

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sephience 250 mg perorální prášek v sáčku
Sephience 1 000 mg perorální prášek v sáčku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Sephience 250 mg perorální prášek v sáčku

Jeden sáček obsahuje 250 mg sepiapterinu.

Sephience 1 000 mg perorální prášek v sáčku

Jeden sáček obsahuje 1 000 mg sepiapterinu.

Pomocná látka se známým účinkem

Sephience 250 mg perorální prášek v sáčku
Jeden sáček obsahuje 400 mg isomaltu.

Sephience 1 000 mg perorální prášek v sáčku
Jeden sáček obsahuje 1 600 mg isomaltu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální prášek.

Žlutý až oranžový prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Sephience je indikován k léčbě hyperfenylalaninemie (HPA) u dospělých a pediatrických pacientů s fenylketonurií (PKU).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Sephience musí být zahájena a kontrolována lékařem se zkušenostmi s léčbou PKU.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Sephience (mg/kg/den) podávaná perorálně jednou denně je stanovena dle věku a tělesné hmotnosti (viz tabulka 1). Maximální doporučená dávka je 60 mg/kg/den.

Doporučená dávka přípravku Sephience u pacientů ve věku ≥ 2 let je 60 mg/kg/den. Dávku však lze upravit na nižší dávku, pokud to ošetřující lékař považuje za nezbytné nebo vhodné.

Tabulka 1: Doporučená dávka je stanovena dle věku a tělesné hmotnosti pacienta

Věk	Doporučená dávka (mg/kg) přípravku Sephience za den
0 až < 6 měsíců	7,5 mg/kg/den
6 až < 12 měsíců	15 mg/kg/den
12 měsíců až < 2 roky	30 mg/kg/den
≥ 2 roky	60 mg/kg/den

Tabulky 2 až 5 níže uvádějí informace o dávkování podle věkových skupin pro pacienty s tělesnou hmotností 16 kg nebo méně v různých dávkách (7,5, 15, 30 a 60 mg/kg/den).

Tabulka 2: Doporučená dávka přípravku Sephience perorálního prášku v sáčku podle tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů ve věku do 6 měsíců

Dávka	7,5 mg/kg/den		
Věk	0 až < 6 měsíců		
Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka (mg)	Počet sáčků (250 mg)	Podávané množství (ml) (25 mg/ml)
2	15	1	0,6
3	22,5	1	0,9
4	30	1	1,2
5	37,5	1	1,5
6	45	1	1,8
7	52,5	1	2,1
8	60	1	2,4
9	67,5	1	2,7
10	75	1	3
11	82,5	1	3,3
12	90	1	3,6
13	97,5	1	3,9
14	105	1	4,2
15	112,5	1	4,5
16	120	1	4,8

Tabulka 3: Doporučená dávka přípravku Sephience perorálního prášku v sáčku podle tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců do méně než 12 měsíců

Dávka	15 mg/kg/den		
Věk	6 měsíců až < 12 měsíců		
Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka (mg)	Počet sáčků (250 mg)	Podávané množství (ml) (25 mg/ml)
2	30	1	1,2
3	45	1	1,8
4	60	1	2,4
5	75	1	3
6	90	1	3,6
7	105	1	4,2
8	120	1	4,8
9	135	1	5,4
10	150	1	6
11	165	1	6,6
12	180	1	7,2
13	195	1	7,8

Dávka	15 mg/kg/den		
Věk	6 měsíců až < 12 měsíců		
Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka (mg)	Počet sáčků (250 mg)	Podávané množství (ml) (25 mg/ml)
14	210	1	8,4
15	225	1	9
16	240	1	9,6

Tabulka 4: Doporučená dávka přípravku Sephience perorálního prášku v sáčku podle tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů ve věku od 12 měsíců do méně než 2 let

Dávka	30 mg/kg/den		
Věk	12 měsíců až < 2 roky		
Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka (mg)	Počet sáčků (250 mg)	Podávané množství (ml) (25 mg/ml)
2	60	1	2,4
3	90	1	3,6
4	120	1	4,8
5	150	1	6
6	180	1	7,2
7	210	1	8,4
8	240	1	9,6
9	270	2	10,8
10	300	2	12
11	330	2	13,2
12	360	2	14,4
13	390	2	15,6
14	420	2	16,8
15	450	2	18
16	480	2	19,2

Tabulka 5: Doporučená dávka přípravku Sephience perorálního prášku v sáčku podle tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů ve věku 2 let a starších

Dávka	60 mg/kg/den		
Věk	≥ 2 roky		
Tělesná hmotnost (kg)	Celková dávka (mg)	Počet rozpuštěných sáčků (250 mg)	Podávané množství (ml) (25 mg/ml)
5	300	2	12
6	360	2	14,4
7	420	2	16,8
8	480	2	19,2
9	540	3	21,6
10	600	3	24
11	660	3	26,4
12	720	3	28,8
13	780	4*	31,2
14	840	4*	33,6
15	900	4*	36
16	960	4*	38,4

* Místo čtyř sáčků po 250 mg lze smíchat jeden plný sáček po 1 000 mg s 36 ml vody nebo jablečné šťávy. Tuto směs lze podat stříkačkou podle podávaného množství popsaného v tabulce 5.

Doporučená dávka přípravku Sephience perorálního prášku v sáčku podle tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů ve věku 2 let a starších a s tělesnou hmotností vyšší než 16 kg

Doporučená dávka je 60 mg/kg/den.

Vypočítanou denní dávku je třeba zaokrouhlit na nejbližší násobek 250 mg nebo 1 000 mg, podle situace. Například vypočtená dávka 1 251 až 1 374 mg má být zaokrouhlena dolů na 1 250 mg odpovídající 1× 250 mg sáčku a 1× 1 000 mg sáčku. Vypočtená dávka 1 375 až 1 499 mg má být zaokrouhlena na 1 500 mg, což odpovídá 2× 250 mg sáčkům a 1× 1 000 mg.

Vynechaná dávka

Vynechaná dávka se má užít co nejdříve. Následující den je třeba obnovit normální rozpis dávkování.

Ukončení léčby

V pivotní klinické studii fáze 3 byla pro stanovení odpovědi použita prahová hodnota 15% nebo většího snížení hladin fenylalaninu v krvi.

Nejsou k dispozici žádné kontrolované údaje o účinnosti a bezpečnosti u pacientů, u nichž po 14denním podávání sepiapterinu nedojde ke snížení hladiny fenylalaninu v krvi o 15 % nebo více. Stanovení odpovědi u pacienta s PKU a ukončení užívání léčivého přípravku je na uvážení ošetřujícího lékaře.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost přípravku Sephience u pacientů ve věku 65 let a starších nebyly stanoveny. Při předepisování léků pacientům ve věku 65 let a starším je třeba postupovat opatrně.

Porucha funkce ledvin

Bezpečnost a účinnost přípravku Sephience u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Sephience u pacientů s poruchou funkce jater nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

V klinických studiích fáze 3 přípravku Sephience se u některých pediatrických pacientů vyskytla hypofenylalaninémie, včetně některých pacientů s několikanásobně nízkými hladinami fenylalaninu v krvi (viz bod 4.8).

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Sephience má být podáván jednou denně s jídlem, s určenou dávkou v mg/kg.

Perorální prášek přípravku Sephience se dodává v jednotlivých sáčcích po 250 mg nebo 1 000 mg a má se smíchat s vodou, jablečnou šťávou nebo malým množstvím měkkého jídla, jako je jablečné pyré a džem.

Přípravek Sephience je určen k dlouhodobému užívání.

Pro pacienty s tělesnou hmotností 16 kg nebo nižší

Přípravek Sephience se má rozmíchat s vodou nebo jablečnou šťávou (9 ml na jeden 250mg sáček; 36 ml na jeden 1 000mg sáček) a část této směsi odpovídající požadované dávce se má podat perorálně pomocí stříkačky pro perorální podání. Přípravek se má před natažením do dávkovací stříkačky dobře promíchat po dobu 30 sekund nebo déle, aby byl homogenní a neobsahoval hrudky. Dávka má být

podána okamžitě po smíchání. Pokud není podána okamžitě, lze podat tekutou směs do 6 hodin, pokud je uchovávána při pokojové teplotě (do 25 °C), nebo do 24 hodin, pokud je uchovávána v chladničce (2 °C – 8 °C). Přípravek je třeba před podáním znovu promíchat po dobu nejméně 30 sekund. Pro zajištění úplného podání dávky je třeba do stříkačky natáhnout další vodu nebo šťávu (alespoň 15 ml) a obsah ihned spolknout.

Pro pacienty s tělesnou hmotností vyšší než 16 kg

Celý obsah každého sáčku Sephience se smíchá s vodou nebo jablečnou šťávou (9 ml na každý 250 mg sáček; 20 ml na každý 1 000 mg sáček) nebo s měkkými potravinami (celkem 2 polévkové lžíce). Prášek je třeba dobře promíchat po dobu nejméně 30 sekund s vodou nebo jablečnou šťávou a po dobu nejméně 60 sekund s měkkými potravinami, aby byl homogenní a neobsahoval hrudky. Po promíchání má být dávka podána okamžitě. Pokud není směs s tekutinou nebo měkkou potravinou podána okamžitě, lze ji podat do 6 hodin, pokud je uchovávána při pokojové teplotě (do 25 °C), nebo do 24 hodin, pokud je uchovávána v chladničce (2 °C – 8 °C). Směs s tekutinou je třeba před podáním znovu promíchat po dobu nejméně 30 sekund a směs s měkkou potravinou po dobu 60 sekund. Pro zajištění úplného podání dávky je třeba do nádoby nalít další vodu nebo šťávu (alespoň 15 ml) a obsah ihned spolknout.

Podání enterální výživovou sondou

Perorální prášek přípravku Sephience může být po smísení s vodou podán enterální výživovou sondou o velikosti 6 Fr nebo 8 Fr. Před podáváním léčivého přípravku je třeba dodržovat pokyny výrobce výživové sondy. Návod k přípravě přípravku Sephience před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Příjem ve stravě

Pacienti léčení přípravkem Sephience mají absolvovat pravidelná klinická vyšetření, aby se se svým poskytovatelem zdravotní péče dohodli na vhodném příjmu fenylalaninu ve stravě (jako je sledování hladin fenylalaninu a tyrosinu v krvi a nutričního příjmu).

Souběžné podávání s inhibitory dihydrofolátreduktázy (DHFR)

Souběžné podávání sepiapterinu s inhibitory DHFR (např. trimethoprimem, methotrexátem, pemetrexedem, pralatrexátem a trimetrexátem) může vyžadovat častější monitorování hladin fenylalaninu v krvi (viz bod 4.5).

Údaje o dlouhodobé bezpečnosti

Údaje o dlouhodobé bezpečnosti u pacientů s PKU jsou omezené (nežádoucí účinky sepiapterinu hodnocené k aktuálnímu datu viz bod 4.8).

Pomocné látky se známým účinkem

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom sáčku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Obsah isomaltu

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory sepiapterinreduktázy (SR)

Perorálně podávaný sepiapterin se rychle vstřebává a rychle a ve velkém rozsahu se přeměňuje pomocí SR a karbonylreduktázy na 7,8-dihydrobiopterin (BH2), který se pak jednosměrně přeměňuje na BH4 pomocí DHFR. Očekává se, že současné podávání inhibitoru SR bude mít minimální vliv na biotransformaci sepiapterinu v důsledku kompenzačního účinku karbonylreduktázy. U pacientů s deficitem SR byly zaznamenány normální hladiny fenylalaninu v krvi. Přesto se při současném podávání přípravku Sephience s inhibitory SR, jako je sulfasalazin nebo sulfamethoxazol, doporučuje opatrnost a častější sledování hladiny fenylalaninu v krvi.

Inhibitory DHFR

DHFR zprostředkovává konverzi BH2 na BH4, inhibice DHFR může potenciálně vést ke snížení koncentrace BH4. Očekává se však, že vliv na koncentraci sepiapterinu bude minimální vzhledem k existenci více cest pro jeho eliminaci. Pokud je sepiapterin podáván současně s inhibitorem DHFR, jako je trimethoprim, methotrexát, pemetrexed, pralatrexát a trimetrexát (viz bod 4.4) je třeba opatrnost a častější sledování hladiny fenylalaninu v krvi u pacientů.

Vazodilatační léčivé přípravky

Při současném užívání přípravku Sephience s léčivými přípravky, které způsobují vazodilataci ovlivněním metabolismu nebo účinku oxidu dusnatého (NO), včetně klasických donorů NO (např. glyceryl-trinitrát [GTN], isosorbid-dinitrát [ISDN], nitroprusid sodný [SNP] a molsidomin), inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (PDE 5) (např. sildenafil, vardenafil nebo tadalafil) a minoxidil se doporučuje opatrnost. Ve studiích na zvířatech neměl BH4 podávaný perorálně v kombinaci s inhibitorem PDE 5 žádný vliv na krevní tlak.

Levodopa

Při předepisování přípravku Sephience pacientům léčeným levodopou je třeba opatrnost a sledování neurologických poruch, jako je zhoršení křečí, zvýšená excitabilita a podrážděnost, záchvaty křečí a zhoršení záchvatů křečí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Množství údajů o podávání sepiapterinu těhotným ženám je omezené. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Nejsou k dispozici žádné adekvátní a dobře kontrolované studie se sepiapterinem u těhotných žen.

Podávání přípravku Sephience v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se sepiapterin/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Sephience.

Fertilita

U sepiapterinu nebyly provedeny žádné klinické studie účinku na lidskou fertilitu. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Sephience nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Jak je uvedeno v tabulce níže, nejčastějšími účinky byly infekce horních cest dýchacích (19,8 %), bolest hlavy (15,3 %), průjem (14,9 %) a dále bolest břicha (12,2 %), porucha zbarvení stolice (4,5 %) a a hypofenylalaninemie (2,7 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Výběr nežádoucích účinků sepiapterinu se zakládá na všech dostupných důkazech z klinických hodnocení. Frekvence nežádoucích účinků, jak je uvedena níže v tabulkovém přehledu nežádoucích účinků, byla vypočítána na základě souhrnných údajů ze 2 pivotních klinických studií u pacientů s PKU (klinická hodnocení PTC923-MD-003-PKU a PTC923-MD-004-PKU.) Tyto údaje zahrnovaly 222 pacientů, kteří byli vystaveni přípravku Sephience v dávce až 60 mg/kg/den, z nichž 15 (6,8 %) bylo ve věku < 2 roky, 25 (11,3 %) bylo ve věku 2 až < 6 let, 46 (20,7 %) bylo ve věku 6 až < 12 let, 55 (24,8 %) bylo ve věku 12 až < 18 let a 81 (36,5 %) bylo ve věku ≥ 18 let a medián trvání léčby (v týdnech) byl 34,286.

Nežádoucí účinky jsou uspořádány (tabulka 6) podle třídy orgánových systémů (*System Organ Class*, SOC) MedDRA. V rámci každé SOC jsou preferované termíny (PT) seřazeny podle klesající frekvence. Frekvence výskytu jsou definovány následovně: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 6: Nežádoucí účinky

MedDRA Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem Bolest břicha*
	Časté	Porucha zbarvení stolice
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hypofenylalaninemie

* Seskupení tří preferovaných termínů MedDRA: bolest břicha, bolest horní poloviny břicha a břišní diskomfort.

Pediatrická populace

Celkově byla v klinických studiích PKU léčba sepiapterinem u pediatrických pacientů dobře snášena, Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u všech věkových skupin dětí byly konzistentní s frekvencí pozorovanou u dospělých. Údaje o dlouhodobé bezpečnosti jsou omezené.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Na předávkování přípravkem Sephience není k dispozici žádné specifické antidotum. Léčba předávkování přípravkem Sephience sestává z podpůrných opatření, včetně sledování základních životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva; Trávicí trakt a metabolismus, různá léčiva, ATC kód: A16AX28

Mechanismus účinku

Sepiapterin je přirozeným prekurzorem enzymatického kofaktoru BH₄, kritického kofaktoru fenylalaninhydroxylázy (PAH). Sepiapterin působí jako duální farmakologický chaperon (sepiapterin a BH₄, každý se svou vlastní vazebnou afinitou k variantě PAH), včetně variant PAH, které se běžně nacházejí u PKU a o nichž je známo, že jsou necitlivé na BH₄, a tak zlepšuje aktivitu defektního enzymu PAH, čímž se dosahuje intracelulárně vysoké koncentrace BH₄. Tím, že sepiapterin zvyšuje konformační stabilitu nesprávně poskládaného enzymu PAH a zvyšuje intracelulární koncentrace BH₄, je schopen účinně snižovat hladiny fenylalaninu v krvi.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost sepiapterinu byla hodnocena ve čtyřech klinických studiích u pacientů s PKU.

Studie 1 (PTC923-MD-003-PKU) byla dvoudílná, globální, dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná klinická studie se 157 pacienty s PKU všech věkových skupin.

V 1. části studie se zkoumala odpověď na sepiapterin při 14denní otevřené léčbě sepiapterinem následované minimálně 14denním vymýváním sepiapterinu. Dále 73,1 % (114/156) účastníků studie prokázalo $\geq 15\%$ snížení hladiny fenylalaninu v krvi v odpovědi na sepiapterin. Dávka sepiapterinu u pacientů ve věku ≥ 2 let byla 60 mg/kg/den.

Subjekty byly poučeny, aby pokračovaly ve své obvyklé stravě beze změny.

Pacienti ve věku ≥ 2 let, u nichž došlo k $\geq 15\%$ snížení hladin fenylalaninu v krvi, byli klasifikováni jako pacienti s odpovědí a pokračovali do 2. části (n = 110). Po vymývacím období z 1. části byli pacienti randomizováni rovnoměrně buď do skupiny se sepiapterinem 20 mg/kg/den v 1. a 2. týdnu, 40 mg/kg/den v 3. a 4. týdnu, 60 mg/kg/den v 5. a 6. týdnu (n = 56), nebo do skupiny s placebem (n = 54) po dobu 6 týdnů. Primární účinnost byla hodnocena pomocí průměrné změny hladin fenylalaninu v krvi od výchozího stavu do 5. a 6. týdne ve skupině léčené sepiapterinem ve srovnání s průměrnou změnou ve skupině s placebem u pacientů, u kterých se během 1. části prokázalo $\geq 30\%$ snížení hladin fenylalaninu v krvi. Ve 2. části byly demografické údaje mezi 2 léčebnými rameny dobře vyvážené (tabulka 7). Medián věku v době informovaného souhlasu byl 14 let (rozmezí: 2–54) a účastníci byli z hlediska rasy převážně běloši (91,8 %). Více než polovina (65,5 %) ze 110 účastníků měla PKU diagnostikovanou při narození a většina (82,7 %) měla „biochemicky definovanou“ neklasickou PKU.

Tabulka 7: Demografické údaje a výchozí charakteristiky

	Účastníci pouze v 1. části (n = 47)	Randomizovaní a léčení účastníci ve 2. části			Celkový počet léčených účastníků (n = 157)
		Sepiapterin (n = 56)	Placebo (n = 54)	Celkově (n = 110)	
Věk (roky)					
n	47	56	54	110	157

	Účastníci pouze v 1. části (n = 47)	Randomizovaní a léčení účastníci ve 2. části			Celkový počet léčených účastníků (n = 157)
		Sepiapterin (n = 56)	Placebo (n = 54)	Celkově (n = 110)	
Průměr (SD)	18,4 (15,07)	16,5 (11,12)	18,4 (10,65)	17,4 (10,88)	17,7 (12,24)
Medián (min., max.)	15,0 (1, 61)	13,0 (2, 47)	15,0 (4, 54)	14,0 (2, 54)	14,0 (1, 61)
Věková kategorie, n (%)					
≥ 1 – < 2 roky	3 (6,4)	0	0	0	3 (1,9)
≥ 2 – < 6 let	5 (10,6)	7 (12,5)	3 (5,6)	10 (9,1)	15 (9,6)
≥ 6 – < 12 let	11 (23,4)	17 (30,4)	12 (22,2)	29 (26,4)	40 (25,5)
≥ 12 – < 18 let	10 (21,3)	14 (25,0)	19 (35,2)	33 (30,0)	43 (27,4)
≥ 18 let	18 (38,3)	18 (32,1)	20 (37,0)	38 (34,5)	56 (35,7)

SD = směrodatná odchylka

Rozdíl mezi 2 léčebnými skupinami byl statisticky významný ($p < 0,0001$) (tabulka 8).

Tabulka 8: Průměrná změna hladin Phe v krvi od výchozího stavu do 5. týdne a 6. týdne v 2. části (soubor primární analýzy s poklesem Phe od výchozího stavu ≥ 30 % během 1. části)

	Sepiapterin (n = 49)	Placebo (n = 49)	Rozdíl sepiapterin vs. placebo	p-hodnota
Výchozí stav*				
Průměr (SD)	646,11 (253,007)	654,04 (261,542)		
5. a 6. týden**				
Průměr (SD)	236,04 (174,942)	637,85 (259,886)		
Průměrná změna oproti výchozímu stavu (μmol/l)	-410,07 (204,442)	-16,19 (198,642)		
Průměrná procentuální změna oproti výchozímu stavu (%)	-62,8 %	1,4 %		
Odhad průměru LS pro průměrnou změnu oproti výchozímu stavu				
Průměr LS (SE)	-415,75 (24,066)	-19,88 (24,223)	-395,87 (33,848)	< 0,0001
95% IS	(-463,52, -367,97)	(-67,97; 28,21)	(-463,07; -328,66)	

IS – interval spolehlivosti; LS – nejmenší čtverce; MMRM – smíšený model pro opakovaná měření;

Phe – fenylalanin; SD – směrodatná odchylka; SE – standardní chyba

* Výchozí stav je průměr hladin Phe v krvi v -1. a 1. den ve 2. části.

** Koncentrace Phe v krvi byly založeny na průměrných hodnotách v 5. a 6. týdnu.

Průměry LS, standardní chyby, intervaly spolehlivosti a p-hodnoty byly získány z MMRM se změnou Phe v krvi od výchozího stanovení do stanovení po výchozím stanovení jako proměnnou odpovědi a s fixními efekty pro léčbu, výchozí Phe v krvi, výchozí stratum Phe, návštěvu a interakci mezi léčbou a návštěvou.

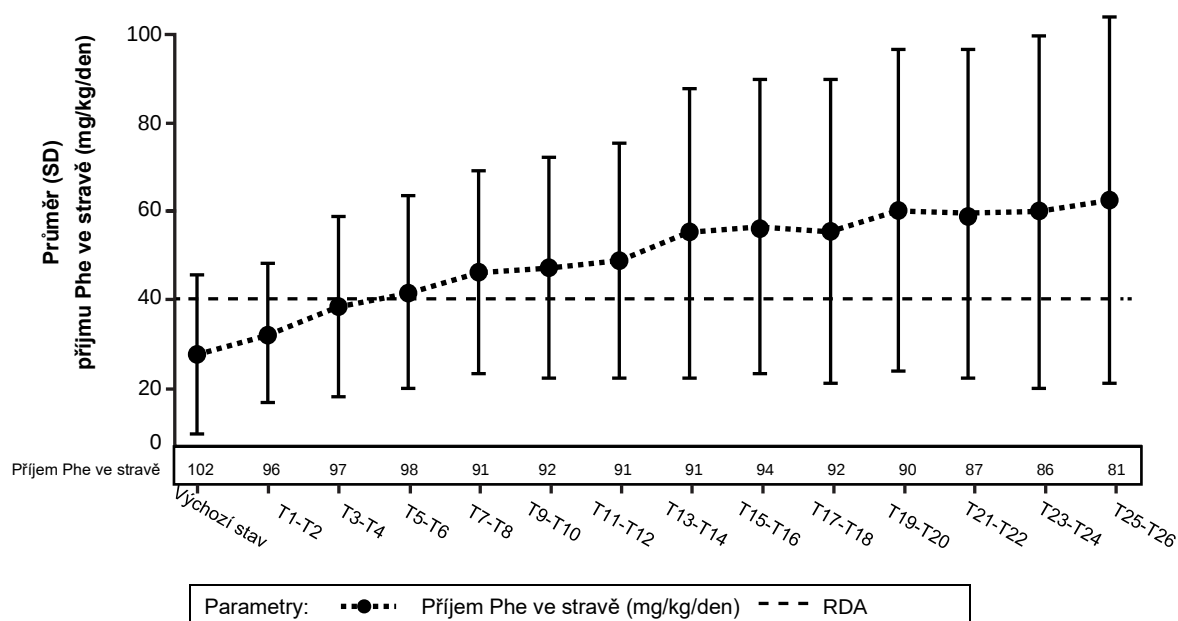
Podobné odpovědi byly pozorovány v populaci pacientů s klasickou PKU (cPKU), s 69% snížením hladiny fenylalaninu v krvi v 6. týdnu u subjektů užívajících sepiapterin (n = 6) oproti zvýšení o 3 % po placebu (n = 9).

Studie 2 (PKU-002) bylo randomizované, dvojité zkřížené, otevřené, aktivně kontrolované, ověřovací klinické hodnocení fáze 2 sepiapterinu u pacientů s PKU.

Studie sestávala ze 6 sekvenčních skupin po 4 pacientech na skupinu, celkem tedy 24 pacientů. Jednotlivé sekvenční skupiny byly randomizovány k užívání 7denní léčby sepiapterinem v dávce 60 mg/kg/den, sepiapterinem v dávce 20 mg/kg/den a sapripeterin-dihydrochloridem v dávce 20 mg/kg/den, v náhodném pořadí a následované 7denním vymývacím obdobím po každé léčbě. Předběžná účinnost byla hodnocena podle snížení koncentrací fenylalaninu v krvi. Výsledky primární analýzy průměrné týdenní účinnosti prokázaly, že léčba sepiapterinem vedla ke snížení koncentrací fenylalaninu v krvi ve srovnání s výchozím stavem, které bylo statisticky významné pro všechny druhy léčby (n = 24). Ve srovnání s pacienty užívajícími sapropterin v dávce 20 mg/kg/den došlo u většího podílu pacientů léčených sepiapterinem bez ohledu na dávku ke snížení plazmatické hladiny fenylalaninu nejméně o 10 %, 20 % a 30 %. Ve srovnání se sapripeterinem v dávce 20 mg/kg/den dosáhlo více pacientů užívajících sepiapterin v dávce 60 mg/kg/den normalizovaných plazmatických koncentrací fenylalaninu (< 120 $\mu\text{mol/l}$) a hladin fenylalaninu v krvi v cílovém rozmezí ($\leq 360 \mu\text{mol/l}$). U subjektů s cPKU vedla léčba sepiapterinem (60 mg/kg/den) k významnému snížení koncentrace fenylalaninu v krvi oproti výchozímu stavu.

Studie 3 (PTC923-MD-004-PKU) je probíhající, multicentrická, otevřená studie fáze 3 hodnotící bezpečnost a snášenlivost fenylalaninu během dlouhodobé léčby sepiapterinem u pacientů s PKU. V ní dostalo 169 pacientů léčbu sepiapterinem v dávce 7,5 mg/kg denně u účastníků ve věku 0 až < 6 měsíců, 15 mg/kg u účastníků ve věku 6 až < 12 měsíců, 30 mg/kg u účastníků ve věku 12 měsíců až < 2 roky nebo 60 mg/kg u účastníků ve věku ≥ 2 roky. Průběžné údaje naznačují, že denní podávání sepiapterinu je spojeno s přibližně 2,3násobným zvýšením průměrné denního příjmu fenylalaninu (27,6 mg/kg/den ve výchozím stavu oproti 62,5 mg/kg/den ve 26. týdnu) při zachování hladin fenylalaninu < 360 $\mu\text{mol/l}$. Většina subjektů dosáhla alespoň 15% (76,7 % účastníků) nebo 30% (67,4 % účastníků) snížení hladiny fenylalaninu v krvi (obrázek 1).

Obrázek 1: Průměrný (SD) příjem Phe ve stravě v průběhu času během hodnocení tolerance Phe ve stravě (soubor pro analýzu tolerance Phe ve stravě)



Phe – fenylalanin; PKU – fenylketonurie; RDA – doporučená denní dávka; SD – směrodatná odchylka; T – týden

Poznámka: Výchozí stav je definován jako průměr denního příjmu Phe ve stravě (mg/kg/den) v 1. měsíci. RDA je 0,8 g proteinu/kg, což je ekvivalent přibližně 40 mg/kg/den Phe. Výchozí hodnota hladin Phe v krvi je průměrná hodnota z období před hodnocením v týdnech 1–2. 1 g proteinu je ekvivalent přibližně 50 mg Phe.

Z těchto údajů vyplývá, že léčba sepiapterinem může umožnit zmírnění vysoce restriktivní diety, kterou musí pacienti s PKU dodržovat.

Studie 4 (PTC923-PKU-301) byla dvoudílná, otevřená, randomizovaná, aktivně kontrolovaná, dvojité zkrížená studie fáze 3 hodnotící sepiapterin oproti sapropterinu u účastníků s PKU ve věku ≥ 2 roky.

V první části studie účastníci podstoupili 14denní otevřenou léčbu sepiapterinem v dávce 60 mg/kg/den, na jejímž základě se u nich hodnotila odpověď na léčbu, která se definuje jako $\geq 20\%$ snížení hladiny fenylalaninu v krvi oproti výchozímu stavu. Z 82 účastníků se odpověď dostavila u 67 (81,7 %), kteří dosáhli průměrného snížení hladiny fenylalaninu o 415,5 $\mu\text{mol/l}$ (59,1% snížení oproti výchozímu stavu). Z nich se 62 účastníků kvalifikovalo do druhé části, v níž byli randomizováni do dvou sekvenčních skupin: sapropterin – sepiapterin ($n = 30$) nebo sepiapterin – sapropterin ($n = 32$), přičemž po každé léčbě následovalo 14denní vymývací období. Primárním cílovým ukazatelem účinnosti ve druhé části byla průměrná změna hladiny fenylalaninu v krvi od výchozího stavu do 3. a 4. týdne. Primární analýza ukázala statisticky významný rozdíl mezi léčbami, přičemž u účastníků, u nichž se v první části prokázalo $\geq 30\%$ snížení hladiny fenylalaninu, bylo lepšího výsledku dosaženo dávkou 60 mg/kg/den sepiapterinu než dávkou 20 mg/kg/den sapropterinu ($p < 0,0001$). Léčba sepiapterinem vedla k rychlému a setrvalému snížení hladin fenylalaninu. Dvacátý osmý den léčby byl průměr LS změny hladiny fenylalaninu v krvi od výchozího stavu do 3. a 4. týdne -437,0 $\mu\text{mol/l}$ u sepiapterinu a -256,6 $\mu\text{mol/l}$ u sapropterinu, přičemž průměr LS rozdílu mezi léčbami byl -180,4 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,0001$). U účastníků s odpovědí na BH_4 se průměrná absolutní koncentrace fenylalaninu snížila ze 775,9 na 323,7 $\mu\text{mol/l}$ u sepiapterinu oproti snížení z 854,1 na 552 $\mu\text{mol/l}$ u sapropterin-dihydrochloridu (průměr LS rozdílu: -214 $\mu\text{mol/l}$ [95 % IS: -274,1, -153,9]; $p < 0,0001$). U pacientů, kteří při vstupu do studie užívali BH_4 , se průměrná absolutní koncentrace fenylalaninu snížila z 842,6 na 370,9 $\mu\text{mol/l}$ u sepiapterinu oproti snížení z 910,8 na 629,0 $\mu\text{mol/l}$ u sapropterin-dihydrochloridu (průměr LS rozdílu: -248,5 $\mu\text{mol/l}$ [95 % IS: -320,5, -176,5]; $p < 0,0001$). Sepiapterin prokázal statisticky významně vyšší snížení hodnoty primárního cílového ukazatele oproti sapropterinu v celkové populaci, což umožňuje většímu podílu pacientů dosáhnout cílových hladin fenylalaninu v krvi.

Subjekty s anamnézou alergií nebo nežádoucích účinků na syntetický BH_4 byly z klinických hodnocení vyloučeny.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Sephience u jedné nebo více podskupin pediatrické populace HPA (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se sepiapterin rychle absorbuje a vrcholové plazmatické koncentrace se vyskytují přibližně za 1 až 3 hodiny a rychle (obecně do 12 hodin) klesají pod limit stanovitelnosti (0,75 ng/ml). Maximální koncentrace sepiapterinu v plazmě (C_{max}) byla přibližně 2,80 ng/ml po podávání dávky 60 mg/kg/den po dobu 7 dnů s vysokotučnou vysokokalorickou stravou. Po opakovaném podávání nebyla pozorována žádná akumulace sepiapterinu.

Plazmatický sepiapterin je extenzivně metabolizován a vytváří farmakologicky aktivní metabolit BH_4 . Zdánlivý terminální poločas BH_4 je přibližně 5 hodin. Jak C_{max} BH_4 , tak jeho plocha pod křivkou koncentrace-čas od času nula do 24 hodin se po podání dávky ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$) zvyšovaly s dávkou, přičemž když byla dávka sepiapterinu nad 20 mg/kg, zvýšení bylo menší než úměrné dávce. Po opakovaných dávkách sepiapterinu až do 60 mg/kg po dobu 7 dnů nedochází k akumulaci BH_4 .

Vliv stravy

Když byl sepiapterin podáván s nízkotučnou, nízkokalorickou stravou v rozmezí dávek 20 až 60 mg/kg, expozice BH_4 byly 1,69 až 1,72násobně vyšší z hlediska C_{max} a 1,62 až 1,73násobně vyšší z

hlediska AUC_{0-24h} ve srovnání s podáváním nalačno. Když byl sepiapterin podáván s vysoce tučnou, vysoce kalorickou stravou, expozice BH_4 byly 2,21 až 2,26krát vyšší z hlediska C_{max} a 2,51 až 2,84krát vyšší z hlediska AUC_{0-24h} ve srovnání s podáváním nalačno.

Sepiapterin lze užívat s jakýmkoli jídlem kdykoli během dne, ve stejnou dobu každý den.

Distribuce

Vazba sepiapterinu nebo BH_4 na plazmatické proteiny je nízká a většina sepiapterinu a BH_4 v plazmě může mít farmakologické účinky. Studie *in vitro* ukazují, že sepiapterin je vázán (průměrně 15,4 %) na plazmatické proteiny v přítomnosti 0,1 % dithiothreitolu v rozmezí koncentrací 0,1 až 10 μM . BH_4 byl v 41,3 % (při 2 μmol), 33,0 % (při 5 μmol) a 24,1 % (při 15 μmol) vázán na protein v lidské plazmě v přítomnosti 0,5 % β -merkaptoethanolu.

U zdravých subjektů byla po opakovaném perorálním podání sepiapterinu pozorována zvýšená koncentrace BH_4 v mozkomíšním moku.

Biotransformace

Sepiapterin je metabolizován SR/karbonylreduktázou a DHFR dvoustupňovým jednosměrným procesem za vzniku BH_4 . Předpokládá se, že metabolismus tohoto BH_4 probíhá stejnou cestou jako endogenní BH_4 , který se oxiduje a zároveň působí jako koenzym pro hydroxylázy aromatických aminokyselin, jako je PAH, tyrosinhydroxyláza, tryptofanhydroxyláza a alkylglycerolmonooxygenáza a syntáza oxidu dusnatého, přičemž některé metabolity, jako je 4 α -hydroxy-tetrahydrobiopterin a chinonoid dihydrobiopterin, by mohly být recyklovány k regeneraci BH_4 zprostředkované pterin-4 α -karbamindehydraminázou a dihydropteridinreduktázou.

Po jednorázové perorální dávce ^{14}C -sepiapterinu byl u člověka pozorován extenzivní metabolismus sepiapterinu. Hlavní metabolická dráha zahrnovala oxidaci/dehydrogenaci, redukci/oxidaci, oxidativní deaminaci, dehydrataci, štěpení postranního řetězce, methylaci atd., a to samostatně nebo v kombinaci.

Eliminace

Po perorálním podání zdravým osobám byl sepiapterin rozsáhle metabolizován na metabolity vylučované převážně stolicí. Koncentrace sepiapterinu v plazmě po C_{max} rychle poklesla pod limit stanovitelnosti, obvykle do 12 hodin po podání dávky. Koncentrace BH_4 v plazmě klesala po C_{max} monoexponenciálně. Terminální poločas byl přibližně 5 hodin.

Po jednorázové perorální dávce ^{14}C -sepiapterinu dospělým zdravým subjektům byla do 240 hodin zjištěna průměrná hodnota 6,71 % podané dávky radioaktivity v moči a 26,18 % ve stolici s celkovou kombinovanou návratností 32,9 %. Většina radioaktivity byla obnovena během prvních 48 hodin po podání dávky (28,2 %). Celková renální clearance radioaktivity odvozená od ^{14}C -sepiapterinu byla 1,54 l/h (25,6 ml/min). Ve studii *in vitro* s použitím lidské střevní mikroflóry byla potvrzena tvorba těkavých metabolitů sepiapterinu v gastrointestinálním traktu.

Zvláštní populace

Věk

Do klinických hodnocení fáze 3 byli zařazeni pacienti s PKU všech věkových skupin. S výjimkou alometrického účinku na clearance a distribuční objem nebyl v populační FK studii zjištěn žádný další účinek závislý na věku.

Etnický původ a rasa

U asijských subjektů byly pozorovány vyšší expozice BH_4 . V japonské etno-bridgingové studii byly při rozmezí dávek sepiapterinu 20 až 60 mg/kg pozorovány o 10 % až 24 % vyšší AUC_{0-last} a o 14 % až 29 % vyšší C_{max} BH_4 u Japonců ve srovnání s nejaponskými subjekty.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly FK a bezpečnost sepiapterinu zkoumány.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly FK a bezpečnost sepiapterinu zkoumány.

Lékové interakce

Studie in vitro

Ze studií *in vitro* vyplývá, že sepiapterin a BH₄ pravděpodobně nebudou aktéry metabolismu zprostředkovaného CYP450.

Sepiapterin *in vitro* neinhiboval CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 nebo CYP3A4 ani neindukoval CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4.

Studie in vivo

U zdravých subjektů se při současném podávání sepiapterinu (20 mg/kg) s jednorázovou dávkou inhibitoru proteinu rezistence vůči rakovině prsu (BCRP) kurkuminu (2 g) mírně zvýšila expozice BH₄. Celkové odhadované poměry geometrického průměru (GMR) (90% IS) pro C_{max} BH₄ a plochu pod křivkou koncentrace v čase od nuly do času posledního kvantifikovatelného měření (AUC_{0-last}) při současném podávání sepiapterinu s kurkuminem ve srovnání se samotným sepiapterinem byly 1,24 (1,15–1,33), resp. 1,20 (1,13–1,28). Toto mírné zvýšení není považováno za klinicky relevantní.

Současné podávání jedné dávky sepiapterinu v maximální terapeutické dávce 60 mg/kg se substrátem BCRP rosuvastatinem (10 mg) nemělo na FK rosuvastatinu žádný vliv. Celkové odhadované GMR (90 % IS) pro C_{max} a AUC_{0-last} rosuvastatinu při současném podávání rosuvastatinu se sepiapterinem ve srovnání se samotným rosuvastatinem byly 1,13 (1,00–1,28) a 1,02 (0,93–1,13).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

U potkanů byly po opakovaném perorálním podání zaznamenány degenerace/regenerace, intersticiální zánět a fibróza renálních tubulů v důsledku ukládání krystalů v papilárních sběrných tubulech, které souvisely se sepiapterinem. Tyto nálezy byly částečně reverzibilní po 4týdenním období zotavení a nevyskytla se žádná toxicita ledvin při hladinách expozice BH₄, které byly 2násobkem klinických hladin expozice BH₄ při maximální doporučené dávce u člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza (E 460)

Isomalt (E 953)

Mannitol (E 421)

Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)

Xanthanová klovatina (E 415)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý nebo koloidní oxid křemičitý (E 551)

Sukralóza (E 955)

Magnesium-stearát (E 470)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po rekonstituci

Každá připravená dávka má být podána ihned po rekonstituci. Pokud nebyl rekonstituovaný roztok použit do 24 hodin, když byl uchováván v chladničce (2 °C až 8 °C) nebo do 6 hodin, když byl uchováván při teplotě nižší než 25 °C, je třeba jej zlikvidovat.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tepelně utěsněný laminovaný hliníkový sáček:

Polyethylentereftalát, bílý extrudovaný polyethylen (vazba polyester/fólie), hliníková fólie (bariéra proti vlhkosti) a tepelně utěsněná ionomerní pryskyřice (lepidlo).

Jedna krabička obsahuje 30 sáčků s jednotkovou dávkou.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Pokyny pro enterální podání výživovou sondou

- 1) Před podáním se ujistěte, že enterální výživová sonda (velikost 6 Fr nebo 8 Fr) není ucpaná.
- 2) Propláchněte enterální výživovou sondu 10 ml vody.
- 3) Podejte požadovanou dávku perorálního prášku přípravku Sephience do 30 minut od smíchání (viz bod 4.2).
- 4) Propláchněte enterální výživovou sondu minimálně 5 ml (sonda o velikosti 6 Fr) nebo 15 ml (sonda o velikosti 8 Fr) vody a tekutinu získanou propláchnutím podejte.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PTC Therapeutics International Limited
Unit 1, 52-55 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2, D02 NA07
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1939/001
EU/1/25/1939/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. června 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA UVOLNĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za uvolnění šarží

PTC Therapeutics International Limited
Unit 1, 52-55 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2, D02 NA07
Irsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Sephience 250 mg perorální prášek v sáčku
sepiapterin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obsahuje 250 mg sepiapterinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje isomalt (E 953). Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální prášek
30 sáčků

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

Každou připravenou dávku podejte ihned po rekonstituci. Pokud připravená směs nebyla použita do 24 hodin od přípravy při uchovávání v chladničce (2 °C až 8 °C) nebo do 6 hodin při uchovávání při teplotě nižší než 25 °C, zlikvidujte ji.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PTC Therapeutics International Limited
Unit 1, 52-55 Sir John Rogerson's Quay,
Dublin 2, D02 NA07,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1939/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sephience 250 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**HLINÍKOVÝ SÁČEK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Sephience 250 mg perorální prášek v sáčku
sepiapterin
Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

250 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sephience 1 000 mg perorální prášek v sáčku
sepiapterin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obsahuje 1 000 mg sepiapterinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje isomalt (E 953). Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální prášek
30 sáčků

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Každou připravenou dávku podejte ihned po rekonstituci. Pokud připravená směs nebyla použita do 24 hodin od přípravy při uchovávání v chladničce (2 °C až 8 °C) nebo do 6 hodin při uchovávání při teplotě nižší než 25 °C, zlikvidujte ji.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PTC Therapeutics International Limited
Unit 1, 52-55 Sir John Rogerson's Quay,
Dublin 2, D02 NA07,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1939/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sephience 1 000 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Hliníkový sáček****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Sephience 1 000 mg perorální prášek v sáčku
sepiapterin
Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 000 mg

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Sephience 250 mg perorální prášek v sáčku
Sephience 1 000 mg perorální prášek v sáčku
sepiapterin

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Sephience a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Sephience užívat
3. Jak se přípravek Sephience užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Sephience uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Sephience a k čemu se používá

Přípravek Sephience obsahuje léčivou látku sepiapterin, což je syntetická verze přirozeně se vyskytující látky potřebné k produkci kofaktoru BH4. Ten potřebují některé enzymy (bílkoviny) v těle, aby rozkládaly aminokyselinu fenylalanin na tyrosin.

Přípravek Sephience se používá k léčbě hyperfenylalaninemie (vysoké hladiny fenylalaninu v krvi) u pacientů všech věkových skupin s fenylketonurií (PKU). Tělo rozkládá bílkoviny v potravinách na aminokyseliny. PKU je dědičné onemocnění, při kterém lidé nedokážou rozkládat aminokyselinu fenylalanin, což způsobuje její hromadění v krvi a mozku a může to být škodlivé.

Sepiapterin pomáhá tělu odbourávat fenylalanin, což mu umožňuje snižovat škodlivé přebytky fenylalaninu v krvi.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Sephience užívat

Neužívejte přípravek Sephience

- jestliže jste alergický(á) na sepiapterin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Sephience se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Když budete léčen(a) přípravkem Sephience, lékař nebo zdravotní sestra Vám budou pravidelně vyšetřovat hladinu fenylalaninu.

Údaje o dlouhodobé bezpečnosti u pacientů s PKU jsou omezené (viz bod 4, kde jsou uvedeny dosud vyhodnocené nežádoucí účinky přípravku Sephience).

Další léčivé přípravky a přípravek Sephience

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. **Zejména** je třeba, abyste svého lékaře informoval(a), pokud užíváte některé léky nazývané „inhibitory dihydrofolátu (DHFR)“, které jsou obsažené v antibiotikách, imunosupresivech nebo lécích k léčbě nádorových onemocnění (např. trimethoprim, methotrexát, pemetrexed, pralatrexát a trimetrexát), lécích způsobujících rozšíření cév (např. glyceryl-trinitrát (GTN), isosorbid-dinitrát (ISDN), nitroprussid sodný (SNP), molsidomin, minoxidil) nebo levodopa (používaná k léčbě Parkinsonovy choroby). Užívání těchto léků může vyžadovat častější sledování krve.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Jako preventivní opatření je lepší vyhnout se užívání sepiapterinu, pokud jste těhotná nebo kojíte.

Neočekává se, že by přípravek Sephience ovlivňoval plodnost.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se, že by přípravek Sephience ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Sephience obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom sáčku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek Sephience obsahuje isomalt (E 953)

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Sephience užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Přípravek Sephience je k dispozici jako prášek, který je rozpustný v tekutinách, jako je voda nebo jablečná šťáva nebo v jiné měkké potravíně, a směs se pak užívá ústy. Přípravek lze také podávat enterální výživovou sondou.

Kolik přípravku Sephience máte užívat

Dávka, která závisí na věku a tělesné hmotnosti v kilogramech (kg), bude vypočtena lékařem, který ji Vám (nebo Vašemu dítěti) předepíše. Na základě této vypočtené dávky Vám lékař určí, kolik sáčků máte denně užívat.

Doporučená dávka přípravku je:

Děti mladší 2 let

- Věk méně než 6 měsíců: 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti jednou denně
- Věk mezi 6 až 12 měsíců: 15 mg/kg tělesné hmotnosti jednou denně
- Věk mezi 12 až 24 měsíců: 30 mg/kg tělesné hmotnosti jednou denně

Dospělí a děti starší 2 let

Doporučená dávka je 60 mg/kg tělesné hmotnosti jednou denně.

Jak se přípravek Sephience užívá

Přípravek Sephience lze smíchat s vodou, jablečnou šťávou nebo měkkými potravinami, jako je jablečné pyré nebo džem. Dávka je založena na věku a tělesné hmotnosti. Lékař Vám řekne:

- Jakou dávku v sáčku máte použít (250 mg nebo 1 000 mg)
- Množství vody, jablečné šťávy nebo měkkých potravin, které se mají přidat do přípravku Sephience
- Množství, které budete muset užít pro předepsanou dávku
- V případě potřeby může být přípravek Sephience podáván enterální výživou. Podrobnosti o tom, jak to provést, získáte od svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Tento léčivý přípravek je kompatibilní pro použití se silikonovou a polyuretanovou výživovou sondou.

Existují 4 dávkovací skupiny na základě věku a tělesné hmotnosti.

1. Pro kojence mladší 12 měsíců s tělesnou hmotností 16 kg nebo nižší (viz tabulka 1)

- Tento přípravek užívejte přesně podle pokynů svého lékaře v předepsané dávce.
- Pro tuto dávkovací skupinu bude pacient používat **jeden** sáček.
- Před otevřením sáčku s perorálním práškem přípravku Sephience jej protřepejte nebo s ním poklepejte na tvrdém povrchu, abyste zajistili, že prášek bude v dolní části sáčku.
- Otevřete sáček perorálního prášku přípravku Sephience tak, že opatrně roztrhnete nebo odstříhnete horní část sáčku.
- Rozmíchejte **jeden** 250mg sáček v **9 ml** vody nebo jablečné šťávy.
- Míchejte důkladně po dobu 30 sekund nebo déle, až ve směsi nebudou žádné hrudky.
- Po promíchání je třeba směs podat okamžitě; pokud to nelze, je možné směs uchovávat až 24 hodin v chladničce (2 °C až 8 °C) nebo po dobu 6 hodin, pokud je uchována při teplotě do 25 °C.
- Pokud směs není podána okamžitě, je třeba ji těsně před podáním znovu promíchat po dobu nejméně 30 sekund nebo déle, až ve směsi nebudou žádné hrudky.
- Podejte požadovanou dávku (viz tabulka 1) do úst pomocí stříkačky nebo výživové sondy.
- Pro zajištění úplného podání dávky je třeba natáhnout do stříkačky další vodu nebo šťávu (alespoň 15 ml) a obsah ihned spolknout.

Tabulka 1: Jak vypočítat dávku pro děti mladší 12 měsíců podle tělesné hmotnosti

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka: 7,5 mg/kg/den		Dávka: 15 mg/kg/den	
	Věk: 0 až méně než 6 měsíců		Věk: 6 měsíců až méně než 12 měsíců	
	Počet použitých 250mg sáčků	Objem podané dávky (ml)	Počet použitých 250mg sáčků	Objem podané dávky (ml)
2	1	0,6	1	1,2
3	1	0,9	1	1,8
4	1	1,2	1	2,4
5	1	1,5	1	3
6	1	1,8	1	3,6
7	1	2,1	1	4,2
8	1	2,4	1	4,8
9	1	2,7	1	5,4
10	1	3	1	6
11	1	3,3	1	6,6
12	1	3,6	1	7,2
13	1	3,9	1	7,8
14	1	4,2	1	8,4
15	1	4,5	1	9
16	1	4,8	1	9,6

2. Pro děti ve věku od 12 měsíců do 2 let s tělesnou hmotností 16 kg nebo nižší (viz tabulka 2)

- Tento přípravek užívejte přesně podle pokynů svého lékaře v předepsané dávce.

- Před otevřením sáčku (sáčků) s perorálním práškem přípravku Sephience jej protřepejte nebo s ním poklepejte na tvrdém povrchu, abyste zajistili, že prášek bude v dolní části sáčku.
- Otevřete sáček (sáčky) perorálního prášku přípravku Sephience tak, že opatrně roztrhnete nebo odstříhnete horní část sáčku.
- Smíchejte každý 250mg sáček (viz tabulka 2) s **9 ml** vody nebo jablečné šťávy. Pokud je doporučen více než jeden sáček, lze sáčky smíchat s odpovídajícím množstvím vody nebo jablečné šťávy (např. dva 250mg sáčky smíchat s 18 ml vody nebo jablečné šťávy).
- Míchejte důkladně nejméně 30 sekund nebo déle, až ve směsi nebudou žádné hrudky.
- Po promíchání je třeba dávku podat okamžitě; pokud to nelze, je možné směs uchovávat až 24 hodin v chladničce (2 °C až 8 °C) nebo po dobu 6 hodin, pokud je uchována při teplotě do 25 °C.
- Pokud směs není užita okamžitě, je třeba ji těsně před podáním znovu promíchat po dobu nejméně 30 sekund nebo déle, až ve směsi nebudou žádné hrudky.
- Podejte požadovanou dávku (viz tabulka 2) do úst pomocí stříkačky nebo enterální výživové sondy.
- Pro zajištění úplného podání dávky je třeba natáhnout do stříkačky další vodu nebo šťávu (alespoň 15 ml) a obsah ihned spolknout.

Tabulka 2: Jak vypočítat dávku pro děti ve věku od 12 měsíců do 2 let podle tělesné hmotnosti

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka: 30 mg/kg/den	
	Věk: od 12 měsíců do 2 let	
	Počet 250mg sáčků	Objem podané dávky (ml)
2	1	2,4
3	1	3,6
4	1	4,8
5	1	6
6	1	7,2
7	1	8,4
8	1	9,6
9	2	10,8
10	2	12
11	2	13,2
12	2	14,4
13	2	15,6
14	2	16,8
15	2	18
16	2	19,2

3. Pro děti starší 2 let s tělesnou hmotností 16 kg nebo nižší (viz tabulka 3)

- Tento přípravek užívejte přesně podle pokynů svého lékaře v předepsané dávce.
- Před otevřením sáčku (sáčků) s perorálním práškem přípravku Sephience jej protřepejte nebo s ním poklepejte na tvrdém povrchu, abyste zajistili, že prášek bude v dolní části sáčku.
- Otevřete sáček (sáčky) perorálního prášku přípravku Sephience tak, že opatrně roztrhnete nebo odstříhnete horní část sáčku.
- Smíchejte každý 250mg sáček (viz tabulka 3) s **9 ml** vody nebo jablečné šťávy. Pokud je doporučen více než jeden sáček, lze sáčky smíchat s odpovídajícím množstvím vody nebo jablečné šťávy (např. dva 250mg sáčky smíchat s 18 ml vody nebo jablečné šťávy).
- Míchejte důkladně nejméně 30 sekund nebo déle, až ve směsi nebudou žádné hrudky.
- Po promíchání je třeba dávku podat okamžitě; pokud to nelze, je možné směs uchovávat až 24 hodin v chladničce (2 °C až 8 °C) nebo až 6 hodin, pokud je uchována při teplotě do 25 °C.
- Pokud směs není užita okamžitě, je třeba ji těsně před podáním znovu promíchat po dobu nejméně 30 sekund nebo déle, až ve směsi nebudou žádné hrudky.
- Podejte požadovanou dávku (viz tabulka 3) do úst pomocí stříkačky nebo výživové sondy.
- Pro zajištění úplného podání dávky je třeba natáhnout do stříkačky další vodu nebo šťávu (alespoň 15 ml) a obsah ihned spolknout.

Tabulka 3: Jak vypočítat dávku u pacientů starších 2 let s tělesnou hmotností 16 kg nebo nižší

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka: 60 mg/kg/den	
	Věk: 2 roky a starší	
	Počet 250mg sáčků	Objem podané dávky (ml)
5	2	12
6	2	14,4
7	2	16,8
8	2	19,2
9	3	21,6
10	3	24
11	3	26,4
12	3	28,8
13	4*	31,2
14	4*	33,6
15	4*	36
16	4*	38,4

* Místo čtyř 250 mg sáčků lze jeden plný 1 000mg sáček smíchat s 36 ml vody nebo jablečné šťávy. Tato směs má být podána injekční stříkačkou podle objemu uvedeného v tabulce 3.

4. Pro pacienty ve věku 2 let nebo starší s tělesnou hmotností vyšší než 16 kg (viz tabulka 4)

- Tento přípravek užívejte přesně podle pokynů svého lékaře v předepsané dávce.
- Před otevřením sáčku (sáčků) s perorálním práškem přípravku Sephience jej protřepejte nebo s ním poklepejte na tvrdém povrchu, abyste zajistili, že prášek bude v dolní části sáčku.
- Otevřete sáček (sáčky) perorálního prášku přípravku Sephience tak, že opatrně roztrhnete nebo odstříhnete horní část sáčku.
- Smíchejte každý sáček (viz tabulka 4) s vodou nebo jablečnou šťávou (9 ml na každý 250mg sáček; 20 ml na každý 1 000mg sáček) nebo 2 polévkové lžíce jablečného pyré nebo džemu. Pokud je doporučen více než jeden sáček, lze sáčky smíchat s odpovídajícím množstvím vody nebo jablečné šťávy (např. dva 250mg sáčky smíchat s 9 ml vody nebo jablečné šťávy a jeden 1 000mg sáček smíchat s 20 ml vody nebo jablečné šťávy).
- Pokud použijete vodu nebo jablečnou šťávu, míchejte důkladně nejméně 30 sekund, až ve směsi nebudou žádné hrudky.
- Pokud použijete jablečné pyré nebo džem, míchejte důkladně nejméně 60 sekund, až ve směsi nebudou žádné hrudky.
- Po promíchání je třeba dávku podat okamžitě; pokud to nelze, je možné směs uchovávat až 24 hodin v chladničce (2 °C až 8 °C) nebo až 6 hodin, pokud je uchována při teplotě do 25 °C.
- Pokud směs není užita okamžitě, je třeba ji těsně před podáním znovu promíchat po dobu nejméně 30 sekund nebo 60 sekund, podle výše uvedených pokynů.
- Vypijte ze sklenice nebo plastové nádoby nebo spolkněte ústy požadovanou dávku (viz tabulka 4) nebo podejte požadovanou dávku enterální výživovou sondou.
- Nádobku propláchněte další vodou nebo jablečnou šťávou (alespoň 15 ml) a takto získanou tekutinu také spolkněte, abyste zajistili užití celé dávky.

Tabulka 4: Jak vypočítat potřebný objem požadované dávky pro pacienty ve věku 2 let a starší, s tělesnou hmotností vyšší než 16 kg

Počet 250mg sáčků	Počet 1 000mg sáčků	Objem podané vody nebo jablečné šťávy (ml)
0	1	20
1	1	29
2	1	38
3	1	47
0	2	40
1	2	49
2	2	58
3	2	67

Počet 250mg sáčků	Počet 1 000mg sáčků	Objem podané vody nebo jablečné šťávy (ml)
0	3	60
1	3	69
2	3	78
3	3	87
0	4	80
1	4	89
2	4	98
3	4	107
0	5	100
1	5	109
2	5	118
3	5	127
0	6	120

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Sephience

Jestliže zapomenete užít dávku ve správný čas, užijte ji ve stejný den, jakmile si vzpomenete, nebo následující den jako obvykle.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Sephience

Nepřestávejte užívat přípravek Sephience bez předchozí porady s lékařem, protože hladiny fenylalaninu v krvi se mohou zvýšit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Infekce horních cest dýchacích (nachlazení)
- Bolest hlavy
- Průjem
- Bolest břicha

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Neobvykle zbarvená stolice
- Nízká hladina fenylalaninu (esenciální aminokyseliny) v krvi.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Sephience uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na sáčku a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po smíchání přípravek ihned užíjte. Pokud to neuděláte, směs je možné uchovávat až 24 hodin v chladničce (2 °C až 8 °C) nebo až 6 hodin při teplotě do 25 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Sephience obsahuje

- Léčivou látkou je sepiapterin. Jeden sáček obsahuje 250 mg nebo 1 000 mg sepiapterinu.
- Dalšími složkami jsou mikrokrytalická celulóza (E 460), isomalt (E 953), mannitol (E 421), sodná sůl kroskarmelózy (E 468), xantanová klovatina (E 415), koloidní bezvodý oxid křemičitý nebo koloidní oxid křemičitý (E 551), sukralóza (E 955) a magnesium-stearát (E 470). Další informace o isomaltu (E 953) a sodíku najdete v bodě 2.

Jak přípravek Sephience vypadá a co obsahuje toto balení

Perorální prášek má žlutou až oranžovou barvu. Prášek je naplněn do jednorázových sáčků obsahujících 250 mg nebo 1 000 mg sepiapterinu.

Přípravek Sephience je k dispozici v krabičkách obsahujících 30 sáčků po 250 mg nebo 1 000 mg.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

PTC Therapeutics International Limited

Unit 1, 52-55 Sir John Rogerson's Quay

Dublin 2, D02 NA07

Irsko

FR

PTC Therapeutics France

Tél: +33(0)1 76 70 10 01

medinfo@ptcbio.com

**AT, BE, BG, CY, CZ, DK, DE, EE, EL, ES,
HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MT, NL, NO,
PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE**

PTC Therapeutics International Ltd. (Ireland)

Tel: +353 (0)1 447 5165

medinfo@ptcbio.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.