

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sephience 250 mg suukaudne pulber kotikeses
Sephience 1000 mg suukaudne pulber kotikeses

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Sephience 250 mg suukaudne pulber kotikeses

Üks kotike sisaldab 250 mg sepiapteriini.

Sephience 1000 mg suukaudne pulber kotikeses

Üks kotike sisaldab 1000 mg sepiapteriini.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Sephience 250 mg suukaudne pulber kotikeses
Üks kotike sisaldab 400 mg isomalti.

Sephience 1000 mg suukaudne pulber kotikeses
Üks kotike sisaldab 1600 mg isomalti.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne pulber

Kollane kuni oranž pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hüperfenüülalanineemia ravi fenüülketonuuriaga täiskasvanutel ja lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Sephience'ga ravi peab alustama ja jälgima fenüülketonuuria (PKU) ravis kogenud arst.

Annustamine

Sephience'i soovitatav annus (mg/kg/ööpäevas) suukaudselt üks kord ööpäevas manustatuna põhineb vanusel ja kehakaalul (vt tabel 1). Maksimaalne soovitatav annus on 60 mg/kg/ööpäevas. Sephience soovitatav annus $\geq$ 2-aastastele patsientidele on 60 mg/kg/ööpäevas. Siiski võib annust vähendada, kui arst peab seda vajalikuks või sobivaks.

Tabel 1: Soovitatav annus vastavalt patsiendi vanusele ja kehakaalule

Vanus	Soovitatav annus (mg/kg) Sephience'i päevas
0 kuni < 6 kuud	7,5 mg/kg/ööpäevas
6 kuni < 12 kuud	15 mg/kg/ööpäevas
12 kuud kuni < 2 aastat	30 mg/kg/ööpäevas
≥ 2 aastat	60 mg/kg/ööpäevas

Allpool toodud tabelites 2 kuni 5 on esitatud annustamisteave vanuserühmade kaupa patsientidel, kes kaaluvad vähemalt 16 kg, eri annustes (7,5, 15, 30 ja 60 mg/kg/ööpäevas).

Tabel 2: Sephience'i suukaudse pulbri soovitatav annus kehakaalu järgi alla 6 kuu vanustel lastel

Annus	7,5 mg/kg/ööpäevas		
Vanus	0 kuni < 6 kuud		
Kaal (kg)	Koguannus (mg)	Kotikeste arv (250 mg)	Manustatud annuse maht (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

Tabel 3: Sephience'i suukaudse pulbri soovitatav annus kehakaalu järgi lastel vanuses 6 kuud kuni alla 12 kuu

Annus	15 mg/kg/ööpäevas		
Vanus	6 kuud kuni < 12 kuud		
Kaal (kg)	Koguannus (mg)	Kotikeste arv (250 mg)	Manustatud annuse maht (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
14	210	1	8,4

Annus	15 mg/kg/ööpäevas		
Vanus	6 kuud kuni < 12 kuud		
Kaal (kg)	Koguannus (mg)	Kotikeste arv (250 mg)	Manustatud annuse maht (ml) (25 mg/ml)
15	225	1	9
16	240	1	9,6

Tabel 4: Sephience'i suukaudse pulbri soovitatav annus kehakaalu järgi lastel vanuses 12 kuud kuni alla 2 aasta

Annus	30 mg/kg/ööpäevas		
Vanus	12 kuud kuni < 2 aastat		
Kaal (kg)	Koguannus (mg)	Kotikeste arv (250 mg)	Manustatud annuse maht (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

Tabel 5: Sephience'i suukaudse pulbri soovitatav annus kehakaalu järgi 2-aastastel ja vanematel lastel

Annus	60 mg/kg/ööpäevas		
Vanus	≥ 2 aastat		
Kaal (kg)	Koguannus (mg)	Kotikeste arv (250 mg)	Manustatud annuse maht (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

* Nelja 250 mg kotikese asemel võib manustada ühe 1000 mg kotikese, mis on segatud 36 ml vee või õunamahlaga. See segu tuleb manustada süstlaga vastavalt tabelis 5 toodud annuse mahule.

Sephience'i suukaudse pulbri soovitatav annus kehakaalu järgi 2-aastastele ja vanematele patsientidele kehakaaluga 16 kg või rohkem

Soovitatav annus on 60 mg/kg/ööpäevas.

Säilitusannuste puhul, mis on suuremad või võrdsed 1000 mg-ga tuleb arvutatud ööpäevane annus ümardada lähimale 250 mg või 1000 mg annusele. Näiteks arvutatud annus 1251...1374 mg tuleb ümardada 1250 mg-ni, mis vastab 1×250 mg kotikesele ja 1×1000 mg kotikesele. Arvutatud annus 1375...1499 mg tuleb ümardada 1500 mg-ni, mis vastab 2×250 mg kotikesele ja 1×1000 mg-le.

Vahelejäänud annus

Vahelejäänud annus tuleb võtta niipea kui võimalik. Järgmisel päeval tuleb jätkata tavapärasest annustamisskeemi.

Ravi katkestamine

Kesktes III faasi uuringus kasutati ravivastuse määramiseks vere fenüülalaniini (Phe) näitajate vähenemist 15% või enam. PKU-ga patsiendi ravi edukuse määramine ja ravimi kasutamise lõpetamine on raviarsti otsustada.

Kontrollitud efektiivsuse ja ohutuse andmed puuduvad patsientide kohta, kellel ei esine vähemalt 15% vere Phe taseme langust pärast sepiapteriini manustamist 14 päeva jooksul.

PKU-ga patsiendi ravi edukuse määramine ja ravimi kasutamise lõpetamine on raviarsti otsustada.

Eripopulatsioonid

Eakad

Sephience'i ohutus ja efektiivsus 65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole tõestatud. 65-aastastele ja vanematele patsientidele määramisel tuleb olla ettevaatlik.

Neerukahjustus

Sephience'i ohutus ja efektiivsus neerukahjustusega patsientidel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Sephience'i ohutus ja efektiivsus maksakahjustusega patsientidel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõik 5.2).

Lapsed

Sephience'i 3. faasi kliinilistes uuringutes kogesid mõned lapsed hüpofenüüalanineemiat, sealhulgas mõned patsiendid, kellel esines mitu madalat vere Phe taset (vt lõik 4.8).

Manustamisviis

Suukaudne.

Sephience'i tuleb manustada üks kord ööpäevas koos toiduga, kasutades mg/kg annustamist.

Sephience'i suukaudne pulber on saadaval 250 mg või 1000 mg kotikestes ning seda tuleb segada vees, õunamahlas või väikeses koguses pehmes toidus, näiteks õunapürees või moosides.

Sephience on mõeldud pikaajaliseks kasutamiseks.

Alla 16 kg kaaluvad patsiendid

Sephience tuleb segada vee või õunamahlaga (9 ml iga 250 mg kotikese kohta; 36 ml iga 1000 mg kotikese kohta) ja vajalikule annusele vastav osa sellest segust tuleb manustada suukaudse annustamissüstlaga. Enne annustamissüstlasse tõmbamist tuleb preparaati korralikult segada vähemalt 30 sekundit, kuni see on ühtlane ja tükkideta. Pärast segamist tuleb annus kohe manustada. Kui seda kohe ei manustata, võib vedela segu manustada 6 või 24 tunni jooksul, kui seda hoitakse vastavalt

toatemperatuuril (alla 25 °C) või külmkapis (2 °C kuni 8 °C). Enne manustamist tuleb preparaati veel kord vähemalt 30 sekundit segada. Annuse täieliku kättesaamise tagamiseks tuleb süstalt loputada täiendava vee või mahlaga (vähemalt 15 ml) ja neelata sisu kohe alla.

16 kg või rohkem kaaluvad patsiendid

Sephience tuleb segada vees või õunamahlas (9 ml iga 250 mg kotikese kohta; 20 ml iga 1000 mg kotikese kohta) või pehmes toidus (2 sl). Enne annustamissüstlasse tõmbamist tuleb preparaati vee või õunamahlaga korralikult segada vähemalt 30 sekundit ja pehme toiduga vähemalt 60 sekundit, kuni see on ühtlane ja tükkideta. Pärast segamist tuleb annus kohe manustada. Kui seda kohe ei manustata, võib vedeliku ja pehme toidu segu manustada 6 või 24 tunni jooksul, kui seda hoitakse vastavalt toatemperatuuril (alla 25 °C) või külmkapis (2 °C kuni 8 °C). Enne manustamist tuleb vedeliku segu ja pehmet toidusegu veel kord segada vastavalt vähemalt 30 sekundit ja 60 sekundit. Annuse täieliku kättesaamise tagamiseks loputada süstalt täiendava vee või mahlaga (vähemalt 15 ml) ja neelata sisu kohe alla.

Manustamine sondi kaudu

Sephience'i suukaudse pulbri ettenähtud annuse võib pärast veega segamist manustada 6 Fr või 8 Fr sondi kaudu. Enne ravimi manustamist tuleb järgida tootja juhiseid sondi kohta. Sephience'i manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Dieet

Sephience'iga ravitud patsiendid peavad käima regulaarselt kliinilises kontrollis, et kooskõlastada oma tervishoiuteenuse osutajaga sobiv Phe tarbimine (nt vere Phe ja türosiini taseme ning toitainete tarbimise jälgimine).

Dihüdrofolaadi reduktaasi (DHFR) inhibiitorite samaaegne kasutamine

Samaaegne sepiapteriini kasutamine DHFR-i inhibiitoritega (nt trimetoprim, metotreksaat, pemetrekseed, pralatreksaat ja trimetrekseer) võib nõuda sagedasemat vere Phe taseme jälgimist (vt lõik 4.5).

Pikaajalised ohutusandmed

Pikaajalised ohutusandmed PKU-ga patsientidel on piiratud (vt lõik 4.8 sepiapteriini seni hinnatud kõrvaltoimete kohta).

Teadaoleva toimega abained

Naatriumi sisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kotikeses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Isomalti sisaldus

Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Sepiapteriini reduktaasi (SR) inhibiitorid

Suukaudselt manustatav sepiapteriin imendub kiiresti ning muundatakse SR ja karbonüülreduktaasi toimele kiiresti ja ulatuslikult 7,8-dihüdrobiopteriiniks (BH2), mis seejärel DHFR toimele ühesuunaliselt BH4-ks muundatakse. Karbonüülreduktaasi kompenseeriva toime tõttu on SR inhibiitori koosmanustamine eeldatavasti minimaalse mõjuga sepiapteriini biotransformatsioonile. SR-puudulikkusega patsientidel on teatatud normaalsest Phe tasemest veres. Sellest hoolimata on soovitatav ettevaatus ja sagedasem vere Phe jälgimine Sephience'i manustamisel koos SR-i inhibiitoritega, nagu sulfasalasiin või sulfametoksasool.

DHFR-i inhibiitorid

DHFR vahendab BH2 muutumist BH4-ks, DHFR-i inhibeerimine võib potentsiaalselt põhjustada madalamat BH4 kontsentratsiooni. Siiski on mõju sepiapteriini kontsentratsioonile eeldatavasti minimaalne, kuna eliminatsiooniks on olemas mitu rada. Ettevaatust ja sagedasemat vere Phe jälgimist on vaja patsientidel, kui sepiapteriini manustatakse koos DHFR inhibiitoriga, nagu trimetoprim, metotreksaat, pemetrekseed, pralatreksaat ja trimetreksaat (vt lõik 4.4).

Vasodilatoorsed ravimpreparaadid

Ettevaatus on soovitatav Sephience'i samaaegsel kasutamisel ravimitega, mis põhjustavad vasodilatatsiooni, mõjutades lämmastikoksiidi (NO) metabolismi või toimet. Nende hulka kuuluvad klassikalised NO-doonorid (nt glütserüültrinitraat [GTN], isosorbiiddinitraat [ISDN], naatriumnitroprussiid [SNP] ja molsidomiin), fosfodiesteras-5 (PDE 5) inhibiitorid (nt sildenafil, vardenafiil või tadalafil) ning minoksidiil. Loomkatsetes ei avaldanud suukaudselt manustatud BH4 koos PDE-5 inhibiitoriga vererõhule mõju.

Levodopa

Sephience'i määramisel levodopaga ravi saavatele patsientidele tuleb olla ettevaatlik ning jälgida neuroloogiliste häirete, nagu krampihoogude süvenemine, suurenenud erutuvus ja ärrituvus, epileptilised hood ning epileptiliste hoogude ägenemine, võimalikku esinemist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Sepiapteriini kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Sepiapteriini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavaid ja hästi kontrollitud uuringuid. Ettevaatusena on parem vältida Sephience'i kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas sepiapteriin/metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/mitte alustamine Sephience'ga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Sepiapteriini toime kohta inimese viljakusele ei ole kliinilisi uuringuid läbi viidud. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Sephience ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Nagu allpool tabelis näidatud, olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed ülemiste hingamisteede infektsioon (19,8%); peavalu (15,3%); kõhulahtisus (14,9%); millele järgnes kõhuvalu (12,2%), rooja värvimuutus (4,5%) ja hüpofenüüalanineemia (2,7%).

Kõrvaltoimete tabel

Sepiapteriini kõrvaltoimete valik põhines kliinilistest uuringutest saadud tõendusmaterjalil. Allpool tabelis esitatud kõrvaltoimete sagedus arvutati PKUga patsientidel läbiviidud kahe põhikliinilise uuringu (uuring PTC923-MD-003-PKU ja uuring PTC923 MD 004 PKU) koondatud andmete põhjal. Need andmed hõlmasid 222 patsienti, kes said sepiapteriini kuni 60 mg/kg/ööpäevas, neist: 15 (6,8%) olid < 2-aastased, 25 (11,3%) olid 2 kuni < 6-aastased, 46 (20,7%) olid 6 kuni < 12-aastased, 55 (24,8%) olid 12 kuni < 18-aastased ja 81 (36,5%) olid ≥ 18-aastased ning ravi kestuse mediaan (nädalates) oli 34,286.

Kõrvaltoimed on loetletud allpool (tabel 6) MedDRA organsüsteemi klasside (SOC) järgi. Igas SOC-is on kõrvaltoimed esitatud sageduse vähenemas järjekorras. Sagedus on määratletud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 6: Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Sagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus Kõhuvalu*
	Sage	Väljaheite värvimuutus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüpofenüüalanineemia

* 3 MedDRA eelistatud terminite rühmitus: kõhuvalu, ülakõhuvalu, ebamugavustunne kõhus.

Lapsed

Üldiselt oli PKU kliinilistes uuringutes sepiapteriiniga lastel hästi talutav. Kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste kõigis laste vanuserühmades olid kooskõlas täiskasvanutel esinevate kõrvaltoimetega. Pikaajalise ohutuse andmed on piiratud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sephience'i üleannustamise korral ei ole spetsiifilist antidooti saadaval. Sephience'i üleannustamise ravi peab koosnema toetavast meditsiinilisest ravist, sealhulgas elutähtsate näitajate jälgimisest ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimisest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, erinevad seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ATC-kood: A16AX28

Toimemehhanism

Sepiapteriin on ensümaatilise kaasfaktori BH₄ loomulik eelühend, fenüülalaniini hüdroksülaasi (PAH) kriitiline kaasfaktor. Sepiapteriin toimib kahekordse farmakoloogilise šaperonina (sepiapteriin ja BH₄, millest kummalgil on oma seondumisafiinsus PAH variandiga), sealhulgas PAH variantidega, mida tavaliselt leidub PKU-s ja mis teadaolevalt ei ole tundlikud BH₄ suhtes, et parandada defektse PAH ensüümi aktiivsust, saavutades BH₄ kõrge raku sisese kontsentratsiooni. Parandades valesi volditud PAH ensüümi konformatsioonilist stabiilsust ja suurendades BH₄ rakusiseseid kontsentratsioone, on sepiapteriin võimeline tõhusalt vähendama vere Phe taset.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Sepiapteriini efektiivsust hinnati kolmes kliinilises uuringus PKU-ga patsientidel.

Uuring 1 (PTC923-MD-003-PKU) oli 2-osaline, ülemaailmne, topeltpime, randomiseeritud, platseebokontrolliga kliiniline uuring, milles osales 157 igas vanuses PKU-ga patsienti.

Uuringu 1. osas testiti ravivastust sepiapteriinile 14-päevase avatud raviga, millele järgnes vähemalt 14-päevane sepiapteriini väljauhtmine. Lisaks näitas 73,1% (114/156) uuringus osalejatest sepiapteriini manustamise järgselt $\geq 15\%$ -list vere Phe taseme langust. Sepiapteriini annus ≥ 2 -aastastel patsientidel oli 60 mg/kg/ööpäevas.

Uuringus osalejatel paluti jätkata oma tavapärase dieeti ilma muudatusteta.

≥ 2 -aastased patsiendid, kellel Phe sisaldus langes $\geq 15\%$, klassifitseeriti ravivastusega patsientideks ja jätkasid 2. osas (n = 110). Pärast 1. osa väljutusperioodi randomiseeriti patsiendid võrdselt saama kas sepiapteriini annuses 20 mg/kg ööpäevas 1. ja 2. nädalal, 40 mg/kg ööpäevas 3. ja 4. nädalal, 60 mg/kg ööpäevas 5. ja 6. nädalal (n = 56) või platseebot (n = 54) 6 nädalat. Esmast efektiivsust hinnati keskmise vere Phe taseme muutusega algtasemest kuni 5. ja 6. nädalani sepiapteriiniga ravitud rühmas võrreldes keskmise muutusega platseeborühmas patsientidel, kellel esines $\geq 30\%$ vähenemine vere Phe tasemes 1. osas. 2. osas olid demograafilised andmed kahe ravirühma vahel hästi tasakaalus (tabel 7). Vanuse mediaan teadva nõusoleku andmise ajal oli 14 aastat (vahemik: 2...54) ja rassiliselt olid osalejad valdavalt valged (91,8%). Enam kui pooltel (65,5%) 110-st osalejast oli PKU diagnoositud sünnihetkel ja enamusel (82,7%) oli „biokeemiliselt määratletud” mitteklassikaline PKU.

Tabel 7: Demograafilised andmed ja algtaseme näitajad

	Osalejad ainult 1. osas (n = 47)	Randomiseeritud ja ravitud osalejad 2. osas			Kõik ravitud osalejad (n = 157)
		Sepiapteriin (n = 56)	Platseebo (n = 54)	Kokku (n = 110)	
Vanus (aastates)					
n	47	56	54	110	157

	Osalejad ainult 1. osas (n = 47)	Randomiseeritud ja ravitud osalejad 2. osas			Kõik ravitud osalejad (n = 157)
		Sepiapteriin (n = 56)	Platseebo (n = 54)	Kokku (n = 110)	
Keskmine (SD)	18,4 (15,07)	16,5 (11,12)	18,4 (10,65)	17,4 (10,88)	17,7 (12,24)
Mediaan (min, max)	15,0 (1; 61)	13,0 (2; 47)	15,0 (4; 54)	14,0 (2; 54)	14,0 (1; 61)
Vanuse kategooria, n (%)					
≥ 1... < 2 aastat	3 (6,4)	0	0	0	3 (1,9)
≥ 2... < 6 aastat	5 (10,6)	7 (12,5)	3 (5,6)	10 (9,1)	15 (9,6)
≥ 6... < 12 aastat	11 (23,4)	17 (30,4)	12 (22,2)	29 (26,4)	40 (25,5)
≥ 12... < 18 aastat	10 (21,3)	14 (25,0)	19 (35,2)	33 (30,0)	43 (27,4)
≥ 18 aastat	18 (38,3)	18 (32,1)	20 (37,0)	38 (34,5)	56 (35,7)

SD, standardhälve

Kahe ravirühma erinevus oli statistiliselt oluline ($p < 0,0001$) (tabel 8).

Tabel 8: Keskmine vere Phe taseme muutus algtasemest 2. osa 5. ja 6. nädalani (esmane analüüsirühm, kus Phe vähenes algväärtusest ≥ 30% 1. osa jooksul)

	Sepiapteriin (n = 49)	Platseebo (n = 49)	Erinevus sepiapteriini ja platseebo vahel	p - väärtus
Algtase*				
Keskmine (SD)	646,11 (253,007)	654,04 (261,542)		
5. ja 6. nädal**				
Keskmine (SD)	236,04 (174,942)	637,85 (259,886)		
Keskmine muutus algtasemest (μmol/l)	-410,07 (204,442)	-16,19 (198,642)		
Keskmine protsentuaalne muutus algtasemest (%)	-62,8%	1,4%		
LS-i keskmine hinnang keskmisele muutusele algtasemest				
LS-i keskmine (SE)	-415,75 (24,066)	-19,88 (24,223)	-395,87 (33,848)	< 0,0001
95% CI	(-463,52, -367,97)	(-67,97, 28,21)	(-463,07, -328,66)	

CI - usaldusintervall (*confidence interval*); LS - vähimruut (*least squares*); MMRM - segamudel korduvateks mõõtmisteks (*mixed model for repeated measures*); Phe - fenüüülalaniin; SD - standardhälve (*standard deviation*); SE - standardviga (*standard error*)

* Algtase 2. osas on -1. ja 1. päeva vere Phe näitajate tasemete keskmine.

** Vere Phe näitajate kontsentratsioonid põhinesid 5. ja 6. nädala keskmistel väärtustel.

LS keskmised, standardvead, usaldusvahemikud ja p-väärtused pärinesid MMRM-ist, kus ravivastuse muutujaks oli vere Phe muutus algtasemest kuni algtaseme järgsete hindamiseni ja fikseeritud mõjud ravi, algtaseme vere Phe, algtaseme Phe kihi, visiidi ja ravi-visiidi koostoime osas.

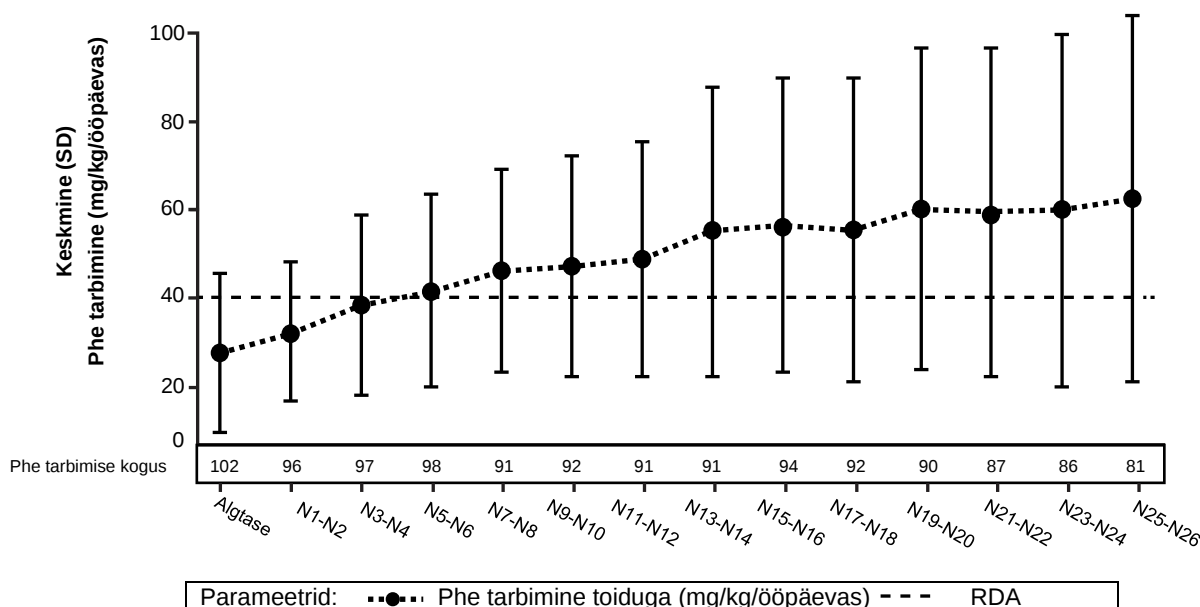
Sarnaseid reaktsioone täheldati klassikalise PKU-ga (*classical PKU*, cPKU) patsientide populatsioonis, kellel vähenes 6. nädalal vererakkude arv 69% võrra (n = 6) võrreldes platseebojärgse 3% suurenemisega (n = 9).

Uuring 2 (PKU-002) oli II faasi randomiseeritud, topeltristuv, avatud, aktiivse kontrollrühmaga, kontseptsiooni tõestav kliiniline uuring sepiapteriini kasutamise kohta PKU-ga patsientidel.

Uuring koosnes 6 järjestusrühmast, milles oli 4 patsienti rühma kohta, kokku 24 patsienti. Iga järjestusrühm randomiseeriti saama 7-päevast ravi sepiapteriiniga annuses 60 mg/kg/ööpäevas, sepiapteriiniga annuses 20 mg/kg/ööpäevas ja sapropteriindivesinikkloriidiga 20 mg/kg/ööpäevas, juhuslikus järjekorras, millele järgnes 7-päevane väljapemiseperiood pärast iga ravi. Esialgset efektiivsust hinnati vere Phe kontsentratsiooni vähenemise järgi. Esmase efektiivsuse iganädalase keskmise analüüsi tulemused näitasid, et ravi sepiapteriiniga põhjustas vere Phe kontsentratsioonide vähenemist võrreldes algtasemega, mis oli statistiliselt oluline kõigi raviviiside puhul (n = 24). Olenemata annusest vähenes suuremal osal sepiapteriiniga ravitud patsientidest plasma Phe vähemalt 10%, 20% ja 30% võrreldes sapropteriini 20 mg/kg/ööpäevas saavate patsientidega. Rohkem patsiente, kes said sepiapteriini annuses 60 mg/kg/ööpäevas, saavutasid normile vastava plasma Phe kontsentratsiooni (< 120 µmol/l) ja vere Phe sihtvahemikus (≤ 360 µmol/l), võrreldes sapropteriiniga annuses 20 mg/kg/ööpäevas. Kroonilise PKU-ga uuringus osalejatel põhjustas ravi sepiapteriiniga (60 mg/kg/ööpäevas) olulise vere Phe kontsentratsiooni vähenemise võrreldes algtasemega.

3. uuring (PTC923-MD-004-PKU) on käimasolev III faasi mitmekeskuseline avatud kliiniline uuring, millega hinnatakse ohutust ja toidust saadud Phe tolerantsi PKU-ga patsientidel pikaajalise ravi ajal sepiapteriiniga. Sada kuuskümmend üheksa (169) patsienti said ravi sepiapteriiniga 7,5 mg/kg/ööpäevas (osalejad vanuses 0 kuni < 6 kuud), 15 mg/kg/ööpäevas (osalejad vanuses 6 kuni < 12 kuud), 30 mg/kg/ööpäevas (osalejad vanuses 12 kuud kuni < 2 aastat) või 60 mg/kg/ööpäevas (osalejad vanuses ≥ 2 aastat). Vahepealsed andmed näitavad, et sepiapteriini ööpäevane manustamine on seotud ligikaudu 2,3-kordse keskmise ööpäevase Phe tarbimise suurenemisega (27,6 mg/kg/ööpäevas algtasemel võrreldes 62,5 mg/kg/ööpäevas 26. nädalal), säilitades samal ajal Phe taseme < 360 µmol/l. Enamikul uuringus osalejatel langes vere Phe vähemalt 15% (76,7% osalejatest) või 30% (67,4% osalejatest) (joonis 1).

Joonis 1: Keskmise (SD) Phe tarbimine toiduga aja jooksul toiduga saadud Phe taluvuse hindamise ajal (Toiduga saadud Phe taluvuse analüüsi komplekt)



Phe - fenüülalaniin; PKU - fenüülketonuuria; RDA (*recommended daily allowance*) - soovitatav päevane kogus; SD - standardhälve; N - nädal

Märkus: Algtase on määratletud kui ööpäevase toidust saadud Phe keskmine annus (mg/kg/ööpäevas) 1. kuul. RDA on 0,8 g valku/kg, mis vastab ligikaudu 40 mg/kg Phe-le ööpäevas. Vere Phe-taseme algväärtus on hindamisele eelneva 1...2. nädala keskmine. 1 g valku vastab ligikaudu 50 mg Phe-le.

Need andmed näitavad, et sepiapteriiniga ravi võib võimaldada väga piirava dieedi liberaliseerimist, mida PKU-ga patsiendid peavad järgima.

Uuringus osalejad, kellel on anamneesis allergiad või kõrvaltoimed sünteetilise BH₄ suhtes, jäeti kliinilisest uuringust välja.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Sephiencega läbi viidud uuringute tulemusi laste ühe või enama alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub sepiapteriin kiiresti ja maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub ligikaudu 1...3 tunni jooksul ning väheneb kiiresti (üldjuhul 12 tunni jooksul) alla kvantifitseerimise piiri (0,75 ng/ml). Maksimaalne sepiapteriini kontsentratsioon (C_{max}) oli umbes 2,80 ng/ml pärast 60 mg/kg annust üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul kõrge rasvasisalduse ja kõrge kaloraažiga dieediga. Pärast korduvat manustamist ei täheldatud sepiapteriini akumuleerumist.

Plasmasepiapteriin metaboliseerub ulatuslikult, moodustades farmakoloogiliselt aktiivse metaboliidi BH₄. BH₄ näiv lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 5 tundi. Nii BH₄ C_{max} kui ka kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala nullist 24 tunnini pärast annustamist (AUC_{0-24h}) suurenesid koos annusega, samas kui tõus oli väiksem kui proportsionaalne annus, kui sepiapteriini annus oli üle 20 mg/kg. BH₄ ei akumuleeru pärast korduvaid sepiapteriini annuseid kuni 60 mg/kg 7 päeva jooksul.

Toidu mõju

Kui sepiapteriini manustati koos madala rasvasisaldusega, madala kaloraažiga toiduga annusevahemikus 20...60 mg/kg, oli BH₄ ekspositsioon C_{max}-i puhul 1,69...1,72 korda suurem ja AUC_{0...24h} puhul 1,62...1,73 korda suurem kui tühja kõhuga manustamisel. Kui sepiapteriini manustati koos suure rasvasisalduse ja kõrge kaloraažiga toiduga, olid BH₄ ekspositsioon C_{max}-i puhul 2,21...2,26 korda suurem ja AUC_{0...24h} puhul 2,51...2,84 korda suurem kui tühja kõhuga manustamisel.

Sepiapteriini võib võtta mis tahes söögikorraga iga päev samal ajal.

Jaotumine

Sepiapteriini või BH₄ seondumine plasmavalguga on madal ning enamus sepiapteriinist ja BH₄-st plasmas on vabad avaldama farmakoloogilisi toimeid. *In vitro* uuringud näitavad, et sepiapteriin seondub plasmavalguga (keskmine 15,4%) 0,1% ditiotreitolli juuresolekul kontsentratsioonivahemikus 0,1...10 µM. Inimese plasmas oli BH₄ seondunud valguga 41,3% (2 µM juures), 33,0% (5 µM juures) ja 24,1% (15 µM juures) 0,5% β-merkaptopetanolli juuresolekul.

Tervetel isikutel täheldati pärast korduvat sepiapteriini suukaudset manustamist tserebrospinaalvedelikus kõrgeenenud BH₄ kontsentratsiooni.

Biotransformatsioon

Sepiapteriini metaboliseerivad SR/karbonüülreduktaas ja DHFR kaheastmelises ühesuunalises protsessis, moodustades BH₄. Eeldatakse, et BH₄ metabolism järgib sama rada nagu endogeenne BH₄, mis oksüdeerub, toimides samal ajal aromaatsete aminohapete hüdroksülaaside koensüümidenä, nagu PAH, türosiinhüdroksülaas, trüptofaanhüdroksülaas ja alküülglütseroolmonooksügenaas ning lämmastikoksiidi süntetaas, ning mõningaid metaboliite, nagu 4α-hüdroksütetrahydrobiopterin ja kinonoidihüdrobiopterin, saab taaskasutada BH₄ regeneerimiseks, mida vahendab pterin-4α-karbinoolamiini dehüdraataasi ja dihydropteridiini reduktaas.

Sepiapteriini ulatuslikku metabolismi täheldati inimestel pärast ¹⁴C-sepiapteriini ühekordset suukaudset annust. Peamine metaboolne rada hõlmas oksüdatsiooni/dehüdrogenatsiooni, redutseerimist/oksüdatsiooni, oksüdatiivset deaminatsiooni, dehüdratsiooni, külghela lõhustamist ja metülatiooni jne, üksi või kombinatsioonid.

Eritumine

Pärast suukaudset manustamist tervetele uuringus osalejatele metaboliseerus sepiapteriin ulatuslikult, metaboliidid eritusid peamiselt väljaheitega. Plasma sepiapteriin vähenes pärast C_{max} -i kiiresti alla kvantifitseerimispiiri, pärast manustamist tavaliselt 12 tunni jooksul. Plasma BH₄ vähenes pärast C_{max} -i monoeksponentsiaalselt. Lõplik poolväärtusaeg oli ligikaudu 5 tundi.

Pärast ¹⁴C-sepiapteriini ühekordset suukaudset annust tervetele täiskasvanud uuringus osalejatele leiti keskmiselt 6,71% manustatud radioaktiivsusest uriinis ja 26,18% väljaheites, kogusaagis oli 32,9% 240 tunni jooksul. Suurem osa radioaktiivsusest leiti esimese 48 tunni jooksul pärast manustamist (28,2%). ¹⁴C-sepiapteriini saadud radioaktiivsuse kogu renaalne kliirens oli 1,54 l/h (25,6 ml/min). Sepiapteriini lenduvate metaboliitide teket seedetraktis kinnitati *in vitro* uuringus, milles kasutati inimese soole mikrobiotat.

Eripopulatsioonid

Vanus

III faasi kliinilisse uuringusse olid kaasatud igas vanuses PKU patsiendid. Peale allomeetrilise mõju kliirensile ja jaotumismahule ei tuvastatud populatsiooni PK-uuringus täiendavat vanuse mõju.

Etniline kuuluvus ja rass

Aasiast pärit uuringus osalejatel täheldati suuremat kokkupuudet BH₄-ga. Jaapani etnilise võrdluse uuringus täheldati Jaapanis 10...24% kõrgemat AUC_{0-viimane} ja 14...29% kõrgemat BH₄ C_{max} -i võrreldes mitte-jaapanlastest osalejatega sepiapteriini annusevahemikus 20...60 mg/kg.

Neerukahjustus

Sepiapteriini farmakokineetikat ja ohutust neerukahjustusega patsientidel ei ole uuritud

Maksakahjustus

Sepiapteriini farmakokineetikat ja ohutust maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

Ravimite koostoimed

In vitro uuringud

In vitro uuringud näitavad, et sepiapteriin ja BH₄ ei ole tõenäoliselt CYP450-vahendatud metabolismi mõjutajad.

In vitro ei inhibeerinud sepiapteriin CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ega CYP3A4, ega indutseerinud CYP1A2, CYP2B6 ega CYP3A4.

In vivo uuringud

Tervetel isikutel suurendas sepiapteriini (20 mg/kg) ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) inhibiitori kurkumiini (2 g) samaaegne manustamine BH₄ kontsentratsiooni organismis vähesel määral. BH₄ C_{max} ja kontsentratsiooni-aja kõvera aluse pindala hinnangulised geomeetrilised keskmised suhtarvud (90% CI) alates nullist kuni viimase kvantifitseeriva mõõtmise ajani (AUC_{0-viimane}), kui sepiapteriini manustati koos kurkumiiniga, võrreldes sepiapteriiniga üksi, olid vastavalt 1,24 (1,15...1,33) ja 1,20 (1,13...1,28). Seda tagasihoidlikku tõusu ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Sepiapteriini ühekordse annuse samaaegne manustamine maksimaalse terapeutilise annusega 60 mg/kg BCRP substraadi rosuvastatiiniga (10 mg) ei mõjutanud rosuvastatiini PK toimet. Rosuvastatiini üldised hinnangulised GMR-id (90% CI) rosuvastatiini C_{max} ja AUC_{0-viimane} AUC korral, kui rosuvastatiini manustati koos sepiapteriiniga, võrreldes ainult rosuvastatiiniga, olid vastavalt 1,13 (1,00...1,28) ja 1,02 (0,93...1,13).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottidel täheldati pärast korduvat suukaudset manustamist sepiapteriiniga seotud neerutuubuli degeneratsiooni/regeneratsiooni, interstitsiaalset põletikku ja fibroosi kristallide ladestumisest papillaarsetesse kogumistuubulitesse. Need leiud olid osaliselt pöörduvad pärast 4-nädalast taastumisperioodi ja neerutoksilisust ei täheldatud BH₄ ekspositsioonitasemete juures, mis olid 2 korda suuremad kui kliinilised BH₄ ekspositsioonitasemed inimesele soovitatava maksimaalse annuse (*maximum recommended human dose*, MRHD) korral.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Isomalt (E953)

Mannitool (E421)

Naatriumkroskarmelloos (E468)

Ksantaankummi (E415)

Kolloidne veevaba ränidioksiid või kolloidne ränidioksiid (E551)

Sukraloos (E955)

Magneesiumstearaat (E470)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Iga annus tuleb manustada kohe pärast manustamiskõlblikuks muutmist. Kui manustamiskõlblikuks muudetud ravimit ei kasutata 24 tunni jooksul hoituna külmkapis (2 °C...8 °C) või 6 tunni jooksul hoituna temperatuuril kuni 25 °C, tuleb see hävitada.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kuumsuletud lamineeritud alumiiniumfooliumist kotike:

Polüetüleenereftalaat, valge töödeldud polüetüleen (polüester/fooliumside), alumiiniumfoolium (niiskuse barjäär) ja kuumakindel ionomeervaik (liimaine).

Iga karp sisaldab 30 üheannuselist kotikest.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Sondiga manustamise juhised

- 1) Enne manustamist veenduda, et enteraalne sond (suurus 6 Fr või 8 Fr) oleks takistusteta.
- 2) Loputada enteraalset sondi 10 ml veega.
- 3) Manustada vajalik annus Sephience'i suukaudset pulbrit 30 minuti jooksul pärast segamist (vt lõik 4.2).
- 4) Loputada enteraalset sondi vähemalt 5 ml (6 Fr toru) 15 ml (8 Fr toru) veega ja manustage loputusvedelik.

See ravim sobib kasutamiseks silikoonist ja polüüretaanist enteraalse sondiga.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sephience 250 mg suukaudne pulber kotikeses
sepiapteriin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kotike sisaldab 250 mg sepiapteriini.

3. ABIAINED

Sisaldab isomalti (E953). Täiendavat teavet vt infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne pulber
30 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

Manustage iga annus kohe pärast manustamiskõlblikuks muutmist. Segu tuleb hävitada, kui seda ei kasutata 24 tunni jooksul hoituna külmkapis (2 °C...8 °C) või 6 tunni jooksul hoituna temperatuuril alla 25 °C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1939/001

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Sephience 250 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

ALUMIINIUMIST KOTIKE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Sephience 250 mg suukaudne pulber kotikeses
sepiapteriin
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

250 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Pappkarp****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sephience 1000 mg suukaudne pulber kotikeses
sepiapteriin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kotike sisaldab 1000 mg sepiapteriini.

3. ABIAINED

Sisaldab isomalti (E953). Täiendavat teavet vt infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne pulber
30 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

Manustage iga annus kohe pärast manustamiskõlblikuks muutmist. Segu tuleb hävitada, kui seda ei kasutata 24 tunni jooksul hoituna külmkapis (2 °C...8 °C) või 6 tunni jooksul hoituna temperatuuril alla 25 °C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1939/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Sephience 1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Alumiiniumist kotike

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Sephience 1000 mg suukaudne pulber kotikeses
sepiapteriin
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1000 mg

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Sephience 250 mg suukaudne pulber kotikeses
Sephience 1000 mg suukaudne pulber kotikeses
sepiapteriin

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Sephience ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Sephience'i võtmist
3. Kuidas Sephience'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Sephience'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Sephience ja milleks seda kasutatakse

Sephience sisaldab toimeainena sepiapteriini, mis on, mis on vajalik kofaktor BH4 tootmiseks vajaliku loodusliku aine inimese valmistatud versioon. Seda vajavad teatud ensüümid (valgud) organismis, et lagundada aminohape fenüülalaniin (Phe) türosiiniks.

Sephience'i kasutatakse hüperfenüülalanineemia (kõrge Phe sisaldus veres) raviks igas vanuses patsientidel, kellel on fenüülketonuuria (PKU). Meie keha lagundab toidus sisalduva valgu aminohapeteks. PKU on pärilik haigus, kus inimesed ei saa lagundada aminohapet Phe, põhjustades selle kogunemist veres ja ajus, mis võib olla kahjulik.

Sepiapteriin aitab organismil lagundada Phe-d, mis võimaldab vähendada kahjulikku fenüülalaniini ülejääki veres.

2. Mida on vaja teada enne Sephience'i võtmist

Sephience'i ei tohi võtta

- kui olete sepiapteriini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Sephience'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teid ravitakse Sephience'iga, testib arst või meditsiiniõde teie verd regulaarselt, et kontrollida teie Phe taset.

Pikaajalised ohutusandmed PKU-ga patsientide kohta on piiratud (vt lõik 4 Sephience'i senini hinnatud kõrvaltoimete kohta).

Muud ravimid ja Sephience

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. **Eelkõige** peate oma arstile rääkima, kui kasutate ravimeid, mida nimetatakse "dihüdrofolaadi inhibiitoriteks" (DHFR), mille hulka kuuluvad antibiootikumid, immunosupressandid või vähi raviks kasutatavad ravimid (nt trimetoprim, metotreksaat, pemetrekseed, pralatreksaat ja trimetrekksaat), veresooni laiendavaid ravimeid (nt glütserüültrinitraat (GTN), isosorbiiddinitraat (ISDN), naatriumnitroprussiid (SNP), molsidomiin, minoksidiil) või levodopa (kasutatakse Parkinsoni tõve raviks). Nende ravimite kasutamine võib nõuda teie vere sagedasemat jälgimist.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Ettevaatusabinõuna on soovitatav vältida sepiapteriini kasutamist, kui olete rase või imetate.

Sephience ei mõjuta eeldavasti viljakust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Sephience ei mõjuta eeldatavasti autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Sephience sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kotikeses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Sephience sisaldab isomalti (E953)

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Sephience'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Sephience on saadaval pulbrina, mis segatakse vedelikuga, näiteks vee või õunamahlaga või muu pehme toiduga, ja segu võetakse seejärel suu kaudu. Ravimit võib manustada ka enteralse sondi kaudu.

Kui palju Sephience'i võtta

Annuse, mis sõltub teie vanusest ja kehakaalust kilogrammides (kg) arvutab teie arst, kes selle teile (või teie lapsele) on määranud. Vastavalt arvutatud annusele näitab arst teile, mitu kotikest te peaksite iga päev võtma.

Soovitatav annus on:

Alla 2-aastased lapsed

- Alla 6 kuu vanused: 7,5 mg/kg kehakaalu kohta üks kord ööpäevas
- 6 kuni 12 kuu vanused: 15 mg/kg kehakaalu kohta üks kord ööpäevas
- 12 kuni 24 kuu vanused: 30 mg/kg kehakaalu kohta üks kord ööpäevas

Täiskasvanud ja üle 2-aastased lapsed

Soovitatav annus on 60 mg/kg kehakaalu kohta üks kord ööpäevas.

Kuidas Sephience'i võtta

Sephience'i võib segada vee, õunamahlaga või pehmete toitudega, nagu õunapüree või moosid. Annus sõltub vanusest ja kehakaalust. Teie arst ütleb teile:

- Millist kotikese annust kasutada (250 mg või 1000 mg)

- Vee, õunamahla või pehme toidu koguse, mida Sephience'ile lisada
- Kogus, mida peate määratud annuse jaoks võtma
- Vajaduse korral võib Sephience'i manustada enteraalse sondi kaudu. Üksikasju selle kohta, kuidas seda teha, küsige oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt.

Annuserühmi on vanuse ja kaalu põhjal 4.

1. Alla 12 kuu vanustele ja alla 16 kg kaaluvatele imikutele (vt tabel 1)

- Võtke seda ravimit täpselt nii, nagu arst on teile öelnud, vastavalt määratud annusele.
- Selles annustamisrühmas kasutatakse **ühte** kotikest.
- Enne Sephience'i suukaudse pulbri kotikese avamist loksutage või koputage seda kõvale pinnale, et veenduda, et pulber on põhjas.
- Avage Sephience'i suukaudse pulbri kotike, rebides/või lõigates kotikese ülaosa ettevaatlikult.
- Segage **üks** 250 mg kotike **9 ml** vees või õunamahlas.
- Segage korralikult vähemalt 30 sekundit kuni segu on tükkideta.
- Pärast segamist manustada kohe; kui segu ei manustata kohe, võib seda säilitada kuni 24 tundi külmkapis (2 °C...8 °C) või 6 tundi temperatuuril alla 25 °C.
- Kui valmistatud segu kohe ei manustata, tuleb seda enne manustamist uuesti segada vähemalt 30 sekundit, kuni segu on tükkideta.
- Andke vajalik annus (vt tabel 1) süstlaga suhu või enteraalset sondi.
- Loputage süstalt täiendava vee või õunamahlaga (vähemalt 15 ml) ja neelake alla, et veenduda, et kogu annus on võetud.

Tabel 1: Kuidas arvutada annust alla 12 kuu vanustele lastele kehakaalu järgi

Kaal (kg)	Annus: 7,5 mg/kg/ööpäevas		Annus: 15 mg/kg/ööpäevas	
	Vanus: 0 kuni vähem kui 6 kuud		Vanus: 6 kuud kuni vähem kui 12 kuud	
	250 mg kotikeste arv	Manustatava annuse maht (ml)	250 mg kotikeste arv	Manustatava annuse maht (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. Lastele vanuses 12 kuud kuni alla 2 aasta ja kehakaaluga 16 kg või vähem (vt tabel 2)

- Võtke seda ravimit täpselt nii, nagu arst on teile öelnud, vastavalt määratud annusele.
- Enne Sephience'i suukaudse pulbri kotikes(t)e avamist loksutage või koputage seda kõvale pinnale, et veenduda, et pulber on põhjas.
- Avage Sephience'i suukaudse pulbri kotike(sed), rebides/või lõigates kotikese ülaosa ettevaatlikult.
- Segage iga 250 mg kotike (vt tabel 2) **9 ml** vee või õunamahlaga. Kui soovitakse kasutada rohkem kui ühte kotikest, võib kotikesed segada kokku vastava koguse vee või õunamahlaga (nt kaks 250 mg kotikest segada 18 ml vee või õunamahlaga).
- Segage korralikult vähemalt 30 sekundit kuni segu on tükkideta.
- Pärast segamist manustada kohe; kui segu ei manustata kohe, võib seda säilitada kuni 24 tundi külmkapis (2 °C...8 °C) või 6 tundi temperatuuril alla 25 °C.

- Kui valmistatud segu kohe ei manustata, tuleb seda enne manustamist uuesti segada vähemalt 30 sekundit kuni segu on tükkideta.
- Andke vajalik annus (vt tabel 2) süstlaga suhu või enteraalset sondi.
- Loputage süstalt täiendava vee või õunamahlaga (vähemalt 15 ml) ja neelake alla, et veenduda, et kogu annus on võetud.

Tabel 2: Kuidas arvutada annus lastele vanuses 12 kuud kuni alla 2 aasta kehakaalu järgi

Kaal (kg)	Annus: 30 mg/kg/ööpäevas	
	Vanus: 12 kuud kuni vähem kui 2 aastat	
	250 mg kotikeste arv	Manustatava annuse maht (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. Üle 2-aastastele lastele kehakaaluga 16 kg või vähem (vt tabel 3)

- Võtke seda ravimit täpselt nii, nagu arst on teile öelnud, vastavalt määratud annusele.
- Enne Sephience'i suukaudse pulbri kotike(s)t(e) avamist loksutage või koputage seda kõvale pinnale, et veenduda, et pulber on põhjas.
- Avage Sephience'i suukaudse pulbri kotike(sed), rebides/või lõigates kotikese ülaosa ettevaatlikult.
- Segage iga 250 mg kotike (vt tabel 2) **9 ml** vee või õunamahlaga. Kui soovitatakse kasutada rohkem kui ühte kotikest, võib kotikesed segada kokku vastava koguse vee või õunamahlaga (nt kaks 250 mg kotikest segada 18 ml vee või õunamahlaga).
- Segage korralikult vähemalt 30 sekundit kuni segu on tükkideta.
- Pärast segamist manustada kohe; kui segu ei manustata kohe, võib seda säilitada kuni 24 tundi külmkapis (2 °C...8 °C) või 6 tundi temperatuuril alla 25 °C.
- Kui valmistatud segu kohe ei manustata, tuleb seda enne manustamist uuesti segada vähemalt 30 sekundit kuni segu on tükkideta.
- Andke vajalik annus (vt tabel 3) süstlaga suhu või enteraalset sondi.
- Loputage süstalt täiendava vee või õunamahlaga (vähemalt 15 ml) ja neelake alla, et veenduda, et kogu annus on võetud.

Tabel 3: Kuidas arvutada annus üle 2-aastastele patsientidele kehakaaluga 16 kg või vähem

Kaal (kg)	Annus: 60 mg/kg/ööpäevas	
	Vanus: 2 aastat ja vanemad	
	250 mg kotikeste arv	Manustatava annuse maht (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

* Nelja 250 mg kotikese asemel võib ühe täis 1 000 mg kotikese segada 36 ml vee või õunamahlaga. Seda segu tuleb manustada süstlaga vastavalt tabelis 3 esitatud mahule.

4. 2-aastastele ja vanematele patsientidele kehakaaluga 16 kg või rohkem (vt tabel 4)

- Võtke seda ravimit täpselt nii, nagu arst on teile öelnud, vastavalt määratud annusele.
- Enne Sephience'i suukaudse pulbri kotikes(t)e avamist loksutage või koputage seda kõvale pinnale, et veenduda, et pulber on põhjas.
- Avage Sephience'i suukaudse pulbri kotike(sed), rebides/või lõigates kotikese ülaosa ettevaatlikult.
- Segage iga kotike (vt tabel 4) vee või õunamahlaga (9 ml iga 250 mg kotikese kohta; 20 ml iga 1000 mg kotikese kohta) või 2 spl õunapüree või moosiga. Kui soovitatakse kasutada rohkem kui ühte kotikest, võib kotikesed segada kokku vastava koguse vee või õunamahlaga (nt üks 250 mg kotike segada 9 ml vee või õunamahlaga ja üks 1000 mg kotike 20 ml vee või õunamahlaga).
- Kui kasutate vett või õunamahla, segage korralikult 30 sekundit kuni segu on tükkideta.
- Kui kasutate õunapüreed või moosi, segage korralikult vähemalt 60 sekundit kuni segu on tükkideta.
- Pärast segamist manustada kohe; kui segu ei manustata kohe, võib seda säilitada kuni 24 tundi külmkapis (2 °C...8 °C) või 6 tundi temperatuuril alla 25 °C.
- Kui valmistatud segu kohe ei manustata, tuleb seda enne manustamist uuesti segada vähemalt 30 sekundit või 60 sekundit, nagu eespool kirjeldatud.
- Jooge või andke vajalik annus (vt tabel 4) suhu, kasutades klaasist või plastist tassi, või andke vajalik annus enteraalse sondiga.
- Loputage anumad täiendava vee või õunamahlaga (vähemalt 15 ml) ja neelake alla, et veenduda, et kogu annus on võetud.

Tabel 4: Kuidas arvutada vajaliku annuse maht 2-aastastele ja vanematele patsientidele kehakaaluga 16 kg või rohkem

250 mg kotikeste arv	1000 mg kotikeste arv	Lisatava vee või õunamahla maht (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
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

250 mg kotikeste arv	1000 mg kotikeste arv	Lisatava vee või õunamahla maht (ml)
3	5	127
0	6	120

Kui te unustate Sephience'i võtta

Kui te unustate annuse võtta õigel ajal, võtke see kohe, kui teile meenub samal päeval või järgmisel päeval nagu tavaliselt.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Sephience'i võtmise

Ärge lõpetage Sephience'i võtmist ilma arstiga eelnevalt nõu pidamata, sest fenüülalaniini sisaldus veres võib suureneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekri.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- Ülemiste hingamisteede (nina ja kurgu) infektsioon
- Peavalu
- Kõhulahtisus
- Peavalu
- Abdomeni (kõhu)valu

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- Ebatavalise värviga väljaheited
- Madal fenüülalaniini (esmatähtis aminohape) tase veres

Teave Sephience'i pikaajalise ohutuse kohta on piiratud.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Sephience'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud kotikesel ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast ravimi segamist manustada kohe. Kui segu ei manustata kohe, võib seda säilitada kuni 24 tundi külmkapis (2 °C...8 °C) või 6 tundi temperatuuril alla 25 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Sephience sisaldab

- Toimeaine on sepiapteriin. Iga kotike sisaldab 250 mg või 1000 mg sepiapteriini.
- Teised koostisosad on mikrokristalne tselluloos (E460), isomalt (E953), mannitool (E421), naatriumkroskarmelloos (E468), ksantaankummi (E415), kolloidne veevaba ränidioksiid või kolloidne ränidioksiid (E551), sukraloos (E955) ja magneesiumstearaat (E470). Lisateavet isomalti (E953) ja naatriumi kohta vt lõigust 2.

Kuidas Sephience välja näeb ja pakendi sisu

Suukaudne pulber kotikeses on kollase kuni oranži värvusega. Pulber on ühekordselt kasutatavates kotikestes, mis sisaldavad 250 mg või 1000 mg sepiapteriini.

Sephience on saadaval karpides, mis sisaldavad 30 × 250 mg või 30 × 1000 mg kotikest.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**AT, BE, BG, CY, CZ, DK, DE, EE, EL, ES,
HR, HU, IE, ON SEE, LT, LU, LV, MT, NL,
EI, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE**
PTC Therapeutics International Ltd. (Ireland)
Tel: +353 (0)1 447 5165
medinfo@ptcbio.com

FR
PTC Therapeutics France
Tél: +33(0)1 76 70 10 01
medinfo@ptcbio.com

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.