

161

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**

12.10.2024 № 1740  
**Реєстраційне посвідчення**  
№ UA/20631/02/01

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**  
**САПРОПТЕРИН ДІФАРМА**  
**(Sapropterin Dipharma)**

**Склад:**

*діюча речовина:* сапроптерину дигідрохлорид;

1 таблетка розчинна містить сапроптерину дигідрохлориду 100 мг, що еквівалентно вмісту 77 мг сапроптерину;

*допоміжні речовини:* маніт (Е 421), кросповідон типу А, коповідон К 28, кислота аскорбінова (Е 300), натрію стеарилфумарат, рибофлавін (Е 101), кремнію діоксид колоїдний безводний (Е 551).

**Лікарська форма.** Таблетки розчинні.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки круглої форми від білого до майже білого кольору, з тисненням «11» з одного боку і лінією розлому з іншого боку.

**Фармакотерапевтична група.** Препарати, що впливають на систему травлення та метаболізм. Різні препарати, що впливають на систему травлення та метаболізм. Сапроптерин.

Код АТХ А16А Х07.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

***Механізм дії***

Гіперфенілаланінемія (ГФА) визначається як аномальне зростання рівнів фенілаланіну у крові, і зазвичай вона спричинена аутосомно-рецесивними мутаціями генів, що кодують фермент фенілаланін-гідроксилазу (у випадку фенілкетонурії (ФКУ)) або ферменти, залучені до біосинтезу або регенерації 6R-тетрагідробіоптерину (6R-BH4) (у випадку дефіциту тетрагідробіоптерину (BH4)). Дефіцит BH4 представлений групою патологій, які виникають унаслідок мутацій або делецій генів, що кодують один із п'яти ферментів, залучених до біосинтезу або рециркуляції BH4. В обох випадках фенілаланін не може ефективно перетворюватися в амінокислоту тирозин, що призводить до зростання рівнів фенілаланіну у крові.

Сапроптерин є синтетичним аналогом природного 6R-BH4, який, у свою чергу, є кофактором гідроксилаз фенілаланіну, тирозину та триптофану.

Сапроптерин призначають пацієнтам із BH4-залежною ФКУ, з метою посилення активності фенілаланін-гідроксилази. Таким чином препарат збільшує або відновлює окисний метаболізм фенілаланіну до рівня, достатнього для зменшення або підтримання рівнів фенілаланіну в крові, запобігає або зменшує його подальшу кумуляцію та збільшує переносимість фенілаланіну, що потрапляє до організму з харчуванням.

Метою призначення сапроптерину пацієнтам з дефіцитом BH4 є заміщення недостатніх рівнів BH4 і таким чином відновлення активності фенілаланін-гідроксилази.

Клінічна ефективність



Фаза III програми клінічної розробки сапроптерину включала 2 рандомізованих плацебо-контрольованих дослідження за участю пацієнтів з ФКУ. Результати цих досліджень продемонстрували ефективність сапроптерину щодо зниження рівня фенілаланіну в крові та підвищення переносимості фенілаланіну, що потрапляє до організму з харчуванням.

У 88 пацієнтів із погано контрольованою ФКУ, які мали підвищений рівень фенілаланіну в крові під час скринінгу, застосування сапроптерину дигідрохлориду у дозі 10 мг/кг/добу значно знизило рівень фенілаланіну в крові порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо. У групі пацієнтів які приймали сапроптерин і в групі плацебо початкові рівні фенілаланіну в крові були подібними, із середнім  $\pm$  стандартним відхиленням (СВ) вихідного рівня фенілаланіну в крові  $843 \pm 300$  мкмоль/л і  $888 \pm 323$  мкмоль/л відповідно. Наприкінці 6-тижневого періоду дослідження показник  $\pm$  СВ зниження рівня фенілаланіну в крові становив  $236 \pm 257$  мкмоль/л для групи, яка отримувала сапроптерин ( $n=41$ ), порівняно зі збільшенням на  $2,9 \pm 240$  мкмоль/л для групи плацебо ( $n=47$ ) ( $p<0,001$ ). Пацієнти із початковим рівнем фенілаланіну в крові  $\geq 600$  мкмоль/л наприкінці 6-тижневого періоду дослідження мали показник  $< 600$  мкмоль/л у 41,9% (13/31) тих, хто отримував сапроптерин, і 13,2% (5/38) тих, хто отримував плацебо.

В окремому 10-тижневому, плацебо-контрольованому дослідженні, 45 пацієнтів із діагностованою ФКУ з контрольованим рівнем фенілаланіну в крові, на стабільній дієті з обмеженням фенілаланіну (фенілаланін у крові  $\leq 480$  мкмоль/л на момент зарахування), були рандомізовані 3:1 для прийому сапроптерину дигідрохлориду у дозі 20 мг/кг/добу ( $n=33$ ) або прийому плацебо ( $n=12$ ). Після 3-тижневого застосування сапроптерину дигідрохлориду у дозі 20 мг/кг/добу, рівень фенілаланіну у крові значно знизився. Середнє значення  $\pm$  СВ зниження рівня фенілаланіну в крові в цій групі становило  $149 \pm 134$  мкмоль/л ( $p<0,001$ ) від вихідного рівня. Через 3 тижні суб'єкти в обох групах (сапроптерин і плацебо) продовжували дотримуватися дієти з обмеженням фенілаланіну, а споживання фенілаланіну з їжею було збільшено або зменшено за допомогою стандартизованих добавок фенілаланіну з метою підтримки рівня фенілаланіну в крові  $< 360$  мкмоль/л. Була значна різниця в переносимості фенілаланіну, який потрапляв із їжею, в групі застосування сапроптерину порівняно з групою плацебо. Середнє значення  $\pm$  СВ підвищення толерантності до фенілаланіну в їжі становило  $17,5 \pm 13,3$  мг/кг/добу для групи, яка отримувала сапроптерину дигідрохлорид у дозі 20 мг/кг/добу, порівняно з  $3,3 \pm 5,3$  мг/кг/добу для групи плацебо ( $p=0,006$ ). Для групи застосування сапроптерину середнє значення  $\pm$  СВ загальної толерантності до фенілаланіну в їжі становило  $38,4 \pm 21,6$  мг/кг/добу під час застосування терапії сапроптерином дигідрохлоридом у дозі 20 мг/кг/добу порівняно з  $15,7 \pm 7,2$  мг/кг/добу до лікування.

#### Пацієнти дитячого віку

Безпеку, ефективність та фармакокінетику сапроптерину у педіатричних пацієнтів віком до 7 років вивчали у двох відкритих дослідженнях.

Перше дослідження було багатоцентровим, відкритим, рандомізований, контрольованим дослідженням за участю дітей віком до 4 років із підтвердженим діагнозом ФКУ.

Протягом 26-тижневого періоду дослідження 56 дітей з ФКУ віком до 4 років були розподілені в співвідношенні 1:1 у рандомізований спосіб для прийому або сапроптерину у дозі 10 мг/кг/добу на тлі дієти з обмеженням фенілаланіну, або лише дієти з обмеженням фенілаланіну.

Згідно з метою дослідження, в усіх пацієнтів мали підтримуватися рівні фенілаланіну у крові в межах діапазону від  $\geq 120$  мкмоль/л до  $< 360$  мкмоль/л при контрольованому дотриманні дієти протягом 26-тижневого періоду дослідження. Якщо через приблизно 4 тижні переносимість фенілаланіну у пацієнтів не збільшилась на  $> 20$  % порівняно з базовими значеннями, дозу сапроптерину разово збільшували до 20 мг/кг/добу.

Результати цього дослідження показали, що для підтримання рівнів фенілаланіну у крові у межах цільового діапазону (від  $\geq 120$  до  $< 360$  мкмоль/л) щоденний прийом сапроптерину

у дозі 10 або 20 мг/кг/добу на тлі дієти з обмеженням фенілаланіну призводив до статистично значущого покращення переносимості харчового фенілаланіну при порівнянні лише з обмеженням харчового споживання фенілаланіну. Відкоригована середня харчова переносимість фенілаланіну у групі, яка приймала сапроптерин на тлі дієти з обмеженням фенілаланіну, становила 80,6 мг/кг/добу, що було статистично значуще вище ( $p < 0,001$ ), ніж відкоригована середня харчова переносимість фенілаланіну при проведенні лише дієтичної терапії з обмеженням фенілаланіну (50,1 мг/кг/добу). У подовжений період клінічного дослідження в пацієнтів, які отримували терапію сапроптерином на тлі дієти з обмеженням фенілаланіну, спостерігали стабільну харчову переносимість фенілаланіну з тривалим терапевтичним ефектом понад 3,5 року.

Друге дослідження було багатоцентровим, неконтрольованим, відкритим дослідженням, метою якого було вивчення безпеки та впливу на збереження нейрокогнітивної функції сапроптерину в дозі 20 мг/кг/добу на тлі дієти з обмеженням фенілаланіну в дітей, яким не виповнилося 7 років на момент включення в дослідження, з діагнозом ФКУ. У частині 1 дослідження (4 тижні) оцінювали відповідь пацієнтів на сапроптерин; у частині 2 дослідження (до 7 років подальшого спостереження) оцінювали нейрокогнітивну функцію з відповідними для віку заходами, а також відстежували довготривалу безпеку у пацієнтів із відповіддю на терапію сапроптерином. Пацієнти з уже наявним порушенням нейрокогнітивної функції ( $IQ < 80$ ) не були включені в дослідження. 93 пацієнти були залучені до частини 1 і 65 пацієнтів — до частини 2 дослідження, з яких 49 пацієнтів (75 %) завершили дослідження, при цьому 27 пацієнтів (42 %) показали комбінований повний коефіцієнт інтелекту (FSIQ) на 7-му році.

Середні показники контролю режиму харчування підтримувалися на рівні між 133 мкмоль/л і 375 мкмоль/л фенілаланіну в крові для всіх вікових груп у всіх часових точках. На вихідному етапі дослідження оцінки за шкалою Bayley-III (102, СВ = 9,1,  $n = 27$ ), шкалою WPPSI-III (101, СВ = 11,  $n = 34$ ) та шкалою WISC-IV (113, СВ = 9,8,  $n = 4$ ) були в межах середнього діапазону для нормативної популяції.

У 62 пацієнтів, які пройшли мінімум два оцінювання FSIQ, нижня межа 95 % довірчого інтервалу зміни середнього значення за середній 2-річний період становила -1,6 бала, що перебувало в межах клінічно очікуваної варіації  $\pm 5$  балів. Жодних додаткових небажаних реакцій, при довготривалому застосуванні сапроптерину у дітей до 7 років, не було виявлено.

Були проведені обмежені дослідження за участю пацієнтів віком до 4 років із дефіцитом ВН4 з використанням іншої форми тієї самої діючої речовини (сапроптерину) або незареєстрованого препарату ВН4.

#### *Фармакокінетика.*

##### Всмоктування

Сапроптерин абсорбується після перорального прийому розчиненої таблетки, і його максимальні концентрації у крові ( $C_{max}$ ) досягаються через 3–4 години після прийому натще. Їжа впливає на швидкість та ступінь всмоктування сапроптерину. Абсорбція сапроптерину вища після прийому жирної висококалорійної їжі порівняно із прийомом натще, що призводить до збільшення його максимальної концентрації у крові через 4–5 годин після прийому в середньому на 40–85 %.

Немає даних щодо абсолютної біодоступності або біодоступності для людини після перорального прийому.

##### Розподіл

За даними доклінічних досліджень, сапроптерин, у першу чергу, розподілявся в нирках, надниркових залозах і печінці, що оцінювалося за рівнями загальної та зниженої концентрації біоптерину. У щурів після внутрішньовенного введення міченого радіоактивним ізотопом сапроптерину було виявлено, що радіоактивність поширюється в ембріон. Виділення загального біоптерину в грудне молоко спостерігалося у щурів при внутрішньовенному введенні. У щурів після перорального введення 10 мг/кг сапроптерину

дигідрохлориду не спостерігалось підвищення загальної концентрації біоптерину ні в ембріонах, ні в молоці.

#### Біотрансформація

Сапроптерину дигідрохлорид метаболізується, у першу чергу, печінкою з утворенням дигідробіоптерину та біоптерину. Оскільки сапроптерину дигідрохлорид є синтетичним аналогом природного 6R-BH<sub>4</sub>, доцільно припустити, що його метаболізм відбувається подібним чином, включаючи регенерацію 6R-BH<sub>4</sub>.

#### Виведення

Після внутрішньовенного введення щурам сапроптерину дигідрохлорид в основному виводиться із сечею. Після перорального прийому він в основному виводиться з фекаліями, тоді як невелика частина виводиться з сечею.

#### Фармакокінетика популяції

Фармакокінетичний аналіз популяції застосування сапроптерину, яка включала пацієнтів віком від народження до 49 років, показав, що маса тіла – це єдина коваріата, яка значно впливає на кліренс або об'єм розподілу.

#### Взаємодія з іншими лікарськими засобами

##### Дослідження *in vitro*

Дослідження *in vitro* показали, що сапроптерин не інгібував CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 або CYP3A4/5 і не індукував CYP1A2, 2B6 або 3A4/5.

Дослідження *in vitro* продемонстрували існування потенційної можливості того, що застосування сапроптерину дигідрохлориду в терапевтичних дозах інгібує р-глікопротеїн (P-gp) та білок резистентності раку молочної залози (BCRP) у кишечнику. Для інгібування BCRP необхідна більш висока концентрація сапроптерину в кишечнику, ніж для інгібування P-gp, оскільки інгібуюча дія в кишечнику для BCRP (IC<sub>50</sub> = 267 мкМ) нижча, ніж для P-gp (IC<sub>50</sub> = 158 мкМ).

##### Дослідження *in vivo*

У здорових суб'єктів (учасників дослідження) одноразове застосування сапроптерину в максимальній терапевтичній дозі 20 мг/кг не впливало на фармакокінетику одноразової дози дигоксину (субстрату P-gp), що вводився одночасно. З огляду на результати дослідження *in vitro* та *in vivo*, малоймовірно, що супутній прийом сапроптерину призведе до посилення системного впливу препаратів, які є субстратами BCRP.

#### Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дані, отримані в результаті стандартних досліджень фармакологічної безпеки (вплив на ЦНС, дихальну, серцево-судинну та сечостатеву системи) та токсичної дії на репродуктивну систему, свідчать про відсутність будь-якої специфічної небезпеки для людини.

Після довготривалого перорального застосування щурам сапроптерину дигідрохлориду у дозах, які дорівнюють або дещо перевищують максимальну рекомендовану дозу для людини, спостерігалось підвищення частоти мікроскопічних морфологічних змін ниркової тканини (базофілія клітин ниркових каналців).

Сапроптерин виявив слабку мутагенність у бактеріальних клітинах, а в клітинах легень та яєчників китайського хом'яка було виявлено збільшення частоти хромосомних аберацій. Проте в ході дослідження на лімфоцитах людини *in vitro*, а також мікроядерних тестів на мишах *in vivo* генотоксичного впливу сапроптерину не спостерігалось. У ході дослідження канцерогенності у мишей при пероральному застосуванні в дозах до 250 мг/кг/добу (що в 12,5–50 разів перевищує діапазон терапевтичних доз у людини) онкогенна активність не спостерігалася.

В обох дослідженнях фармакологічної безпеки та токсичності при введенні повторних доз спостерігалось блювання. Вважається, що блювання не пов'язане з рівнем рН розчину, що містить сапроптерин.

Чітких доказів тератогенної дії у щурів і кролів при застосуванні доз, які приблизно в 3–10 разів перевищували максимальну рекомендовану дозу для людини, у перерахунку на площу поверхні тіла, виявлено не було.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Сапроптерин Діфарма показаний для лікування гіперфенілаланінемії у дорослих та дітей усіх вікових категорій, які страждають на фенілкетонурію та виявилися чутливими до такого лікування.

Сапроптерин Діфарма також показаний для лікування гіперфенілаланінемії у дорослих та дітей усіх вікових категорій з дефіцитом тетрагідробіоптерину (BH4), які виявилися чутливими до такого лікування.

#### ***Протипоказання.***

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Хоча одночасного застосування з інгібіторами дигідрофолат-редуктази (наприклад, метотрексат, триметоприм) не вивчали, такі лікарські засоби можуть впливати на метаболізм BH4. Тому під час прийому сапроптерину такі лікарські засоби слід застосовувати з обережністю.

Оскільки BH4 є кофактором NO-синтази, слід з обережністю застосовувати сапроптерин одночасно з усіма препаратами (у т. ч. з препаратами для місцевого застосування), які спричиняють розширення судин за рахунок впливу на метаболізм або дію оксиду азоту (NO), включаючи класичні донори NO (наприклад тринітрогліцерин, ізосорбід динітрат, натрію нітропрусид, молсидомін), інгібітори фосфодіестерази типу 5 (PDE-5) та міноксидил.

З обережністю слід призначати сапроптерин пацієнтам, які одночасно приймають препарати леводопи. У пацієнтів з дефіцитом BH4 при одночасному застосуванні леводопи спостерігалися випадки виникнення або загострення судом, зростання збудженості та подразнюваності (див. розділ «Особливості застосування»).

### ***Особливості застосування.***

#### **Дотримання дієти**

Під час лікування сапроптерином пацієнти повинні дотримуватись дієти з обмеженням споживання фенілаланіну та проходити регулярні клінічні обстеження (такі як моніторинг рівнів фенілаланіну та тирозину у крові, контроль харчування та психомоторного розвитку).

#### **Низькі рівні фенілаланіну та тирозину у крові**

Стійкі або рецидивуючі дисфункції метаболічного ланцюга фенілаланін-тирозин-дигідрокси-L-фенілаланін (DOPA) можуть призводити до дефіциту білка та недостатнього синтезу нейромедіаторів в організмі. Тривала наявність низьких рівнів фенілаланіну та тирозину у крові немовлят призводила до порушення їхнього неврологічного розвитку. Для забезпечення адекватного контролю рівнів фенілаланіну і тирозину у крові та харчового балансу, під час терапії сапроптерином слід проводити активний контроль харчового споживання фенілаланіну та загального споживання білків.

#### **Розлади здоров'я**

При нездужанні пацієнту слід проконсультуватися з лікарем, оскільки у таких випадках рівні фенілаланіну у крові можуть зростати.

#### **Судомні стани**

Сапроптерин слід з обережністю призначати пацієнтам, які одночасно приймають препарати леводопи. При одночасному застосуванні леводопи та сапроптерину у пацієнтів

з дефіцитом ВН4 спостерігалися випадки судом, загострення судом, зростання збудженості та подразнюваності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.»).

#### Відміна лікування

При відміні лікування може спостерігатись ефект відміни, який визначається як збільшення рівнів фенілаланіну у крові понад ті рівні, що спостерігалися до початку лікування.

#### Вміст натрію

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію у таблетці, тобто практично вільний від натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

Існують обмежені дані щодо застосування сапроптерину дигідрохлориду у період вагітності. У дослідженнях, проведених на тваринах, не було виявлено прямого або опосередкованого шкідливого впливу препарату на вагітність, розвиток ембріону/плоду, пологи та післяпологовий розвиток.

Дані щодо ризику для вагітних жінок, пов'язаного із захворюванням, і ризику для ембріона/плода, були отримані з міжлабораторного дослідження передачі фенілкетонурії по материнській лінії, включають інформацію про деяку кількість випадків вагітності та живих народжень (від 300 до 1000) у жінок з ФКУ. Наявні дані демонструють, що неконтрольовані рівні фенілаланіну понад 600 мкмоль/л призводять до дуже високої частоти неврологічних і серцевих аномалій, диморфізму обличчя та аномалій росту.

Слід ретельно контролювати рівні фенілаланіну у крові перед настанням та впродовж вагітності, щоб уникнути завдання шкоди матері та плоду. Обмеження харчового споживання фенілаланіну під наглядом лікаря перед настанням та впродовж вагітності є першочерговим терапевтичним заходом для таких пацієнтів.

Доцільність застосування сапроптерину слід розглядати лише в тих випадках, коли ретельний контроль харчування не дає змоги адекватно зменшити рівні фенілаланіну у крові. Призначати препарат вагітним жінкам слід з обережністю.

#### Годування груддю

Невідомо, чи проникає сапроптерин або його метаболіти у грудне молоко людини. Сапроптерин Діфарма не слід застосовувати у період годування груддю.

#### Фертильність

У ході доклінічних досліджень на тваринах впливу сапроптерину на фертильність самців або самок не спостерігалось.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Сапроптерин Діфарма не впливає або майже не впливає на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Терапію лікарським засобом Сапроптерин Діфарма слід розпочинати і проводити під наглядом лікаря, який має досвід лікування фенілкетонурії (ФКУ) та дефіциту тетрагідробіоптерину (ВН4).

Під час застосування сапроптерину слід проводити активний контроль споживання фенілаланіну з продуктами харчування та загального споживання білків, що дасть змогу забезпечити збалансоване харчування та адекватний контроль рівнів фенілаланіну у крові. Оскільки гіперфенілаланінемія (ГФА), спричинена ФКУ або дефіцитом ВН4, є хронічним станом, лікарський засіб Сапроптерин Діфарма призначений для тривалого застосування при встановленні відповіді на лікування (див. розділ «Фармакодинаміка»).

### Терапія ФКУ

Дорослим та дітям з ФКУ слід призначати сапроптерину дигідрохлорид у початковій дозі 10 мг/кг маси тіла, яку приймають 1 раз на добу. Надалі лікар регулює дозу препарату у межах від 5 до 20 мг/кг/добу таким чином, щоб досягти та підтримувати адекватні рівні фенілаланіну у крові.

### Терапія дефіциту ВН4

Дорослим і дітям із дефіцитом ВН4 Сапроптерин Діфарма призначають у початковій загальній добовій дозі від 2 до 5 мг/кг маси тіла. Допустиме збільшення дози до 20 мг/кг на добу.

### Дозування

Таблетки Сапроптерин Діфарма випускаються у дозуванні 100 мг. Тому рекомендовану добову дозу, розраховану відповідно до маси тіла пацієнта, слід округлити до найближчого значення, кратного 100. Наприклад, розраховану дозу від 401 до 450 мг слід округляти до 400 мг, що відповідає 4 таблеткам. Розраховану дозу від 451 мг до 499 мг слід округляти до 500 мг, що відповідає 5 таблеткам.

### Регулювання дози препарату

Застосування сапроптерину може призвести до зменшення рівня фенілаланіну у крові нижче бажаного терапевтичного рівня. Для досягнення та підтримання бажаних терапевтичних рівнів фенілаланіну у крові слід регулювати дозу сапроптерину або провести зміни у споживанні фенілаланіну з продуктами харчування.

Рівні фенілаланіну та тирозину в крові (особливо у дітей) слід контролювати через один-два тижні після кожного коригування дози. Після цього також необхідний частий контроль цих показників під наглядом лікаря.

Якщо призначена терапія сапроптерином не дає змоги адекватно контролювати рівні фенілаланіну у крові, перш ніж розглядати можливість коригування дози, слід перевірити дотримання пацієнтом дієти та призначеного режиму лікування.

Терапію лікарським засобом Сапроптерин Діфарма можна відмінити лише під наглядом лікаря. У разі відміни лікування слід частіше проводити контроль стану пацієнта, оскільки рівні фенілаланіну у крові можуть зростати. Для підтримання рівнів фенілаланіну у крові у межах бажаного терапевтичного діапазону також можуть бути необхідними зміни у харчуванні.

### Встановлення відповіді на лікування

Для запобігання розвитку необоротних неврологічних розладів у дітей та когнітивних або психічних розладів у дорослих, зумовлених стійким зростанням рівня фенілаланіну у крові, терапію сапроптерином слід розпочинати якомога раніше.

Відповідь на лікарський засіб визначається за зменшенням рівня фенілаланіну в крові. Слід перевірити рівні фенілаланіну в крові до початку та після 1 тижня застосування сапроптерину в рекомендованій початковій дозі. Якщо спостерігається незадовільне зменшення рівнів фенілаланіну у крові, дозу можна збільшувати щотижня, максимально до 20 мг/кг/добу, продовжуючи щотижневий контроль рівнів фенілаланіну у крові упродовж 1 місяця. Протягом цього періоду харчове споживання фенілаланіну слід підтримувати на постійному рівні.

Задовільна відповідь на лікування визначається як  $\geq 30\%$  зменшення рівнів фенілаланіну у крові або досягнення терапевтичного рівня фенілаланіну у крові, який визначається лікарем для кожного пацієнта індивідуально. Пацієнти, у яких протягом місячного періоду тестування така відповідь не була досягнута, вважаються такими, що не відповідають на лікування, тому їм надалі не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Одразу після встановлення відповіді на призначене лікування, дозу можна корегувати в діапазоні від 5 до 20 мг/кг/добу, залежно від відповіді на терапію.

Рівні фенілаланіну та тирозину в крові (особливо у дітей) слід контролювати через один або два тижні після кожного коригування дози. Після цього також необхідний частий контроль цих показників під наглядом лікаря. При застосуванні сапроптерину пацієнтам





слід продовжувати дотримуватися дієти з обмеженням фенілаланіну і проходити регулярні клінічні обстеження (такі як контроль рівнів фенілаланіну та тирозину у крові, контроль харчування та психомоторного розвитку).

#### Спосіб застосування

Лікарський засіб Сапроптерин Діфарма слід приймати разом з їжею для підвищення абсорбції.

Пацієнтам із ФКУ слід приймати одну дозу лікарського засобу Сапроптерин Діфарма кожного дня, в один і той самий час, бажано вранці.

Пацієнтам із дефіцитом ВН4 слід поділити загальну добову дозу на 2 або 3 прийоми протягом дня.

Призначену кількість таблеток слід помістити у склянку або чашку з водою та перемішувати до повного розчинення, що може зайняти декілька хвилин. Для скорішого розчинення таблеток їх можна подрібнити. Утворений розчин може містити невеликі видимі частинки, які не впливають на ефективність лікарського засобу. Розчин слід випити не пізніше ніж через 15–20 хвилин після приготування.

#### Пацієнти з масою тіла більше 20 кг

Призначену кількість таблеток помістити у склянку або чашку, що містить 120–240 мл води, і перемішати до повного розчинення.

#### Діти з масою тіла менше 20 кг

Для дозування лікарського засобу Сапроптерин Діфарма дітям з масою тіла до 20 кг потрібні пристрої, які не включені до упаковки препарату (такі як медична чашка з градуюванням на 20, 40, 60, 80 мл; оральні дозуючі шприци на 10 мл та 20 мл з градуюванням по 1 мл).

Залежно від призначеної дози у мг/кг/добу відповідну кількість таблеток розчинити у визначеному об'ємі води, наведеному у таблицях 1–4, на підставі яких розраховувати об'єм розчину для прийому згідно з призначеною добовою дозою. Призначену кількість таблеток для дозування 2, 5, 10 та 20 мг/кг/добу помістити у медичну чашку (яка має відповідні градуювання на 20, 40, 60 та 80 мл), що містить кількість води, зазначену у таблицях 1–4, та перемішати до повного розчинення.

Якщо згідно з призначеною добовою дозою потрібно прийняти частину цього розчину, то слід використовувати оральний дозуючий шприц для відбору з чашки необхідної кількості розчину, призначеного для прийому. Розчин потім може бути перенесений до іншої чашки для прийому. Для немовлят можна застосовувати оральний дозуючий шприц. Для введення об'ємів  $\leq 10$  мл слід використовувати оральний дозуючий шприц на 10 мл, а для введення об'ємів більше 10 мл – оральний дозуючий шприц на 20 мл.

Таблиця 1

Дозування для дітей з масою тіла до 20 кг при застосуванні дози 2 мг/кг на добу

| Маса тіла (кг) | Загальна доза (мг/добу) | Кількість таблеток для розчинення | Об'єм для розчинення (мл) | Об'єм розчину для введення (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 |

\* Відображає об'єм загальної добової дози.

Утилізуйте розчин, якщо він не був використаний протягом 20 хвилин після приготування.

Таблиця 2

Дозування для дітей з масою тіла до 20 кг при застосуванні дози 5 мг/кг на добу

| Маса тіла (кг) | Загальна доза (мг/добу) | Кількість таблеток для розчинення | Об'єм для розчинення (мл) | Об'єм розчину для введення (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                               |

\* Відображає об'єм загальної добової дози.

Утилізуйте розчин, якщо він не був використаний протягом 20 хвилин після приготування.

Таблиця 3

Дозування для дітей з масою тіла до 20 кг при застосуванні дози 10 мг/кг на добу

| Маса тіла (кг) | Загальна доза (мг/добу) | Кількість таблеток для розчинення | Об'єм для розчинення (мл) | Об'єм розчину для введення (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 |

\* Відображає об'єм загальної добової дози.

Утилізуйте розчин, якщо він не був використаний протягом 20 хвилин після приготування.

Таблиця 4

Дозування для дітей з масою тіла до 20 кг при застосуванні дози 20 мг/кг на добу

| Маса тіла (кг) | Загальна доза (мг/добу) | Кількість таблеток для розчинення | Об'єм для розчинення (мл) | Об'єм розчину для введення (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                               |

\* Відображає об'єм загальної добової дози.

Утилізуйте розчин, якщо він не був використаний протягом 20 хвилин після приготування.

Для очищення орального дозуючого шприца витягнути поршень з корпусу. Промити обидві частини орального дозуючого шприца та медичну чашку теплою водою та висушити на повітрі. Після висушування орального дозуючого шприца вкласти поршень назад до корпусу. Зберігати оральний дозуючий шприц та медичну чашку для наступного використання.

#### Окремі групи пацієнтів

##### Пацієнти літнього віку

Безпека та ефективність застосування сапроптерину дигідрохлориду пацієнтам віком від 65 років не були встановлені. Пацієнтам літнього віку сапроптерин слід призначати з обережністю.

##### Пацієнти з ураженням ниркової або печінкової функції

Безпека та ефективність застосування сапроптерину дигідрохлориду пацієнтам з ураженням ниркової або печінкової функції не були встановлені. Таким пацієнтам слід призначати сапроптерин з обережністю.

## Діти.

Препарат призначений для застосування дітям усіх вікових категорій. Для лікування дорослих та дітей застосовувати однакове дозування.

## Передозування.

При застосуванні сапроптерину дигідрохлориду у дозах, вищих за максимальну рекомендовану дозу 20 мг/кг/добу, спостерігалися випадки головного болю та запаморочення. При передозуванні препарату слід проводити симптоматичне лікування. У дослідженні з однією надтерапевтичною дозою 100 мг/кг (у 5 разів перевищує максимальну рекомендовану дозу) спостерігалася скорочення інтервалу QT (-8,32 мс); ці дані потрібно враховувати під час лікування пацієнтів з наявним скороченим інтервалом QT (наприклад, пацієнти зі спадковим синдромом короткого інтервалу QT).

## Побічні реакції.

### Загальний профіль безпеки

За даними клінічних досліджень застосування сапроптерину, побічні реакції спостерігалися приблизно у 35 % з 579 пацієнтів віком від 4 років, які отримували терапію сапроптерину дигідрохлоридом (у дозі від 5 до 20 мг/кг/добу). Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як головний біль та ринорея.

У подальших клінічних дослідженнях побічні реакції спостерігалися приблизно у 30 % з 27 дітей віком до 4 років, які приймали сапроптерину дигідрохлорид (у дозі від 10 до 20 мг/кг/добу). Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як зменшення рівня амінокислот (гіпофенілаланіємія), блювання та риніт.

### Перелік побічних реакцій

В ході клінічних досліджень та під час постреєстраційного досвіду застосування сапроптерину були ідентифіковані нижчезазначені побічні реакції, частота яких визначається таким чином: дуже поширені ( $\geq 1/10$ ), поширені (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), непоширені (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), поодинокі (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), рідкісні ( $< 1/10000$ ), частота невідома (не може бути встановлена на підставі наявних даних).

У кожній групі частота проявів побічних реакцій представлені в порядку зменшення серйозності.

### З боку імунної системи

Частота невідома: реакції гіперчутливості (включаючи серйозні алергічні реакції) та висипання.

### З боку метаболізму та харчування

Поширені: гіпофенілаланіємія.

### З боку нервової системи

Дуже поширені: головний біль.

### Дихальні, торакальні та медіастинальні розлади

Дуже поширені: ринорея.

Поширені: фаринголарингеальний біль, закладеність носа, кашель.

### З боку шлунково-кишкового тракту

Поширені: діарея, блювання, абдомінальний біль, диспепсія, нудота.

Частота невідома: гастрит, езофагіт.

## Діти

Частота, тип та тяжкість побічних реакцій у дітей були подібними до тих, що спостерігаються у дорослих.

### Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки

172

підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Не потребує спеціальних температурних умов зберігання.  
Зберігати у щільно закритому флаконі для захисту від вологи.  
Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 30 або по 120 таблеток розчинних у поліетиленовому (HDPE) флаконі, закритому кришкою, що закручується із захистом від доступу дітей. Кожен флакон містить невеликий пластиковий контейнер з осушувачем (силікагель).  
По 1 флакону у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Депо-Пак С.р.л. / Depo-Pack S.r.l.

Альтернативний виробник:

Фармадокс Хелскеа Лімітед / Pharmadox Healthcare Limited

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Віа Джованні Моранді 28, 21047, Саронно (VA), Італія / Via Giovanni Morandi 28, 21047, Saronno (VA), Italy.

Альтернативний виробник:

KW20A, Кордін Індастріал Парк, Паола, PLA 3000, Мальта / KW20A Kordin Industrial Park, Paola, PLA 3000, Malta.

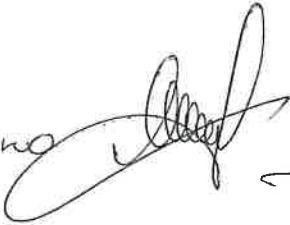
**Заявник.**

Альмеда Фармасьютікалс АГ.

**Місцезнаходження заявника.**

Даммштрассе, 19, СН-6300, Цуг, Швейцарія.

**Дата останнього перегляду.** 12.10.2024

Текст узгоджено  09.09.2024  
Терновий О.С.