

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Сапроптерин ПСК, 100 мг, таблетки растворимые.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: сапроптерин.

Каждая таблетка растворимая содержит 100 мг сапроптерина дигидрохлорида.

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, поверхность таблетки гладкая.

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

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

Препарат Сапроптерин ПСК 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 Сапроптерин ПСК назначает и контролирует врач, имеющий опыт лечения ФКУ и нарушений обмена ВН4.

Активный мониторинг поступления фенилаланина и общего белка с пищей на фоне приема препарата Сапроптерин ПСК необходим для обеспечения адекватного контроля концентрации фенилаланина в крови и пищевого баланса.

Поскольку ГФА является хроническим состоянием как при ФКУ, так и при нарушении обмена ВН4, при положительном ответе на лечение препарат Сапроптерин ПСК назначается для длительного применения (см. раздел 5.1.).

Режим дозирования

ФКУ

Начальная доза препарата Сапроптерин ПСК 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 Сапроптерин ПСК 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 Сапроптерин ПСК 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 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 Сапроптерин ПСК, 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 Сапроптерин ПСК, следует проверить точность соблюдения пациентом терапевтического режима и диеты перед принятием решения о коррекции дозы сапроптерина. Прекращение терапии препаратом Сапроптерин ПСК 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 Сапроптерин ПСК 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 Сапроптерин ПСК оценивается по степени снижения концентрации фенилаланина в крови пациента. Концентрацию фенилаланина в крови следует определять до начала лечения препаратом Сапроптерин ПСК и через одну неделю после приема препарата Сапроптерин ПСК в рекомендуемой начальной дозе. При неудовлетворительном снижении концентрации фенилаланина в крови дозу препарата Сапроптерин ПСК 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 Сапроптерин ПСК, а начатое лечение препаратом Сапроптерин ПСК следует прекратить. При положительном ответе на лечение препаратом Сапроптерин ПСК, 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 Сапроптерин ПСК, 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 Сапроптерин ПСК 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 Сапроптерин ПСК 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 Сапроптерин ПСК следует принимать во время еды для улучшения всасывания.

Пациентам с ФКУ Сапроптерин ПСК 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 Сапроптерин ПСК.

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

Вес (кг)	Суточная доза (мг/сутки)	Количество растворяемых таблеток (только 100 мг)	Объем для растворения (мл)	Объем раствора для применения (мл)*
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

Вес (кг)	Суточная доза (мг/сутки)	Количество растворяемых таблеток (только 100 мг)	Объем для растворения (мл)	Объем раствора для применения (мл)*
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)	Суточная доза (мг/сутки)	Количество растворяемых таблеток (только 100 мг)	Объем для растворения (мл)	Объем раствора для применения (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

Вес (кг)	Суточная доза (мг/сутки)	Количество растворяемых таблеток (только 100 мг)	Объем для растворения (мл)	Объем раствора для применения (мл)*
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 к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- При обострении ишемической болезни сердца или нестабильной стенокардии.
- В первые недели после инсульта.

Особые указания

Потребление с пищей

Пациенты, получающие лечение препаратом Сапроптерин ПСК, 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

Сапроптерин ПСК 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 Сапроптерин ПСК 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 Сапроптерин ПСК 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.

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 Сапроптерин ПСК. ВН4 является кофактором синтазы оксида азота. Рекомендуется соблюдать осторожность при совместном применении препарата Сапроптерин ПСК 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 Сапроптерин ПСК 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 Сапроптерин ПСК 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 Сапроптерин ПСК 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 Сапроптерин ПСК 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

Препарат Сапроптерин ПСК 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 сапроптерина, 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 сапроптерина были выявлены следующие нежелательные реакции.

Побочные эффекты представлены в соответствии с поражением органов и систем органов в последовательности медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения распределялась в соответствии со следующими категориями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна – на основании имеющихся данных определить 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.

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 союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Факс: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: <http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

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

010000, район Байконур, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21-92-86

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт: <http://www.pharm.kg>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: <http://pharm.am>

4.9. Передозировка

Головная боль и головокружение отмечались после приема сапроптерина 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

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 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 препарата Сапроптерин ПСК 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 Сапроптерин ПСК у пациентов с недостаточностью ВН4 является восполнение дефицита ВН4, и, таким образом, восстановление активности фенилаланингидроксилазы.

Клиническая эффективность и безопасность

Программа клинических исследований Фазы III сапроптерина включала в себя 2 рандомизированных плацебо-контролируемых исследования у пациентов с ФКУ. Результаты этих исследований показали эффективность сапроптерина 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 сапроптерин, 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, контролируруемыми 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 сапроптерин, дигидрохлорида ($n = 33$) или плацебо ($n = 12$). После 3-недельного курса лечения сапроптерин, дигидрохлоридом в дозе 20 мг/кг/сутки концентрация фенилаланина в

крови значительно снизилась; среднее снижение $\pm\text{CO}$ 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 $\pm\text{CO}$ 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 $\pm\text{CO}$ 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 сапроптерина 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 сапроптерина 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 сапроптерина одномоментно увеличивалась до 20 мг/кг/сут.

Результаты данного исследования продемонстрировали, что ежедневный прием сапроптерина 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 сапроптерин 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 сапроптерином 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 сапроптерина в дозировке 20 мг/кг/сутки в сочетании с диетой с ограниченным содержанием фенилаланина у детей с ФКУ в возрасте до 7 лет при включении в исследование. В первой части исследования (4 недели) оценивалась реакция пациентов на лечение сапроптерином; во второй части исследования (до 7 лет последующего наблюдения) оценивалась нейрокогнитивная функция с учетом соответствующих возрастным показателям и осуществлялся мониторинг долгосрочной безопасности у пациентов, чувствительных к сапроптерину. 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 сапроптерина (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 ($C_{\max}$) достигается через 3–4 часа после приема натошак. Пища оказывает влияние на скорость и степень абсорбции сапроптерина. Высококалорийная пища с высоким содержанием жиров усиливает абсорбцию сапроптерина, по сравнению с приемом препарата натошак, что через 4–5 часов после приема приводит к повышению его $C_{\max}$ 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-BH₄, следует ожидать, что он метаболизируется аналогичным путем, что и природный, включая восстановление 6R-BH₄.

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 исследовании *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 сапроптерина 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 сапроптерина 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 сапроптерина не должно повышать системную экспозицию препаратов, являющихся субстратами BCRP.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Кросповидон

Натрия стеарилфумарат

Кальция гидрофосфат

Кремния диоксид коллоидный

Аскорбиновая кислота

Рибофлавин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки растворимые.

По 30 или 120 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности, закрытую пленкой из комбинированного материала картон/воск/Ал/ПЭ и крышкой из полиэтилена высокой плотности. Банка содержит 2 стика с силикагелем (2 г). На банку наклеивают этикетку.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

На картонную пачку может быть нанесена этикетка контроля 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

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: 8 (499) 400 16 99; 8 (496) 218 19 19

Электронная почта: office1@rusbiopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: 8 (800) 234 16 99

Электронная почта: pv@rusbiopharm.ru

Республика Беларусь

ООО «ФармАссистенс»

220131, г. Минск, ул. Гамарника 30, офис 404 (6 этаж)

Телефон: +375 29 640 42 86

Электронная почта: pv@pharmassistance.by

Республика Казахстан

ТОО АЛДИМЕД

050051, г. Алматы, микрорайон Самал 1, дом 1

Телефон: +7-727-263-27-34

Электронная почта: aldimed@mail.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «Медсервис.KG»

720051, г. Бишкек, ул. Курманжан Датка, д. 131–133

Телефон: +996 312 36-90-39

Электронная почта: medservice.kg@mail.ru

Республика Армения

ООО «Рудиум Традинг»

г. Ереван, ул. Кочарян, д. 18/52

Телефон: +3 749 566 36 68

Электронная почта: rudiumtrading@gmail.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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