглые таблетки от почти белого до светло-желтого цвета с мраморной поверхностью и тиснением «177» с одной стороны.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Куван показан для лечения гиперфенилаланинемии (ГФА) у взрослых и детей всех возрастов с фенилкетонурией (ФКУ), которые чувствительны к данной терапии (см. раздел 4.2).

Куван также показан для лечения ГФА у взрослых и детей всех возрастов с дефицитом тетрагидробиопирин (ВН4), которые чувствительны к данной терапии (см. раздел 4.2).

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Активный мониторинг поступления фенилаланина и общего белка с пищей на фоне приема препарата Куван необходим для обеспечения адекватного контроля концентрации 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 Куван назначается для длительного применения (см. раздел 5.1).

Режим дозирования

ФКУ

Начальная доза препарата Куван для взрослых и детей с ФКУ составляет 10 мг/кг массы тела один раз в сутки. Доза может изменяться лечащим врачом в диапазоне от 5 до 20 мг/кг массы тела в сутки, для достижения и поддержания рекомендованной концентрации фенилаланина в крови.

Дефицит ВН4

Начальная доза препарата Куван для взрослых и детей с дефицитом ВН4 составляет от 2 до 5 мг/кг массы тела, что является общей суточной дозой. Доза может быть увеличена до 20 мг/кг/сут.

Препарат Куван выпускается в форме таблеток дозировкой 100 мг. Суточную дозу, рассчитанную на основе массы тела пациента, следует округлить до ближайшей сотни. Например, рассчитанные дозы от 401 до 450 мг следует округлять до 400 мг, что соответствует 4 таблеткам, а рассчитанные дозы от 451 мг до 499 мг следует округлять до 500 мг, что соответствует 5 таблеткам.

Коррекция дозы

При приеме сапроптерина концентрация фенилаланина в крови может снизиться ниже целевой терапевтической концентрации. Для поддержания концентрации фенилаланина в крови при приеме препарата в пределах целевого терапевтического диапазона, может потребоваться коррекция дозы препарата Куван, или изменение количества фенилаланина, потребляемого 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 Куван, следует проверить точность соблюдения пациентом терапевтического режима и диеты перед принятием решения о коррекции дозы сапроптерина. Прекращение терапии препаратом Куван должно осуществляться только под наблюдением врача. Может потребоваться более частый мониторинг фенилаланина, поскольку уровень его в крови может повыситься. Может потребоваться корректировка рациона питания для поддержания уровня фенилаланина в крови в пределах желаемого терапевтического диапазона.

Определение чувствительности

Лечение препаратом Куван необходимо начинать как можно раньше для предупреждения развития у детей необратимых неврологических нарушений, а у взрослых – нарушения когнитивных функций и нарушений психики вследствие длительного повышения концентрации фенилаланина в крови.

Чувствительность к препарату Куван оценивается по степени снижения концентрации фенилаланина в крови пациента. Концентрацию фенилаланина в крови следует определять до начала лечения препаратом Куван и через одну неделю после приема препарата Куван в рекомендуемой начальной дозе. При неудовлетворительном снижении концентрации фенилаланина в крови дозу препарата Куван следует увеличивать каждую неделю до максимальной дозы 20 мг/кг веса тела в сутки с еженедельным мониторингом концентрации фенилаланина в крови в течение одного месяца. Поступление фенилаланина с пищей следует поддерживать на постоянном уровне в течение всего этого периода.

Удовлетворительная чувствительность к препарату характеризуется снижением концентрации фенилаланина в крови не менее чем на 30%, или достижением целевой терапевтической концентрации в крови, которая определяется лечащим врачом индивидуально для каждого пациента. Пациентов, для которых данный уровень ответа не достигнут за описанный период в один месяц, следует считать нечувствительными к данному препарату. Таких пациентов не следует лечить препаратом Куван, а начатое лечение препаратом Куван следует прекратить.

При положительном ответе на лечение препаратом Куван, доза препарата, в зависимости от выраженности ответа на лечение, может быть скорректирована от 5 до 20 мг/кг массы тела в сутки.

Через 1–2 недели после каждого повышения дозы препарата рекомендуется определять концентрацию фенилаланина и тирозина в крови, и проводить частый мониторинг в соответствии с назначениями лечащего врача.

Пациенты, получающие препарат Куван, должны продолжать соблюдать диету с ограничением фенилаланина, а также регулярно проходить клиническое обследование (включая контроль фенилаланина и тирозина в крови, оценку поступления питательных веществ и психомоторного развития).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Безопасность и эффективность применения препарата Куван у пациентов старше 65 лет не установлены. При назначении препарата пациентам пожилого возраста следует проявлять осторожность.

Пациенты с нарушением функции почек или печени

Безопасность и эффективность препарата Куван у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью не установлены. При назначении препарата пациентам данной категории пациентов следует проявлять осторожность.

Дети

Режим дозирования препарата для детей и подростков не отличается от режима дозирования для взрослых.

Способ применения

Препарат Куван следует принимать во время еды для улучшения всасывания.

Пациентам с ФКУ Куван следует принимать в виде разовой суточной дозы в одно и то же время дня, желательно утром.

Пациентам с дефицитом ВН4 следует разделить общую суточную дозу на 2 или 3 приема в течение дня.

Следует предупреждать пациентов, что контейнер с влагопоглотителем, вложенный во флакон, не предназначен для употребления внутрь.

Назначенное количество таблеток помещают в стакан или чашку с водой и размешивают до полного растворения. Это может занять несколько минут. Для более быстрого растворения таблетки можно измельчить. В растворе допустимо наличие небольших видимых частиц, которые не влияют на эффективность препарата. Раствор необходимо выпить в течение 15–20 минут.

Дети весом более 20 кг

Назначенное количество таблеток помещают в стакан или чашку со 120–240 мл воды и размешивают до растворения.

Дети весом до 20 кг

Расходные материалы, необходимые для дозирования препарата для детей весом до 20 кг (например, мерный стакан с делениями на 20, 40, 60, 80 мл; 10 мл и 20 мл пероральные дозировочные шприцы с градуировкой по 1 мл), не входят в комплект препарата Куван.

В зависимости от дозы (в мг/кг/сутки) соответствующее количество таблеток растворяют в объеме воды, как указано в Таблицах 1–4, в результате чего объем раствора для применения рассчитывается в соответствии с назначенной общей суточной дозой. Назначенное количество таблеток для дозы 2, 5, 10 и 20 мг/кг/сутки необходимо поместить в мерный стакан (с градуировкой по 20, 40, 60 и 80 мл) с соответствующим количеством воды, как показано в Таблицах 1–4, а затем перемешать до растворения.

Если для приема назначена только часть приготовленного раствора, для отбора соответствующего объема раствора необходимо использовать шприц для перорального приема. Затем отмеренный раствор можно перенести в другую чашку для приема

лекарственного препарата. Детям раннего возраста раствор можно вводить в рот шприцем для перорального введения. Для введения объемов ≤ 10 мл следует использовать шприц для перорального введения объемом 10 мл; объемы > 10 мл следует вводить при помощи шприца для перорального введения объемом 20 мл.

Таблица 1. Таблица дозировок 2 мг/кг в сутки для детей весом до 20 кг

Вес (кг)	Суточная доза (мг/сутки)	Количество растворяемых таблеток (только 100 мг)	Объем для растворения (мл)	Объем раствора для применения (мл)*
2	4	1	80	3
3	6	1	80	5
4	8	1	80	6
5	10	1	80	8
6	12	1	80	10
7	14	1	80	11
8	16	1	80	13
9	18	1	80	14
10	20	1	80	16
11	22	1	80	18
12	24	1	80	19
13	26	1	80	21
14	28	1	80	22
15	30	1	80	24
16	32	1	80	26
17	34	1	80	27
18	36	1	80	29
19	38	1	80	30
20	40	1	80	32

* Отражает объем общей суточной дозы.

Неиспользованный в течение 20 минут раствор выливают.

Таблица 2. Таблица дозировок 5 мг/кг в сутки для детей весом до 20 кг

Вес (кг)	Суточная доза (мг/сутки)	Количество растворяемых таблеток (только 100 мг)	Объем для растворения (мл)	Объем раствора для применения (мл)*
2	10	1	40	4
3	15	1	40	6
4	20	1	40	8
5	25	1	40	10
6	30	1	40	12
7	35	1	40	14
8	40	1	40	16
9	45	1	40	18
10	50	1	40	20
11	55	1	40	22
12	60	1	40	24
13	65	1	40	26
14	70	1	40	28
15	75	1	40	30
16	80	1	40	32
17	85	1	40	34
18	90	1	40	36
19	95	1	40	38
20	100	1	40	40

* Отражает объем общей суточной дозы.

Неиспользованный в течение 20 минут раствор выливают.

Таблица 3. Таблица дозировок 10 мг/кг в сутки для детей весом до 20 кг

Вес (кг)	Суточная доза (мг/сутки)	Количество растворяемых таблеток (только 100 мг)	Объем для растворения (мл)	Объем раствора для применения (мл)*
2	20	1	20	4
3	30	1	20	6
4	40	1	20	8
5	50	1	20	10
6	60	1	20	12
7	70	1	20	14
8	80	1	20	16
9	90	1	20	18
10	100	1	20	20
11	110	2	40	22
12	120	2	40	24
13	130	2	40	26
14	140	2	40	28
15	150	2	40	30
16	160	2	40	32
17	170	2	40	34
18	180	2	40	36
19	190	2	40	38
20	200	2	40	40

* Отражает объем общей суточной дозы.

Неиспользованный в течение 20 минут раствор выливают.

Таблица 4. Таблица дозировок 20 мг/кг в сутки для детей весом до 20 кг

Вес (кг)	Общая доза (мг/сутки)	Количество растворяемых таблеток (только 100 мг)	Объем для растворения (мл)	Объем раствора для введения (мл) *
2	40	1	20	8
3	60	1	20	12
4	80	1	20	16
5	100	1	20	20
6	120	2	40	24
7	140	2	40	28
8	160	2	40	32
9	180	2	40	36
10	200	2	40	40
11	220	3	60	44
12	240	3	60	48
13	260	3	60	52
14	280	3	60	56
15	300	3	60	60
16	320	4	80	64
17	340	4	80	68
18	360	4	80	72
19	380	4	80	76
20	400	4	80	80

* Отражает объем общей суточной дозы.

Неиспользованный в течение 20 минут раствор выливают.

Для очистки перорального дозирующего шприца необходимо удалить поршень из цилиндра шприца. Обе части перорального дозирующего шприца и мерный стакан следует промыть теплой водой и просушить на воздухе. Когда пероральный дозирующий шприц высохнет, необходимо вернуть его обратно в цилиндр. Пероральный дозирующий шприц и мерный стакан должны храниться для последующего применения.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к сапроптерину или любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Потребление с пищей

Пациенты, получающие лечение препаратом Куван, должны продолжать придерживаться диеты, ограничивающей прием фенилаланина, и регулярно проходить клинические обследования (включая контроль уровня фенилаланина и тирозина в крови, контроль поступления питательных веществ с пищей и контроль психомоторного развития).

Низкий уровень фенилаланина в крови

Куван может привести к низкому уровню фенилаланина в крови. Длительное снижение концентрации фенилаланина в крови в раннем детском возрасте может привести к нарушениям развития. Необходимо следить за уровнем фенилаланина в крови.

Судорожные расстройства

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Куван пациентам с предрасположенностью к судорогам. У таких пациентов были зарегистрированы судорожные эпизоды и обострение судорог (см. раздел 4.5).

Взаимодействие с леводопой

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Куван пациентам, получающим лечение леводопой. Случаи возникновения или обострения судорог, повышенная возбудимость и раздражительность были зарегистрированы во время совместного применения леводопы и сапроптерина у пациентов с дефицитом ВН4 (см. раздел 4.5).

Гастрит и эзофагит

Гастрит и эзофагит регистрировались в качестве серьезных нежелательных реакций. Необходимо контролировать появление признаков и симптомов этих состояний у пациентов.

Прекращение лечения препаратом

После прекращения лечения препаратом может произойти рикошетное повышение концентрации фенилаланина в крови до уровней, превышающих те, что были до начала терапии.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Несмотря на то, что сопутствующее применение препаратов из группы ингибиторов дигидрофолатредуктазы (например, метотрексата, триметоприма) не изучалось, такие лекарственные средства могут влиять на метаболизм ВН4. Следует с осторожностью назначать данные лекарственные средства при одновременном применении препарата Куван. ВН4 является кофактором синтазы оксида азота. Рекомендуется соблюдать осторожность при совместном применении препарата Куван со всеми препаратами, оказывающими сосудорасширяющее действие, включая средства для местного применения, вследствие влияния на метаболизм или механизм действия оксида азота (NO), включая классические доноры NO (например, нитроглицерин (НГЦ), изосорбида динитрат, натрия нитропруссид, молсидомин), ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) и миноксидил.

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Кувана пациентам, получающим лечение леводопой. При совместном применении леводопы и сапроптерина у пациентов с дефицитом ВН4 наблюдались случаи возникновения и обострения судорог, повышенная раздражительность и возбудимость.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении препарата Куван у беременных женщин ограничены. Исследования на животных не обнаруживают прямых или опосредованных неблагоприятных эффектов на течение беременности, развитие эмбриона и плода, родовую деятельность или постнатальное развитие.

Имеющиеся данные о связанном с заболеванием риске для матери, эмбриона или плода, полученные в ходе «Совместного исследования по изучению материнской фенилкетонурии» по достаточному количеству беременностей и родившихся детей (от 300 до 1000) у женщин с ФКУ, показали, что неконтролируемые концентрации фенилаланина, превышающие 600

мкмоль/л, связаны с очень высокой частотой случаев пороков развития нервной системы, сердца, лицевого дисморфизма и патологий роста.

Поэтому уровень фенилаланина в крови беременных женщин должен строго контролироваться до и во время беременности. Отсутствие тщательного контроля концентрации фенилаланина у матери до и во время беременности может нанести вред матери и плоду. Контролируемое врачом ограничение поступления фенилаланина с пищей до и во время беременности является средством первого выбора при лечении в данной группе пациентов.

Применение препарата Куван возможно только в том случае, если строгое соблюдение диеты не обеспечивает адекватного снижения уровня фенилаланина в крови. Следует проявлять осторожность при назначении беременным женщинам.

Лактация

Неизвестно, проникает ли сапроптерин или его метаболиты в грудное молоко человека. Не следует применять препарат Куван в период грудного вскармливания.

Фертильность

В ходе доклинических исследований влияния сапроптерина на фертильность самцов или самок не наблюдалось.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Приблизительно у 35 % из 579 пациентов в возрасте 4 лет и старше, которые получали лечение сапроптерина дигидрохлоридом (5–20 мг/кг/сутки) в ходе клинических исследований препарата Куван, наблюдались нежелательные реакции. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями являлись головная боль и ринорея.

В ходе дальнейшего клинического исследования примерно у 30 % из 27 детей в возрасте до 4 лет, которые получали лечение сапроптерина дигидрохлоридом (10–20 мг/кг/сутки), наблюдались нежелательные реакции. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями являются «снижение уровня аминокислот» (гипофенилаланинемия), рвота и ринит.

Резюме нежелательных реакций

В ходе основных клинических исследований и пострегистрационных исследований препарата Куван были выявлены следующие нежелательные реакции.

Эти реакции классифицированы с использованием следующих категорий частоты развития: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В каждой группе, выделенной в соответствии с частотой, нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Нарушения со стороны иммунной системы

Неизвестно: Реакции гиперчувствительности (включая серьезные аллергические реакции) и сыпь

Нарушения метаболизма и питания

Часто: Гипофенилаланинемия

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: Головная боль

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень часто: Ринорея

Часто: Фаринголарингеальная боль, заложенность носа, кашель

Неизвестно: Орофарингеальная боль

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: Диарея, рвота, боль в животе, диспепсия, тошнота

Неизвестно: Гастрит, эзофагеальная боль, эзофагит

Инфекционные и паразитарные заболевания

Неизвестно: Фарингит

Дети

Частота, тип и тяжесть нежелательных реакций у детей были аналогичны таковым у взрослых.

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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<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, ул. А. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 (7172) 78 98 28

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Головная боль и головокружение отмечались после приема сапротерина дигидрохлорида в дозах, превышающих рекомендованную максимальную дозу (20 мг/кг массы тела в день). Лечение передозировки должно быть симптоматическим.

У пациентов в исследовании с однократной сверхтерапевтической дозой 100 мг/кг (в 5 раз превышающая максимально рекомендованную дозу) наблюдалось укорочение интервала QT (на 8,32 мс); это следует учитывать при лечении пациентов, у которых есть ранее диагностированный укороченный интервал QT (например, у пациентов с наследственным синдромом короткого интервала QT).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие средства для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ.

Код АТХ: A16AX07

Механизм действия

Гиперфенилаланинемия (ГФА) – заболевание, диагностируемое при патологическом повышении уровня фенилаланина в крови, как правило, причиной этому являются аутосомно-рецессивные мутации в генах, кодирующие фермент фенилаланингидроксилазу (в случае фенилкетонурии, ФКУ) или ферменты, участвующие в биосинтезе или регенерации (в случае недостаточности ВН4) 6R-тетрагидробиоптерина (6R-ВН4). Недостаточность ВН4 – это группа заболеваний, связанных с мутациями или делециями в генах, кодирующих один из пяти ферментов, участвующих в биосинтезе или рециркуляции ВН4. В обоих случаях, фенилаланин не может быть эффективно преобразован в аминокислоту тирозин, что приводит к увеличению уровня фенилаланина в крови.

Сапроптерин – это искусственно синтезированный аналог природного 6R-ВН4, который является кофактором гидроксилаз фенилаланина, тирозина и триптофана.

Обоснование применения Куван у пациентов с ФКУ, чувствительных к терапии ВН4, заключается в восстановлении активности поврежденной фенилаланингидроксилазы и, следовательно, в усилении или восстановлении окислительного метаболизма фенилаланина до уровня, достаточного для снижения или поддержания его концентрации в крови, чтобы предотвратить или уменьшить дальнейшее накопление фенилаланина и увеличить толерантность к фенилаланину, поступающему с пищей. Обоснованием для применения препарата Куван у пациентов с недостаточностью ВН4 является восполнение дефицита ВН4, и, таким образом, восстановление активности фенилаланингидроксилазы.

Клиническая эффективность и безопасность

Программа клинических исследований Фазы III препарата Куван включала в себя 2 рандомизированных плацебо-контролируемых исследования у пациентов с ФКУ. Результаты этих исследований показали эффективность препарата Куван в отношении снижения концентрации фенилаланина в крови и увеличения толерантности к фенилаланину, поступающему с пищей.

У 88 пациентов с плохо контролируемой ФКУ, у которых была обнаружена повышенная концентрация фенилаланина в крови при скрининге, прием 10 мг/кг/сутки сапроптерина дигидрохлорида значительно снижал уровень фенилаланина в крови по сравнению с плацебо. Исходные концентрации фенилаланина в крови у группы, получавшей лечение препаратом Куван, и группы плацебо были аналогичны, причем средние уровни $\pm$ СО (стандартное отклонение) фенилаланина в крови на исходном уровне составляли 843 ± 300 мкмоль/л и 888 ± 323 мкмоль/л, соответственно. Среднее снижение $\pm$ СО по сравнению с исходным уровнем фенилаланина в крови в конце 6-недельного периода исследования составляло 236 ± 257 мкмоль/л для группы, получавшей сапроптерин ($n = 41$), по сравнению с увеличением $2,9 \pm 240$ мкмоль/л для группы, получавшей плацебо ($n = 47$) ($p < 0,001$). У пациентов с исходным уровнем фенилаланина в крови ≥ 600 мкмоль/л, 41,9 % (13/31)

пациентов, получавших сапроптерин, и 13,2 % (5/38) пациентов, получавших плацебо, имели уровень фенилаланина в крови < 600 мкмоль/л в конце 6-недельного периода исследования ($p = 0,012$).

В отдельном 10-недельном плацебо-контролируемом исследовании, 45 пациентов с ФКУ, с концентрациями фенилаланина в крови, контролируемые путем стабильной диеты с ограничением фенилаланина (фенилаланин в крови ≤ 480 мкмкмоль/л, при регистрации), были рандомизированы в соотношении 3:1 для лечения 20 мг/кг/сутки сапроптерином дигидрохлорида ($n = 33$) или плацебо ($n = 12$). После 3-недельного курса лечения сапроптерином дигидрохлоридом в дозе 20 мг/кг/сутки концентрация фенилаланина в крови значительно снизилась; среднее снижение $\pm$ СО от исходного уровня фенилаланина в крови в этой группе составило 149 ± 134 мкмоль/л ($p < 0,001$). Через 3 недели участникам исследования в группах сапроптерина и плацебо была продлена диета с ограничением фенилаланина, потребление фенилаланина с пищей было увеличено или уменьшено путем использования стандартизированных добавок фенилаланина с целью поддержания концентрации фенилаланина в крови < 360 мкмоль/л. Обнаружилось существенное различие в переносимости пищевого фенилаланина в группе лечения, получавшей сапроптерин, по сравнению с группой, получавшей плацебо. Среднее значение $\pm$ СО увеличения толерантности к фенилаланину составило $17,5 \pm 13,3$ мг/кг/сутки в группе, получавшей сапроптерина дигидрохлорид 20 мг/кг/сутки, по сравнению с $3,3 \pm 5,3$ мг/кг/сутки в группе, получавшей плацебо ($p = 0,006$). Для группы, получавшей сапроптерин, среднее значение $\pm$ СО общей толерантности к пищевому фенилаланину составило $38,4 \pm 21,6$ мг/кг/сутки во время лечения сапроптерином дигидрохлоридом в дозе 20 мг/кг/сутки по сравнению с $15,7 \pm 7,2$ мг/кг/сутки до начала лечения.

Дети

Безопасность, эффективность и популяционная фармакокинетика препарата Кувана у детей в возрасте до 7 лет были изучены в двух открытых клинических исследованиях.

Первое исследование было многоцентровым, открытым, рандомизированным, контролируемым исследованием у детей в возрасте до 4 лет с подтвержденным диагнозом ФКУ.

56 детей с ФКУ в возрасте до 4 лет были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения препарата Куван в дозе 10 мг/кг/сутки в сочетании с диетой с ограничением фенилаланина ($n = 27$), или только диету с ограничением фенилаланина ($n = 29$) в течение 26-недельного периода исследования.

Предполагалось, что все пациенты поддерживали уровень фенилаланина в крови в диапазоне 120–360 мкмоль/л (определялось как ≥ 120 до < 360 мкмоль/л) с помощью контролируемой диеты в течение 26-недельного периода исследования. Если по истечении примерно 4 недель, толерантность к фенилаланину у пациентов не увеличилась более чем на $> 20\%$ по сравнению с исходной, дозировка препарата Куван одномоментно увеличивалась до 20 мг/кг/сут.

Результаты данного исследования продемонстрировали, что ежедневный прием препарата Куван в дозировке 10 или 20 мг/кг/сутки в сочетании с диетой с ограничением фенилаланина привела к статистически значимому улучшению толерантности к фенилаланину, поступающему с пищей, по сравнению с диетой с ограничением фенилаланина самой по себе, при этом концентрация фенилаланина в крови оставалась в пределах целевого диапазона (≥ 120 до <360 мкмоль/л). Скорректированная средняя толерантность к пищевому фенилаланину в группе, получавшей препарат Куван в сочетании с диетой с ограничением фенилаланина, составила 80,6 мг/кг/сут, что статистически значительно больше ($p < 0,001$), чем скорректированная средняя толерантность к пищевому фенилаланину в группе, придерживавшейся только диеты с ограничением фенилаланина (50,1 мг/кг/сут). В период продленного периода данного клинического исследования у пациентов сохранялась толерантность к пищевому фенилаланину во время лечения препаратом Куван в сочетании с диетой с ограничением фенилаланина, при этом была показана эффективность лечения в течение более чем 3,5 лет.

Второе исследование было многоцентровым, неконтролируемым, открытым исследованием, предназначенным для оценки безопасности и влияния на сохранение нейрокогнитивной функции при применении препарата Кувана в дозировке 20 мг/кг/сутки в сочетании с диетой с ограниченным содержанием фенилаланина у детей с фенилкетонурией в возрасте до 7 лет при включении в исследование. В первой части исследования (4 недели) оценивалась реакция пациентов на лечение препаратом Куван; во второй части исследования (до 7 лет последующего наблюдения) оценивалась нейрокогнитивная функция с учетом соответствующих возрасту показателей и осуществлялся мониторинг долгосрочной безопасности у пациентов, чувствительных к препарату Куван. Пациенты с ранее существовавшими нейрокогнитивными нарушениями (IQ [коэффициент интеллекта] <80) были исключены из исследования. В часть 1 было включено 93 пациента, а в часть 2 – 65 пациентов, из которых 49 (75 %) пациентов завершили исследование, а 27 (42 %) пациентов предоставили данные комбинированного полного коэффициента интеллекта IQ (FSIQ) на седьмой год.

Для всех возрастных групп во всех временных точках средние показатели контроля уровня фенилаланина в крови с помощью диеты поддерживались в диапазоне от 133 мкмоль/л до 375 мкмоль/л. На исходном уровне средние оценки по шкалам Бейли-III (102, CO = 9,1, n = 27), WPPSI-III (101, CO = 11, n = 34) и WISC-IV (113, CO = 9,8, n = 4) находились в пределах среднего диапазона для нормативной популяции.

Среди 62 пациентов, имевших как минимум две оценки FSIQ, нижний предел доверительного интервала 95 % среднего изменения за средний период 2 года составил -1,6 балла в пределах клинически ожидаемой изменчивости, составляющей ± 5 баллов. При длительном применении препарата Куван (средняя продолжительность применения 6,5 лет) у детей в возрасте до 7 лет на момент включения в исследование, не выявлено дополнительных побочных реакций.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Сапроптерин всасывается в желудочно-кишечном тракте после перорального приема растворенной таблетки, и его максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\text{макс}}$) достигается через 3–4 часа после приема натощак. Пища оказывает влияние на скорость и степень абсорбции сапроптерина. Высококалорийная пища с высоким содержанием жиров усиливает абсорбцию сапроптерина, по сравнению с приемом препарата натощак, что через 4–5 часов после приема приводит к повышению его максимальной концентрации ($C_{\text{мах}}$) в крови, в среднем, на 40–85 %. Абсолютная биодоступность или биодоступность препарата у человека после приема внутрь неизвестна.

Распределение

В ходе доклинических исследований было показано, что сапроптерин распределяется, в основном, в почках, надпочечниках и печени, что было установлено путем оценки концентрации общего биоптерина и его восстановленной формы. У крыс после внутривенного введения меченого радиоактивной меткой сапроптерина радиоактивные изотопы обнаруживались в эмбрионах. Была показана экскреция общего биоптерина в материнское молоко у крыс после внутривенного применения. После приема внутрь сапроптерина дигидрохлорида в дозе 10 мг/кг при исследованиях на крысах, не наблюдалось увеличения концентраций общего биоптерина ни у эмбриона, ни в материнском молоке.

Биотрансформация

Сапроптерина дигидрохлорид в основном метаболизируется в печени до дигидроптерина и биоптерина. Поскольку сапроптерина дигидрохлорид является синтетическим аналогом природного 6R-ВН4, следует ожидать, что он метаболизируется аналогичным путем, что и природный, включая восстановление 6R-ВН4.

Элиминация

После внутривенного введения крысам сапроптерина дигидрохлорид в основном выводится с мочой. После перорального приема препарат, в основном, выводится с фекалиями, небольшая часть выводится с мочой.

Популяционная фармакокинетика

Популяционный фармакокинетический анализ сапроптерина, включающий данные пациентов от рождения до 49 лет, показал, что масса тела является единственным показателем, существенно влияющим на клиренс или объем распределения.

Лекарственные взаимодействия

Исследования in vitro

In vitro сапроптерин не ингибировал CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4/5 и не индуцировал CYP1A2, 2B6 или 3A4/5.

Основываясь на исследованиях *in vitro*, сапроптерина дигидрохлорида в терапевтических дозах может ингибировать р-гликопротеин (P-gp) и белок резистентности к раку молочной железы (BCRP) в кишечнике. Для ингибирования BCRP требуется более высокая концентрация препарата Куван в кишечнике по сравнению с P-gp, поскольку эффективность ингибирования BCRP в кишечнике ($IC_{50} = 267$ мкмоль/л) ниже, чем P-gp ($IC_{50} = 158$ мкмоль/л).

Исследования in vivo

При назначении одной максимальной терапевтической дозы препарата Куван 20 мг/кг здоровым добровольцам не наблюдалось влияния на показатели фармакокинетики одной одновременно введенной дозы дигоксина (субстрата P-gp). Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* показывают, что назначение препарата Куван не должно повышать системную экспозицию препаратов, являющихся субстратами BCRP.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные, полученные в стандартных исследованиях фармакологической безопасности (влияние на ЦНС, дыхательную, сердечно-сосудистую и мочеполовую системы) и репродуктивной токсичности, свидетельствуют об отсутствии каких-либо специфических рисков для человека.

Не наблюдалось изменений в почках у мартышек после длительного лечения пероральными дозами до 320 мг/кг в сутки, что примерно в 2,6 раз превышает максимальную дозу, предусмотренную для человека, исходя из площади поверхности тела.

Было показано слабое мутагенное воздействие сапроптерина на клетки бактерий, а также увеличение частоты хромосомных aberrаций в клетках легких и яичников китайского хомячка. Однако, в ходе исследования *in vitro* на лимфоцитах человека, а также микроядерных тестов *in vivo* на мышах генотоксического воздействия сапроптерина не наблюдалось.

В ходе исследования канцерогенности препарата, при пероральном приеме у мышей в дозах до 250 мг/кг/сут (что в 12,5-50 раз превышает диапазон терапевтических доз у человека), онкогенной активности не наблюдалось.

Не было обнаружено никаких конкретных доказательств тератогенного влияния у крыс и кроликов при применении доз, которые примерно в 3–10 раз превышали максимальную рекомендованную дозу у человека, в пересчете на площадь поверхности тела.

У крыс было продемонстрировано выведение общего биоптерина с молоком после внутривенного введения. Не наблюдалось повышения концентрации общего биоптерина как у эмбрионов, так и в молоке у крыс, получавших перорально сапроптерина дигидрохлорид в дозе 10 мг/кг.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол (E421)
Кальция гидрофосфат безводный
Кросповидон
Аскорбиновая кислота
Натрия стеарилфумарат
Рибофлавин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.
Плотно закрывать флакон для защиты от влаги.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 30 таблеток растворимых во флаконах из полиэтилена высокой плотности.
Во флаконы помещают волокна из полиэфира и пластиковый контейнер с осушителем (силикагель). Флакон опечатан внутренней мембраной из ламинированной алюминиевой фольги и укупoren крышкой из полипропилена с функцией защиты от вскрытия детьми.
По одному флакону вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

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

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

Обращение

Следует предупреждать пациентов, что контейнер с влагопоглотителем, вложенный во флакон, не предназначен для употребления внутрь.

Инструкции по применению см. в разделе 4.2.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

БиоМарин Интернэшнл Лимитед

Шенбелли, Рингаскидди, Графство Корк, Ирландия

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Свикс Хэлскеа»,

105064, г. Москва, ул. Земляной вал, дом 9

Тел.: +7 (495) 229-06-61

Электронная почта: russia.info@swixxbiopharma.com

Республика Казахстан

ТОО «ВИВА Фарм»

Казахстан, 050030, г. Алматы, ул. Дегдар, 33

Телефон: +7 (727) 383 74 63, факс: +7 (727) 383 74 56

Электронная почта: pv@vivapharm.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(005519)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 20 мая 2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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