

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sephience 250 mg jauhe, annospussi
Sephience 1 000 mg jauhe, annospussi

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Sephience 250 mg jauhe, annospussi

Yksi annospussi sisältää 250 mg sepiapteriinia.

Sephience 1 000 mg jauhe, annospussi

Yksi annospussi sisältää 1 000 mg sepiapteriinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Sephience 250 mg jauhe, annospussi

Yksi annospussi sisältää 400 mg isomaltitolia.

Sephience 1 000 mg jauhe, annospussi

Yksi annospussi sisältää 1 600 mg isomaltitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe.

Keltainen tai oranssi jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sephience on tarkoitettu hyperfenyylialaninemian (HPA) hoitoon aikuisille ja pediatrialle potilaille, joilla on fenyyliketonuria (PKU).

4.2 Annostus ja antotapa

Sephience-hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin on oltava perehtynyt fenyyliketonurian hoitoon.

Annostus

Sephience-valmisteen suositeltu annos (mg/kg/vrk), joka annetaan suun kautta kerran vuorokaudessa, perustuu ikään ja painoon (ks. taulukko 1). Suositeltu enimmäisannos on 60 mg/kg/vrk. Sephience-valmisteen suositeltu annos on 60 mg/kg/vrk vähintään 2-vuotiaille potilaille. Annosta voidaan kuitenkin pienentää, jos hoitava lääkäri pitää sitä tarpeellisenä tai asianmukaisena.

Taulukko 1: Suositeltu annos potilaan iän ja painon mukaan

Ikä	Suosittelun annos (mg/kg) Sephience-valmistetta vuorokaudessa
0 – < 6 kuukautta	7,5 mg/kg/vrk
6 – < 12 kuukautta	15 mg/kg/vrk
12 kuukautta – < 2 vuotta	30 mg/kg/vrk
≥ 2 vuotta	60 mg/kg/vrk

Alla olevissa taulukoissa 2–5 on esitetty annostiedot ikäryhmittäin enintään 16 kg painaville potilaille eri annoksilla (7,5; 15, 30 ja 60 mg/kg/vrk).

Taulukko 2: Suositeltu Sephience jauhe, annospussin annos painon mukaan alle 6 kuukauden ikäisille pediatriksille potilaille

Annos	7,5 mg/kg/vrk		
Ikä	0 < 6 kuukautta		
Paino (kg)	Kokonaisannos (mg)	Annospussien määrä (250 mg)	Annettava tilavuus (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

Taulukko 3: Suositeltu Sephience jauhe, annospussin annos painon mukaan 6 kuukauden – alle 12 kuukauden ikäisille pediatriksille potilaille

Annos	15 mg/kg/vrk		
Ikä	6 – < 12 kuukautta		
Paino (kg)	Kokonaisannos (mg)	Annospussien määrä (250 mg)	Annettava tilavuus (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

Annos	15 mg/kg/vrk		
Ikä	6 – < 12 kuukautta		
Paino (kg)	Kokonaisannos (mg)	Annospussien määrä (250 mg)	Annettava tilavuus (ml) (25 mg/ml)
14	210	1	8,4
15	225	1	9
16	240	1	9,6

**Taulukko 4: Suositeltu Sephience jauhe, annospussin annos painon mukaan
12 kuukauden – alle 2 vuoden ikäisille pediatriisille potilaille**

Annos	30 mg/kg/vrk		
Ikä	12 kuukautta – < 2 vuotta		
Paino (kg)	Kokonaisannos (mg)	Annospussien määrä (250 mg)	Annettava tilavuus (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

**Taulukko 5: Suositeltu Sephience jauhe, annospussin annos painon mukaan vähintään
2 vuoden ikäisille pediatriisille potilaille**

Annos	60 mg/kg/vrk		
Ikä	≥ 2 vuotta		
Paino (kg)	Kokonaisannos (mg)	Liuenneiden annospussien määrä (250 mg)	Annetun annoksen tilavuus (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

* Neljän 250 mg:n annospussin sijaan yksi täysi 1 000 mg:n annospussi voidaan sekoittaa 36 ml:aan vettä tai omenamehua. Tämä sekoitus on annettava ruiskussa taulukossa 5 kuvatus annoksen tilavuuden mukaisesti.

Suositteltu Sephience-jauhe, annospussin annos painon mukaan vähintään 2-vuotiaille ja vähintään 16 kg:n painoisille potilaille

Suositteltu annos on 60 mg/kg/vrk.

Vähintään 1 000 mg:n suuruisen ylläpitoannoksen osalta laskennallinen päivittäinen annos pyöristetään lähimpään 250 mg:n tai 1 000 mg:n kerrannaiseen tarpeen mukaan. Esimerkiksi laskennallinen 1 251–1 374 mg:n annos pyöristetään alaspäin 1 250 mg:aan, mikä vastaa yhtä 250 mg:n annospussia ja yhtä 1 000 mg:n annospussia. Laskennallinen 1 375–1 499 mg:n annos pyöristetään ylöspäin 1 500 mg:aan, mikä vastaa kahta 250 mg:n annospussia ja yhtä 1 000 mg:n annospussia.

Väliin jäänyt annos

Väliin jäänyt annos otetaan mahdollisimman pian. Normaalista annostusaikataulua on jatkettava seuraavana päivänä.

Hoidon keskeyttäminen

Keskeisessä vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa vasteen määrittämiseen käytettiin vähintään 15 %:n kynnsarvoa veren fenyylialaniinipitoisuuksissa.

Kontrolloituja tehokkuuden ja turvallisuuden tietoja ei ole saatavilla potilailta, joille ei ole tullut 15 %:n tai suurempaa veren fenyylialaniinipitoisuuden laskua saatuaan sepiapteriinia 14 päivän ajan. Hoitava lääkäri määrittää fenyyliketonuriapotilaan vasteen ja lääkevalmisteen käytön lopettamisen harkintansa perusteella.

Erytisryhmät

Iäkkäät

Sephience-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 65 vuoden ikäisten ja sitä vanhempien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä lääkettä yli 65-vuotille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Sephience-valmisteen turvallisuutta ja tehoa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Sephience-valmisteen turvallisuutta ja tehoa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Sephience-valmisteella tehdyissä vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa joillekin pediatrialle potilaille tuli hypofenyylalaninemiaa, joillekin potilaille myös useaan kertaan matalia veren fenyylialaniinipitoisuuksia (ks. kohta 4.8).

Antotapa

Suun kautta.

Sephience annetaan kerran vuorokaudessa aterian yhteydessä mg/kg -perusteisella annostuksella.

Sephience-jauhe on 250 mg:n tai 1 000 mg:n yksittäispusseissa, ja se sekoitetaan veteen, omenamehuun tai pieneen määrään pehmeää ruokaa, kuten omenasosetta ja -hillaa.

Sephience on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön.

Alle 16 kg painavat potilaat

Sephience sekoitetaan veteen tai omenamehuun (9 ml 250 mg:n annospussia kohden; 36 ml 1 000 mg:n annospussia kohden), ja tarvittavaa annosta vastaava osa tätä seosta annetaan suun kautta annosruiskulla. Valmistetta on sekoitettava ennen annosteluruiskuun vetämistä hyvin vähintään 30 sekunnin ajan, kunnes se on tasaista eikä siinä ole kokkareita. Annos on annettava heti, kun se on vedetty ruiskuun. Jos nesteseosta ei anneta välittömästi, se voidaan antaa 6 tunnin kuluessa, kun sitä säilytetään huoneenlämmössä (alle 25 °C:n lämpötilassa), tai 24 tunnin kuluessa, kun sitä säilytetään jääkaapissa (2 °C – 8 °C:n lämpötilassa). Valmistetta on sekoitettava uudelleen vähintään 30 sekunnin ajan ennen lääkkeen antoa. Jotta annos annetaan kokonaan, ruisku huuhdellaan vedellä tai mehulla (vähintään 15 ml) ja sisältö niellään välittömästi.

Vähintään 16 kg painavat potilaat

Sephience sekoitetaan veteen tai omenamehuun (9 ml yhtä 250 mg:n annospussia kohden; 20 ml yhtä 1 000 mg:n annospussia kohden) tai pehmeään ruokaan (yhteensä 2 ruokalusikallista). Valmistetta on sekoitettava hyvin vähintään 30 sekunnin ajan veden tai omenamehun kanssa ja vähintään 60 sekunnin ajan pehmeän ruoan kanssa. Sekoittamisen jälkeen annos annetaan välittömästi. Jos nestemäistä seosta tai pehmytruokaseosta ei anneta välittömästi, se voidaan antaa 6 tunnin kuluessa, kun sitä säilytetään huoneenlämmössä (alle 25 °C:n lämpötilassa), tai 24 tunnin kuluessa, kun sitä säilytetään jääkaapissa (2 °C – 8 °C:n lämpötilassa). Nestemäinen seos on sekoitettava uudelleen vähintään 30 sekunnin ajan ja pehmytruokaseokset vähintään 60 sekunnin ajan ennen lääkkeen antoa. Jotta annos annetaan kokonaan, astia huuhdellaan vedellä tai mehulla (vähintään 15 ml) ja sisältö niellään välittömästi.

Lääkkeenanto syöttöletkun kautta

Määrätty Sephience-jauheen annos voidaan antaa 6 Fr:n tai 8 Fr:n enteraalisen syöttöletkun kautta sen jälkeen, kun se on sekoitettu veteen. Syöttöletkun valmistajan ohjeita on noudatettava ennen lääkevalmisteen antoa. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet Sephience-valmisteen valmistelusta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ruokavalio

Sephience-hoitoa saaville potilaille on tehtävä säännöllisiä kliinisiä arviointeja, jotta yhdessä terveydenhuollon ammattilaisen kanssa on mahdollista varmistaa asianmukainen ruokavalion fenyylialaniinin saanti (mm. veren fenyylialaniini- ja tyrosiinipitoisuuksien sekä ravintoaineiden saannin seurannalla).

Samanaikainen Sephience-valmisteen ja dihydrofolaattireduktaasin (DHFR) estäjien käyttö

Sepiapteriinin antaminen samanaikaisesti DHFR:n estäjien kanssa (esim. trimetopriimi, metotreksaatti, pemetreksedi, pralatreksaatti ja trimetrekseatti) saattaa vaatia tiheämpää veren fenyylialaniinipitoisuuksien seurantaa (ks. kohta 4.5).

Pitkän aikavälin turvallisuustiedot

Fenyyliketonuriaa sairastavista potilaista on vain vähän pitkän aikavälin turvallisuustietoja (ks. kohdasta 4.8 tähän mennessä arvioidut sepiapteriinin haittavaikutukset).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annospussi, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Isomaltitolipitoisuus

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sepiapteriiniireduktaasin estäjät

Suun kautta annettu sepiapteriini imeytyy nopeasti ja konvertoituu laajalti sepiapteriiniireduktaasin ja karbonyyliireduktaasin kautta 7,8-dihydrobiopteriiniksi (BH2), jonka DHFR konvertoi sen jälkeen yksisuuntaisesti BH4:ksi. Sepiapteriiniireduktaasin estäjän samanaikaisella annolla odotetaan olevan korkeintaan vähäinen vaikutus sepiapteriinin biotransformaatioon karbonyyliireduktaasin kompensatorisesta vaikutuksesta johtuen. Potilailla, joilla oli sepiapteriiniireduktaasin vajausta, raportoitiin normaalit veren fenyylialaniinipitoisuudet. Tästä huolimatta varovaisuutta ja tiheämpää veren fenyylialaniinipitoisuuden seurantaa suositellaan annettaessa Sephience-valmistetta samanaikaisesti sepiapteriiniireduktaasin estäjien, kuten sulfasalatsiinin tai sulfametoksatsolin, kanssa.

DHFR:n estäjät

DHFR välittää BH2:n konversiota BH4:ksi. DHFR:n esto voi mahdollisesti saada aikaan pienemmän BH4:n pitoisuuden. Sepiapteriinin pitoisuuden odotetaan kuitenkin olevan vähäinen useista eliminaatioreiteistä johtuen. Varovaisuutta ja tiheämpää veren fenyylialaniinipitoisuuden seurantaa suositellaan annettaessa sepiapteriiniä DHFR:n estäjän, kuten trimetopriimin, metotreksaatin, pemetreksedin, pralatreksaatin ja trimetreksaatin kanssa (ks. kohta 4.4).

Vasodilatoriset lääkevalmisteet

Varovaisuutta suositellaan käytettäessä Sephience-valmistetta samanaikaisesti lääkevalmisteiden kanssa, jotka aiheuttavat vasodilataatiota vaikuttamalla typpioksidin (NO) metaboliaan tai vaikutukseen, mukaan lukien klassiset typpioksidin luovuttajat (esim. glyseryylitrinitraatti [GTN], isosorbidiidinitraatti [ISDN], natriumnitroprussidi [SNP] ja molsidomiini), fosfodiesteriinin tyypin 5 (PDE-5) estäjät (esim. sildenafili, vardenafiili tai tadalafili), ja minoksidili. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa suun kautta yhdessä PDE-5:n estäjän kanssa annetulla BH4:llä ei ollut vaikutusta verenpaineeseen.

Levodopa

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Sephience-valmistetta levodopahoitoa saaville potilaille. Neurologisia häiriöitä on seurattava, kuten konvulsioiden pahenemista, kiihtymyksen ja ärtyneisyyden lisääntymistä, epileptisiä kohtauksia ja epileptisten kohtausten pahenemista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Sepiapteriinin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Sepiapteriinillä ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia raskaana olevilla naisilla.

Varmuuden vuoksi Sephience-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö sepiapteriini ja/tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö Saphience-hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Sepiapteriinilla ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia ihmisen hedelmällisyyteen kohdistuvista vaikutuksista. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Saphience-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kuten jäljempänä olevassa taulukossa on esitetty, yleisimmät haittavaikutukset olivat ylähengitystieinfektio (19,8 %), päänsärky (15,3 %), ripuli (14,9 %), vatsakipu (12,2 %), ulosteen värimuutokset (4,5 %) ja hypofenyylialaninemia (2,7 %). Kaikki haittavaikutukset olivat lieviä, eikä vakavia haittavaikutuksia raportoitu.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Saphience-valmisteen haittavaikutusten valinta perustui kliinisistä tutkimuksista saatavilla olevaan näyttöön. Haittavaikutusten esiintyvyys, joka on esitetty alla olevassa luettelossa, laskettiin kahden fenyyliketonuriaa sairastavilla potilailla tehdyn keskeisen kliinisen tutkimuksen yhdistettyjen tietojen perusteella. Nämä tutkimukset olivat PTC923-MD-003-PKU ja PTC923-MD-004-PKU. Näihin tietoihin sisältyi 222 potilasta, joiden Saphience-altistus oli enintään 60 mg/kg/vrk. Heistä 15 (6,8 %) oli < 2-vuotiaita, 25 (11,3 %) oli 2 – < 6-vuotiaita, 46 (20,7 %) oli 6 – < 12-vuotiaita, 55 (24,8 %) oli 12 – < 18-vuotiaita ja 81 (36,5 %) oli vähintään 18-vuotiaita. Hoidon mediaanikesto oli 34,286 viikkoa.

Haittavaikutukset on lueteltu jäljempänä (taulukossa 6) MedDRA System Organ Class -elinjärjestelmäluokan (SOC) mukaan. Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on järjestetty alenevan esiintyvyyden järjestykseen. Esiintyvyydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 6: Haittavaikutukset

MedDRA system organ class	Esiintyvyys	Haittavaikutukset
Infektiot	Hyvin yleinen	Ylähengitystieinfektio
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli Vatsakipu*
	Yleinen	Ulosteen värimuutokset

MedDRA system organ class	Esiintyvyys	Haittavaikutukset
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hypofenyylialaninemia

* Kolmen MedDRA-haittavaikutustermien ryhmittely: vatsakipu, ylävatsakipu, epämukava tunne vatsassa.

Pediatriset potilaat

Fenyylketonurian kliinisissä tutkimuksissa sepiapteriini oli pediatriassa potilailla hyvin siedetty. Haittavaikutusten esiintyvyys, tyyppi ja vaikeusaste olivat kaikissa pediatrien potilaiden ikäryhmissä yhdenmukaisia aikuisilla esiintyneiden haittavaikutusten kanssa. Pitkäaikaista turvallisuutta koskevat tiedot ovat rajallisia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Sephience-valmisteen yliannostukseen ei ole saatavilla spesifistä vastaläkettä. Sephience-valmisteen yliannostuksen hoidon on koostuttava elintoimintoja tukevasta hoidosta, mukaan lukien elintoimintojen tarkkailu ja potilaan kliinisen tilan havainnointi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, ATC-koodi: A16AX28

Vaikutusmekanismi

Sepiapteriini on entsyymaattisen kofaktorin BH₄ luonnollinen esiaste, joka on fenyylialaniinihydroksylaasin (PAH) kriittinen kofaktori. Sepiapteriini toimii kaksoisfarmakologisena kaitsijaproteiinina (sepiapteriini ja BH₄, joilla on kummallakin oma sitoutumisaffiniteetti varianttiin PAH:iin), mukaan lukien fenyylketonuriassa yleisesti esiintyvät PAH-variantit, joiden tiedetään olevan insensitiivisiä BH₄:lle, parantaen viallisen PAH-entsyymin toimintaa, jolloin saavutetaan suuri BH₄:n pitoisuus solunsisäisesti. Sepiapteriini pystyy tehokkaasti pienentämään veren fenyylialaniinipitoisuutta tehostamalla väärin laskostuneen PAH-entsyymin konformaatiostabiilitettä ja suurentamalla BH₄:n solunsisäisiä pitoisuuksia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Sepiapteriinin tehoa arvioitiin kolmessa kliinisessä tutkimuksessa fenyylketonuriaa sairastavilla potilailla.

Tutkimus 1 (PTC923-MD-003-PKU) oli kaksiosainen, maailmanlaajuinen, kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumelääkekontrolloitu kliininen tutkimus, johon osallistui 157 kaikenikäistä fenyylketonuriaa sairastavaa potilasta.

Tutkimuksen osassa 1 testattiin sepiapteriiniin reagoitua. Siinä toteutettiin 14 vuorokauden pituinen avoin hoito sepiapteriinilla, jota seurasi vähintään 14 vuorokauden pituinen sepiapteriinista puhdistumisjakso. 73,1 %:lla (114/156) tutkittavista havaittiin veren fenyylialaniinipitoisuuksien

pieneminen ≥ 15 %:lla vasteena sepiapteriiniin. Sepiapteriiniannos oli ≥ 2 -vuotiailla potilailla 60 mg/kg/vrk.

Tutkittavia kehoitettiin jatkamaan normaalia ruokavaliotaan ilman muutoksia.

≥ 2 -vuotiaat potilaat, joiden veren fenyylialaniinipitoisuudet vähenivät ≥ 15 %, luokiteltiin vasteen saaneiksi ja he jatkoivat osaan 2 (n = 110). Osan 1 puhdistumisjakson jälkeen potilaat satunnaistettiin tasaisesti joko saamaan sepiapteriiniä 20 mg/kg vuorokaudessa viikoilla 1 ja 2, 40 mg/kg vuorokaudessa viikoilla 3 ja 4 ja 60 mg/kg vuorokaudessa viikoilla 5 ja 6 (n = 56), tai lumelääkettä (n = 54) 6 viikon ajan. Ensisiijaista tehoa arvioitiin sepiapteriinillä hoidetussa ryhmässä keskimääräisenä veren fenyylialaniinipitoisuuksien muutoksena lähtötasosta viikoilla 5 ja 6 verrattuna lumelääkeryhmän keskimääräiseen muutokseen potilailla, joiden veren fenyylialaniinipitoisuudet vähenivät ≥ 30 % osan 1 aikana. Osassa 2 demografiset ominaisuudet olivat hyvin tasapainossa kahden hoitohaaran välillä (taulukko 7). Tietoon perustuvan suostumuksen antamisen kohdalla mediaani-ikä oli 14 vuotta (vaihteluväli: 2–54), ja rodun osalta tutkittavat olivat pääasiassa valkoihoisia (91,8 %). Yli puolet (65,5 %) 110 tutkittavasta oli saanut fenyyliketonurian diagnoosin syntymän kohdalla, ja suurimmalla osalla (82,7 %) oli ”biokemiallisesti määritetty” ei-klassinen fenyyliketonuria.

Taulukko 7: Demografiset ominaisuudet ja lähtötason ominaisuudet

	Vain osaan 1 osallistuneet tutkittavat (n = 47)	Osassa 2 satunnaistetut ja hoidetut tutkittavat			Hoidettuja tutkittavia yhteensä (n = 157)
		Sepiapteriini (n = 56)	Lumelääke (n = 54)	Yhteensä (n = 110)	
Ikä (vuotta)					
N	47	56	54	110	157
Keskiarvo (SD)	18,4 (15,07)	16,5 (11,12)	18,4 (10,65)	17,4 (10,88)	17,7 (12,24)
Mediaani (min, max)	15,0 (1, 61)	13,0 (2, 47)	15,0 (4, 54)	14,0 (2, 54)	14,0 (1, 61)
Ikäkatteoria, n (%)					
$\geq 1 - < 2$ vuotta	3 (6,4)	0	0	0	3 (1,9)
$\geq 2 - < 6$ vuotta	5 (10,6)	7 (12,5)	3 (5,6)	10 (9,1)	15 (9,6)
$\geq 6 - < 12$ vuotta	11 (23,4)	17 (30,4)	12 (22,2)	29 (26,4)	40 (25,5)
$\geq 12 - < 18$ vuotta	10 (21,3)	14 (25,0)	19 (35,2)	33 (30,0)	43 (27,4)
≥ 18 vuotta	18 (38,3)	18 (32,1)	20 (37,0)	38 (34,5)	56 (35,7)

SD=keskihajonta

Ero kahden hoitoryhmän välillä oli tilastollisesti merkitsevä (p < 0,0001) (taulukko 8).

Taulukko 8: Keskimääräinen muutos veren fenyylialaniinipitoisuuksissa lähtötasosta viikolle 5 ja viikolle 6 osassa 2 (ensisijainen analyysijoukko, jossa fenyylialaniinipitoisuus väheni lähtötasoon verrattuna ≥ 30 % osan 1 aikana)

	Sepiapteriini (n = 49)	Lumelääke (n = 49)	Ero sepiapteriinin ja lumelääkkeen välillä	p-arvo
Lähtötaso*				
Keskiarvo (SD)	646,11 (253,007)	654,04 (261,542)		
Viikot 5 ja 6**				
Keskiarvo (SD)	236,04 (174,942)	637,85 (259,886)		

	Sepiapteriini (n = 49)	Lumelääke (n = 49)	Ero sepiapteriinin ja lumelääkkeen välillä	p-arvo
Keskimääräinen muutos lähtötasosta (mikromol/l)	-410,07 (204,442)	-16,19 (198,642)		
Keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötasosta (%)	-62,8 %	1,4 %		
Keskimääräisen lähtötasoon nähden tapahtuneen muutoksen LS-keskiarvon estimaatti				
LS-keskiarvo (SE)	-415,75 (24,066)	-19,88 (24,223)	-395,87 (33,848)	< 0,0001
95 %:n luottamusväli	(-463,52, -367,97)	(-67,97, 28,21)	(-463,07, -328,66)	

CI=luottamustaso; LS=pienimmät neliösummat; MMRM=sekamalli toistuville mittauksille; SD=keskihajonta; SE=keskivirhe

* Lähtötaso on päivän -1 ja päivän 1 veren fenyylialaniinipitoisuuksien keskiarvo osassa 2.

** Veren fenyylialaniinipitoisuudet perustuivat keskiarvoihin viikoilla 5 ja 6.

LS-keskiarvot, keskivirheet, luottamusvälit ja p-arvot olivat peräisin MMRM-mallista, jossa veren fenyylialaniinipitoisuuden muutosta lähtötasosta lähtötason jälkeisten arviointien kohdalla käytettiin vastemuuttujana, ja kiinteinä vaikutuksina käytettiin hoitoa, lähtötason veren fenyylialaniinipitoisuutta, käyntiä ja hoito x käynti-vuorovaikutusta.

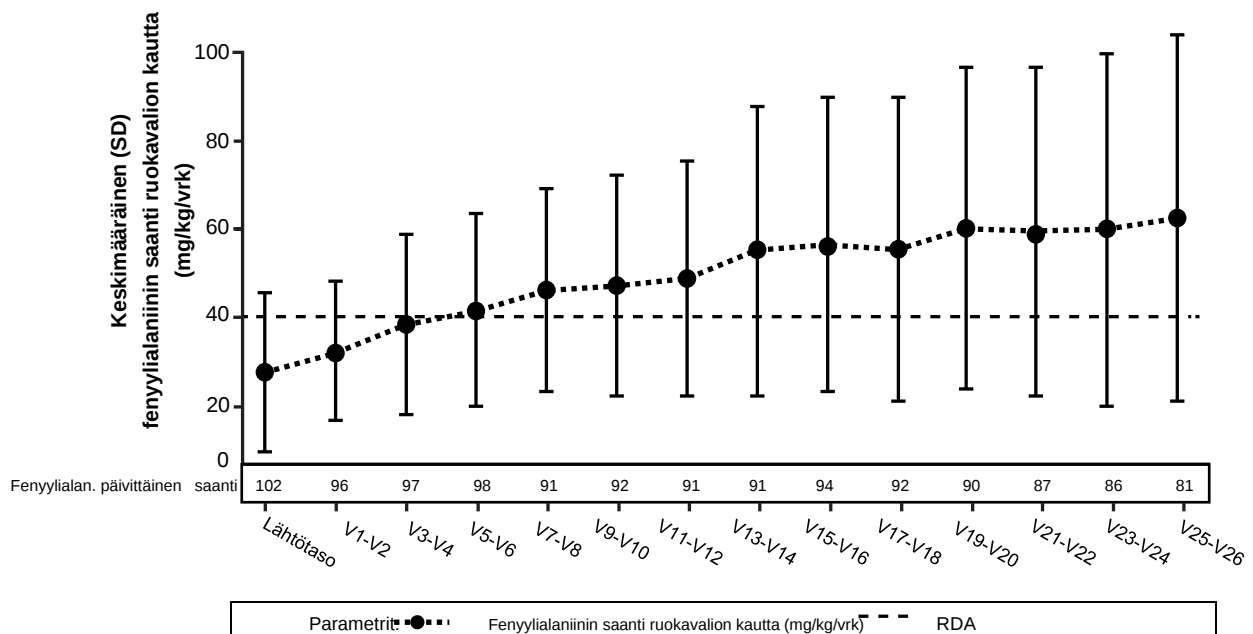
Vastaavia vasteita havaittiin klassista fenyyliketonuriaa sairastavien potilaiden populaatiossa, jossa veren fenyylialaniinipitoisuus oli 69 % pienempi viikolla 6 sepiapteriinia saaneilla tutkittavilla (n = 6) ja 3 % suurempi lumelääkkeen saamisen jälkeen (n = 9).

Tutkimus 2 (PKU-002) oli vaiheen 2 satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, avoin, aktiivikontrolloitu kliininen toteuttamiskelpoisuustutkimus, jossa tutkittiin sepiapteriinia fenyyliketonuriaa sairastavilla potilailla.

Tutkimus koostui 6 sekvenssiryhmästä, joissa oli 4 potilasta per ryhmä, eli potilaita oli yhteensä 24. Kukin sekvenssiryhmä satunnaistettiin saamaan 7 vuorokautta kestävinä hoitoina sepiapteriinia 60 mg/kg/vrk, sepiapteriinia 20 mg/kg/vrk ja saproteriinidihydrokloridia 20 mg/kg/vrk satunnaisessa järjestyksessä. Jokaisen hoidon jälkeen oli 7 vuorokauden pituinen puhdistumisjakso. Alustavaa tehoa arvioitiin veren fenyylialaniinipitoisuuksien pienenemisenä. Ensisijaisen tehon viikoittaisen keskiarvoanalyysin tulokset osoittivat, että sepiapteriinihoito johti veren fenyylialaniinipitoisuuksien vähenemiseen lähtötasoon verrattuna, tilastollisesti merkitsevästi kaikkien hoitojen osalta (n = 24). Suuremmalla osalla sepiapteriinihoitoa saaneista potilaista annoksesta riippumatta plasman fenyylialaniinipitoisuus väheni vähintään 10 %, 20 % ja 30 % verrattuna saproteriinia 20 mg/kg/vrk saaneisiin potilaisiin. Sepiapteriinia 60 mg/kg/vrk saaneet potilaat saavuttivat normalisoituneet plasman fenyylialaniinipitoisuudet (< 120 mikromol/l) ja veren fenyylialaniinipitoisuudet tavoitealueella (≤ 360 mikromol/l) verrattuna saproteriinia 20 mg/kg/vrk saaneisiin potilaisiin. cPKU-potilailla sepiapteriinihoito (60 mg/kg/vrk) johti merkitsevään veren fenyylialaniinipitoisuuden vähenemiseen lähtötasoon verrattuna.

Tutkimus 3 (PTC923-MD-004-PKU) on meneillään oleva, vaiheen 3 kliininen monikeskustutkimus, jossa arvioidaan turvallisuutta ja ravinnon fenyylialaniinisietoa pitkäaikaisen sepiapteriinihoidon aikana fenyyliketonuriaa sairastavilla potilailla. 169 potilasta sai sepiapteriinihoitoa annoksella 7,5 mg/kg vuorokaudessa 0 – < 6 kuukauden ikäisille tutkittaville, 15 mg/kg vuorokaudessa 6 – < 12 kuukauden ikäisille tutkittaville, 30 mg/kg vuorokaudessa 12 kuukauden – < 2 vuoden ikäisille tutkittaville tai 60 mg/kg vuorokaudessa ≥ 2 vuoden ikäisille tutkittaville. Välianalyysin tiedot viittaavat siihen, että päivittäinen sepiapteriinin annostelu oli yhteydessä 2,3-kertaiseen päivittäiseen keskimääräiseen fenyylialaniinin saantiin (27,6 mg/kg/vrk lähtötasolla ja 62,5 mg/kg/vrk viikolla 26), fenyylialaniinipitoisuuden säilyessä tasolla < 360 mikromol/l. Suurin osa tutkittavista saavutti vähintään 15 %:n (76,7 % tutkittavista) tai 30 %:n (67,4 % tutkittavista) vähenemisen veren fenyylialaniinipitoisuudessa (kuva 1).

Kuva 1: Keskimääräinen (SD) fenyylialaniinin saanti ruokavaliossa ajan suhteen ruokavalion fenyylialaniinitoleranssin arvioinnin aikana (ruokavalion fenyylialaniinitoleranssin analyysijoukko)



PKU=fenyyliketonuria; RDA=suosittelun päivittäinen saanti; SD=keskihajonta; V=viikko
Huomautus: Lähtötasoksi on määritelty päivittäisen fenyylialaniinin ruokavalion kautta saannin keskiarvo (mg/kg/vrk) 1. kuukautena. Suositeltu päivittäinen saanti on 0,8 g proteiinia/kg (vastaa noin 40 mg/kg/vrk fenyylialaniinia). Veren fenyylialaniinin pitoisuuksien lähtötaso on viikkojen 1–2 arviointia edeltävän jakson keskiarvo. 1 gramma proteiinia vastaa noin 50 milligrammaa fenyylialaniinia.

Nämä tiedot osoittavat, että sepiapteriinillä voi olla mahdollista vapauttaa erittäin rajoittavaa ruokavaliota, jota fenyylifenyylialaniinuria sairastavien potilaiden on noudatettava.

Henkilöt, joilla oli aiemmin ollut allergioita tai haittavaikutuksia synteettisestä BH₄:stä, suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Sephience-valmisteen käytöstä yhdessä tai useammassa pediatriassa potilasryhmässä hyperfenyyylialanineman (HPA) hoidossa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu sepiapteriini imeytyy nopeasti, ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan noin 1–3 tunnissa ja laskevat nopeasti määritysrajan (0,75 ng/ml) alapuolelle (yleensä 12 tunnin kuluessa). Sepiapteriinin enimmäispitoisuus (C_{max}) plasmassa oli noin 2,80 ng/ml 60 mg/kg vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan annetun hoidon myötä, käytettäessä runsasrasvaista, kaloripitoista ruokavaliota. Sepiapteriinin kertymistä ei havaittu toistuvan annostelun jälkeen.

Plasman sepiapteriini metaboloituu laajasti, muodostaen farmakologisesti aktiivisen metaboliitin BH₄. BH₄:n näennäinen terminaalinen puoliintumisaika on noin 5 tuntia. Sekä BH₄:n C_{max}-pitoisuus että pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala nollahetkestä 24 tuntiin annoksen jälkeen (AUC_{0-24h}) lisääntyivät annoksen myötä. Nousu oli pienempää kuin annossuhteista, kun sepiapteriinin annos oli yli 20 mg/kg. Toistuvien 7 vuorokauden aikana annettujen, enintään 60 mg/kg suuruisten sepiapteriiniannosten jälkeen ei esiinny BH₄:n kertymistä.

Ruoan vaikutus

Kun sepiapteriinia annettiin vähärasvaisen, vähäkalorisen aterian yhteydessä annosalueella 20–60 mg/kg, BH₄-altistukset olivat 1,69–1,72-kertaisia C_{max}-pitoisuuden osalta ja 1,62–1,73-kertaisia AUC_{0-24h}-arvon osalta verrattuna paastotilassa annettuun annokseen. Kun sepiapteriinia annettiin rasvapitoisen aterian yhteydessä, BH₄-altistukset olivat 2,21–2,26-kertaisia C_{max}-pitoisuuden osalta ja 2,51–2,84-kertaisia AUC_{0-24h}-arvon osalta verrattuna paastotilassa annettuun annokseen.

Sepiapteriini voidaan ottaa aterian yhteydessä mihin aikaan päivästä tahansa samaan aikaan joka päivä.

Jakautuminen

Sepiapteriinin tai BH₄:n sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä, ja suurimmalla osalla plasmassa olevasta sepiapteriinistä ja BH₄:stä voi olla farmakologisia vaikutuksia. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että sepiapteriini sitoutuu (keskiarvo 15,4 %) plasman proteiineihin 0,1 %:n ditiotreitolin käytön yhteydessä, sen pitoisuuden ollessa 0,1–10 mikrom. 0,5 %:n β-merkaptopetanolia käytettäessä BH₄ sitoutui 41,3-prosenttisesti (2 mikrom:n pitoisuudella), 33,0-prosenttisesti (5 mikrom:n pitoisuudella) ja 24,1-pitoisuudella (15 mikrom:n pitoisuudella) ihmisen plasman proteiineihin.

Terveillä tutkittavilla havaittiin kohonnutta BH₄-pitoisuutta aivo-selkäydinnesteessä toistuvan sepiapteriinin suun kautta annon jälkeen.

Biotransformaatio

Sepiapteriini metaboloituu SR/karboxylylireduktaasin ja DHFR:n kautta kaksivaiheisessa yksisuuntaisessa prosessissa, jossa muodostuu BH₄:ää. BH₄:n metabolian oletetaan noudattavan samaa reittiä kuin endogeenisen BH₄:n. Se hapettuu toimien samalla aromaattisten aminohappohydroksylaasien, kuten PAH:n, tyrosiinihydroksylaasin, tryptofaanihydroksylaasin ja alkyyliglyserolimonoksygenaasin sekä typpioksidisyntaasin koentsyyminä. Joitakin metaboliitteja, kuten 4α-hydroksytetrahydrobiopteriinia ja kinonoidihydrobiopteriinia, voidaan kierrättää BH₄:n tuottamiseksi pteriini-4α-karbinoliamiinidehydraasi- ja dihydropteridiinireduktaasivälitteisesti.

Sepiapteriini metaboloitui laajasti ihmisellä suun kautta otetun ¹⁴C-sepiapteriinin kerta-annoksen jälkeen. Tärkeimpään metaboliseen reittiin kuului oksidaatio/dehydrogenaatio, reduktio/oksidatio, oksidatiivinen deaminaatio, dehydraatio, sivuketjun pilkkoutuminen ja metylaatio jne, yksin tai yhdessä.

Eliminaatio

Kun sepiapteriinia annettiin terveille ihmistutkittaville suun kautta, se metaboloitui laajasti, ja metaboliitit erittyivät pääasiassa ulosteeseen. Sepiapteriinin pitoisuus plasmassa väheni nopeasti C_{max}-pitoisuuden saavuttamisen jälkeen määritysrajan alapuolelle, yleensä 12 tunnin kuluttua annoksesta. Plasman BH₄ laski monoeksponentiaalisesti C_{max}-pitoisuuden jälkeen. Terminaalinen puoliintumisaika oli noin 5 tuntia.

Suun kautta otetun ¹⁴C-sepiapteriinin kerta-annoksen jälkeen terveillä tutkittavilla havaittiin radioaktiivisuusannoksesta keskimäärin 6,71 % virtsassa ja 26,18 % ulosteissa, jolloin kokonaispalautuma oli 32,9 % 240 tunnin aikana. Suurin osa tästä radioaktiivisuudesta palautui ensimmäisten 48 tunnin kuluessa annoksesta (28,2 %). ¹⁴C-sepiapteriinistä peräisin olevan radioaktiivisuuden munuaispuhdistuma oli yhteensä 1,54 l/h (25,6 ml/min). Sepiapteriinin volatiilien metaboliittien muodostuminen maha-suolikanavaan vahvistettiin *in vitro* -tutkimuksessa, jossa käytettiin ihmisen suolistomikrobistoa.

Erityisryhmät

Ikä

Kaikenikäisiä fenyyliketonuriaa sairastavia potilaita otettiin mukaan vaiheen 3 klinisiin tutkimuksiin. Populaatiofarmakokineettisessä tutkimuksessa ei havaittu ikään liittyviä vaikutuksia, lukuun ottamatta puhdistumaan ja jakautumistilavuuteen kohdistuvaa allometristä vaikutusta.

Etninen tausta ja rotu

Aasialaisilla tutkittavilla havaittiin suurempaa BH₄-altistusta. Japanissa etnisen alkuperän vaikutusta selvittäneessä tutkimuksessa japanilaisilla havaittiin 10–24 % korkeampi AUC_{0-viimeinen}-arvo ja 14–29 % korkeampi C_{max}-pitoisuus BH₄:n osalta ei-japanilaisiin tutkittaviin verrattuna sepiapteriinin annosalueella 20–60 mg/kg.

Munuaisten vajaatoiminta

Sepiapteriinin farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Sepiapteriinin farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimukset

In vitro -tutkimukset osoittavat, että sepiapteriini ja BH₄ eivät todennäköisesti häiritse CYP450-välitteistä metaboliaa.

In vitro -ympäristössä sepiapteriini ei estänyt CYP1A2:ta, CYP2B6:ta, CYP2C8:aa, CYP2C9:ää, CYP2C19:ää, CYP2D6:ta tai CYP3A4:ää eikä indusoinut CYP1A2:ta, CYP2B6:ta tai CYP3A4:ää.

In vivo -tutkimukset

Terveillä tutkittavilla sepiapteriinin (20 mg/kg) samanaikainen anto rintasyöpäresistenssiproteiinin (BRCP) estäjän kurkumiinin (2 g) kerta-annoksen kanssa lisäsi hieman BH₄-altistusta. BH₄:n C_{max}-pitoisuuden arvioitu GMR-suhde (90 %:n luottamusväli) oli 1,24 (1,05–1,33) ja nollahetken ja viimeisen määritettävissä olevan mitta-arvon välisen aika-pitoisuuskuvaajan alle jäävän pinta-alan (AUC_{0-viimeinen}-arvon) arvioitu GMR-suhde (90 %:n luottamusväli) oli 1,20 (0,93–1,28). Tämän vähäisen lisääntymisen ei katsota olevan kliinisesti merkittävää.

Sepiapteriinin kerta-annoksen antaminen terapeuttisella enimmäisannoksella 60 mg/kg BCRP:n substraatin rosuvastatiinin (10 mg) kanssa ei vaikuttanut rosuvastatiinin farmakokinetiikkaan. Rosuvastatiinin C_{max}-pitoisuuden arvioitu GMR-suhde (90 %:n luottamusväli) oli 1,13 (1,00–1,28) ja AUC_{0-viimeinen}-arvon arvioitu GMR-suhde (90 %:n luottamusväli) oli 1,02 (0,93–1,13), kun rosuvastatiinia annettiin samanaikaisesti sepiapteriinin kanssa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla havaittiin toistuvan suun kautta annon jälkeen sepiapteriiniin liittyvää munuaistiehyiden degeneraatiota/regeneraatiota, interstitiaalista tulehdusta ja fibroosia, joka johtui kristallien kertymästä papillaarisiin kokoojaputkiin. Nämä löydökset korjautuivat osittain 4 viikon toipumisjakson jälkeen, eikä munuaistoksisuutta ilmennyt BH₄-altistuksella, joka oli 2-kertainen verrattuna kliiniseen BH₄-altistukseen ihmisen enimmäissuositusannoksella (MRHD).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Isomaltitoli (E953)

Mannitoli (E421)

Kroskarmelloosinatrium (E468)

Ksantaanikumi (E415)

Vedetön kolloidinen piidioksidi tai kolloidinen piidioksidi (E551)

Sukraloosi (E955)

Magnesiumstearaatti (E470)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Jokainen annos annetaan välittömästi käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Käyttökuntoon saatettu annos on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 24 tunnin kuluessa käyttökuntoon saattamisesta, kun sitä säilytetään jääkaapissa (2–8 °C:ssa), tai 6 tunnin kuluessa käyttökuntoon saattamisesta, kun sitä säilytetään alle 25 °C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Lämpötiivistetty laminoitu alumiinifoliopussi:

Polyeteenitereftalaatti, valkoinen puristettu polyetyleni (polyesteri/foliosidos), alumiinifolio (kosteuseste) ja lämpötiivistetty ionomeerinen harts (liima-aine).

Yksi pakkaus sisältää 30 kerta-annospussia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ohjeet lääkkeen antoon enteraalisen ruokintaletkun kautta

- 1) Varmista ennen lääkkeen antoa, että enteraalinen ruokintaletku (koko 6 Fr tai 8 Fr) ei ole tukossa.
- 2) Huuhtelee enteraalinen ruokintaletku 10 ml:lla vettä.
- 3) Anna tarvittava Sephience-jauheen annos 30 minuutin kuluessa sekoittamisesta (ks. kohta 4.2).
- 4) Huuhtelee enteraalinen ruokintaletku vähintään 5 ml:lla vettä (6 Fr:n letku) tai 15 ml:lla vettä (8 Fr:n letku) ja anna huuhteluneste.

Tämä lääkevalmiste on yhteensopiva käytettäväksi silikonista ja polyuretaanista valmistetun enteraalisen ruokintaletkun kanssa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sephience 250 mg jauhe, annospussi
sepiapteriini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi sisältää 250 mg sepiapteriiniä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää isomaltitolia (E953). Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Jauhe
30 annospussia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Jokainen annos annetaan välittömästi käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Seos on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 24 tunnin kuluessa, kun sitä säilytetään jääkaapissa (2–8 °C:ssa), tai 6 tunnin kuluessa, kun sitä säilytetään alle 25 °C:n lämpötilassa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1939/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Sephience 250 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ALUMIININEN ANNOSPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Sephience 250 mg jauhe, annospussi
sepiapteriini
Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

250 mg

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Pahvikotelo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sephience 1 000 mg jauhe, annospussi
sepiapteriini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi sisältää 1 000 mg sepiapteriiniä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää isomaltitolia (E953). Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Jauhe
30 annospussia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Jokainen annos annetaan välittömästi käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Seos on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 24 tunnin kuluessa, kun sitä säilytetään jääkaapissa (2–8 °C:ssa), tai 6 tunnin kuluessa, kun sitä säilytetään alle 25 °C:n lämpötilassa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1939/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Sephience 1 000 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Alumiininen annospussi

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Sephience 1 000 mg jauhe, annospussi
sepiapteriini
Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 000 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Sephience 250 mg jauhe, annospussi
Sephience 1 000 mg jauhe, annospussi
sepiapteriini

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Sephience on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Sephience-valmistetta
3. Miten Sephience-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Sephience-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Sephience on ja mihin sitä käytetään

Sephience sisältää vaikuttavana aineena sepiapteriinia, joka on keinotekoinen versio luontaisesti esiintyvistä aineista, jota tarvitaan kofaktori BH₄:n tuottamiseen. Tiedetyt elimistön entsyymit (proteiinit) tarvitsevat sitä fenyylialaniini-nimisen aminohapon pilkkomiseksi tyrosiiniksi.

Sephience-valmistetta käytetään hyperfenyyialaninemian (korkean veren fenyylialaniinipitoisuuden) hoitoon kaikenikäisillä potilailla, joilla on fenyyliketonuria (PKU). Elimistö pilkkoo elintarvikkeissa olevan proteiinin aminohapoiksi. Fenyyliketonuria on perinnöllinen sairaus, jossa henkilön elimistö ei pysty pilkkomaan fenyylialaniinia (erästä aminohappoa). Tämä aiheuttaa sen kertymisen vereen ja aivoihin, joka voi olla haitallista.

Sepiapteriini auttaa pilkkomaan fenyylialaniinia, mikä mahdollistaa haitallisen veressä olevan ylimääräisen fenyylialaniinin määrän vähentämisen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Sephience-valmistetta

Älä ota Sephience-valmistetta

- jos olet allerginen sepiapteriinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Sephience-valmistetta.

Kun saat Sephience-hoitoa, lääkäri tai sairaanhoitaja tekee verikokeita säännöllisesti fenyylialaniinipitoisuuden tarkistamiseksi.

Pitkäaikaisesta turvallisuudesta fenyyliketonuriapotilailla on vain vähän tietoja (ks. kohdasta 4 tähän mennessä arvioidut Sephience-valmisteen hättävähäikutukset).

Muut lääkevalmisteet ja Sephience

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Kerro lääkäriille **erityisesti**, jos käytät joitakin dihydrofolaaatin (DHFR:n) estäjiksi kutsuttuja lääkkeitä, joihin kuuluvat antibiootit, immuunijärjestelmän toimintaa vaimentavat (immunosuppressiiviset) lääkkeet ja syövän hoitoon tarkoitettut lääkkeet (esim. trimetopriimi, metotreksaatti, pemetreksidi, pralatreksaatti ja trimetrekksaatti), verisuonten laajentumista aiheuttavat lääkkeet (esim. glyseryyliitrinitraatti, isosorbidiidinitraatti, natriumnitroprussidi, molsidomiini, minoksidiili) tai levodopa (käytetään Parkinsonin taudin hoitoon). Näiden lääkkeiden käyttäminen voi edellyttää tiheämpää verinäytetseurainta.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Varmuuden vuoksi on suositeltavaa välttää sepiapteriinin käyttöä, jos olet raskaana tai imetät.

Sephience-valmisteen ei odoteta vaikuttavan hedelmällisyyteen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sephience-valmisteen ei odoteta vaikuttavan ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Sephience sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annospussi, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Sephience sisältää isomaltitolia (E953)

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

3. Miten Sephience-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Sephience on saatavana jauheena, joka liuotetaan nesteeseen, kuten veteen tai omenamehuun, tai muuhun pehmeään ruokaan, ja seos otetaan sen jälkeen suun kautta. Lääke voidaan myös antaa ruokintaletkulla suolistoon.

Kuinka paljon Sephience-valmistetta otetaan

Annos riippuu iästäsi ja painostasi kilogrammoina (kg). Annoksen laskee lääkäri, joka määrää lääkkeen sinulle (tai lapsellesi). Lasketun annoksen perusteella lääkäri kertoo, miten monta annospussia sinun on otettava päivässä.

Suositteltu annos on:

Alle 2-vuotiaat lapset

- Alle 6 kuukauden ikäiset: 7,5 mg/painokilo kerran päivässä
- 6–12 kuukauden ikäiset: 15 mg/painokilo kerran päivässä
- 12–24 kuukauden ikäiset: 30 mg/painokilo kerran päivässä

Aikuiset ja yli 2-vuotiaat lapset

Suositteltu annos on 60 mg/painokilo kerran päivässä.

Miten Sephience otetaan

Sephience voidaan sekoittaa veteen, omenamehuun tai pehmeään ruokaan, kuten omenasoseeseen tai -hilloon. Annos perustuu ikään ja painoon. Lääkärisi kertoo sinulle

- mitä annospussin annosta käytetään (250 mg tai 1 000 mg)
- Sephience-valmisteseen lisättävän veden, omenamehun tai pehmeän ruoan määrän
- määrän, joka sinun pitää ottaa sinulle määrättyä annosta varten
- tarvittaessa Sephience voidaan antaa ruokintaletkun kautta. Kysy tarkemmat tiedot siihen lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta.

Annosryhmiä on neljä iän ja painon perusteella.

1. Alle 12 kuukauden ikäiset vauvat, joiden paino on enintään 16 kg (katso taulukko 1)

- Ota tämä lääke juuri niin kuin lääkäri on kertonut, sinulle määrätyn annoksen mukaisesti.
- Tässä annosryhmässä oleville potilaille käytetään **yhtä** annospussia.
- Ennen kuin avaat Sephience-jauheen annospussin, ravista tai napauta sitä kovaa pintaa vasten varmistaaksesi, että jauhe on pohjalla.
- Avaa Sephience-jauheen annospussi repäisemällä/tai leikkaamalla annospussin yläosa varovasti.
- Sekoita **yksi** 250 mg:n annospussi **9 ml**:aan vettä tai omenamehua.
- Sekoita hyvin vähintään 30 sekunnin ajan, kunnes seoksessa ei ole kokkareita.
- Sekoittamisen jälkeen seos on annettava välittömästi. Jos sitä ei anneta välittömästi, seosta voidaan säilyttää enintään 24 tuntia jääkaapissa (2 °C – 8 °C) tai 6 tuntia alle 25 °C:n lämpötilassa.
- Jos sitä ei anneta välittömästi, seosta on sekoitettava uudelleen, juuri ennen lääkkeen antoa, vähintään 30 sekunnin ajan tai pidempään, kunnes seoksessa ei ole kokkareita.
- Anna tarvittava annos (katso taulukko 1) suuhun ruiskulla tai enteraalisella ruokintaletkulla.
- Huuhtelee ruisku ylimääräisellä vedellä tai omenamehulla (vähintään 15 ml) ja niele, jotta koko annos tulee otettua.

Taulukko 1: Annoksen laskeminen alle 12 kuukauden ikäisille lapsille painon mukaan

Paino (kg)	Annos: 7,5 mg/kg/vrk		Annos: 15 mg/kg/vrk	
	Ikä: 0 – alle 6 kuukautta		Ikä: 6 kuukautta – alle 12 kuukautta	
	Käytettävä 250 mg:n annospussien määrä	Annettava tilavuus (ml)	Käytettävä 250 mg:n annospussien määrä	Annettava tilavuus (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. 12 kuukauden – alle 2 vuoden ikäiset lapset, joiden paino on enintään 16 kg (katso taulukko 2)

- Ota tämä lääke juuri niin kuin lääkäri on neuvonut, sinulle määrätyn annoksen mukaisesti.

- Ennen kuin avaat Sephience-jauheen annospussin (tai -pussit), ravista tai napauta sitä kovaa pintaa vasten varmistaaksesi, että jauhe on pohjalla.
- Avaa Sephience-jauheen annospussi(t) repäisemällä/tai leikkaamalla annospussin yläosa varovasti.
- Sekoita yksi 250 mg:n annospussi (katso taulukko 2) **9 ml**:aan vettä tai omenamehua. Kun useamman kuin yhden annospussin käyttöä suositellaan, annospussit voidaan sekoittaa vastaavaan määrään vettä tai omenamehua (esim. kaksi 250 mg:n annospussia sekoitetaan 18 ml:aan vettä tai omenamehua).
- Sekoita hyvin vähintään 30 sekuntia, kunnes seoksessa ei ole kokkareita.
- Sekoittamisen jälkeen seos on annettava välittömästi. Jos sitä ei anneta välittömästi, seosta voidaan säilyttää enintään 24 tuntia jääkaapissa (2 °C – 8 °C) tai 6 tuntia alle 25 °C:n lämpötilassa.
- Jos sitä ei oteta välittömästi, seosta on sekoitettava uudelleen, juuri ennen lääkkeen antoa, vähintään 30 sekunnin ajan, kunnes seoksessa ei ole kokkareita.
- Anna tarvittava annos (katso taulukko 2) suuhun ruiskulla tai enteraalisella ruokintaletkulla.
- Huuhtelee ruisku ylimääräisellä vedellä tai omenamehulla (vähintään 15 ml) ja niele, jotta koko annos tulee otettua.

Taulukko 2: Annoksen laskeminen alle 12 kuukauden – alle 2 vuoden ikäisille lapsille painon mukaan

Paino (kg)	Annos: 30 mg/kg/vrk	
	Ikä: 12 kuukautta – alle 2 vuotta	
	250 mg:n annospussien määrä	Annettava tilavuus (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. Yli 2-vuotiaat ja enintään 16 kg painavat lapset (katso taulukko 3)

- Ota tämä lääke juuri niin kuin lääkäri on kertonut, sinulle määrätyn annoksen mukaisesti.
- Ennen kuin avaat Sephience-jauheen annospussin (tai -pussit), ravista tai napauta sitä kovaa pintaa vasten varmistaaksesi, että jauhe on pohjalla.
- Avaa Sephience-jauheen annospussi(t) repäisemällä/tai leikkaamalla annospussin yläosa varovasti.
- Sekoita yksi 250 mg:n annospussi (katso taulukko 3) **9 ml**:aan vettä tai omenamehua. Annospussit voidaan sekoittaa vastaavaan määrään vettä tai omenamehua (esim. kaksi 250 mg:n annospussia sekoitetaan 18 ml:aan vettä tai omenamehua).
- Sekoita hyvin vähintään 30 sekuntia, kunnes seoksessa ei ole kokkareita.
- Sekoittamisen jälkeen seos on annettava välittömästi. Jos sitä ei anneta välittömästi, seosta voidaan säilyttää enintään 24 tuntia jääkaapissa (2 °C – 8 °C) tai 6 tuntia alle 25 °C:n lämpötilassa.
- Jos sitä ei oteta välittömästi, seosta on sekoitettava uudelleen, juuri ennen lääkkeen antoa, vähintään 30 sekunnin ajan tai kunnes seoksessa ei ole kokkareita.
- Anna tarvittava annos (katso taulukko 3) suuhun ruiskulla tai suolistoon ruokintaletkulla.

- Huuhtelee ruisku ylimääräisellä vedellä tai omenamehulla (vähintään 15 ml) ja niele, jotta koko annos tulee otettua.

Taulukko 3: Annoksen laskeminen yli 2-vuotiaille potilaille, jotka painavat enintään 16 kg

Paino (kg)	Annos: 60 mg/kg/vrk	
	Ikä: vähintään 2 vuotta	
	250 mg:n annospussien määrä	Annettava tilavuus (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

*Neljän täyden 250 mg:n annospussin sijaan yksi täysi 1 000 mg:n annospussi voidaan sekoittaa 36 ml:aan vettä tai omenamehua. Tämä seos annetaan ruiskulla taulukossa 3 kuvatulla tilavuudella.

4. Vähintään 2-vuotiaat potilaat ja vähintään 16 kg:n painoiset potilaat (katso taulukko 4)

- Ota tämä lääke juuri niin kuin lääkäri on kertonut, sinulle määrätyn annoksen mukaisesti.
- Ennen kuin avaat Saphience-jauheen annospussin (tai -pussit), ravista tai napauta sitä kovaa pintaa vasten varmistaaksesi, että jauhe on pohjalla.
- Avaa Saphience-jauheen annospussi(t) repäisemällä/tai leikkaamalla annospussin yläosa varovasti.
- Sekoita jokainen annospussi (katso taulukko 4) veteen tai omenamehuun (9 ml jokaista 250 mg:n annospussia kohden; 20 ml 1 000 mg:n annospussia kohden) tai 2 ruokalusikalliseen omenasoseetta tai -hilloa. Kun useamman kuin yhden annospussin käyttöä suositellaan, annospussit voidaan sekoittaa vastaavaan määrään vettä tai omenamehua (esim. yksi 250 mg:n annospussi sekoitetaan 9 ml:aan vettä tai omenamehua ja yksi 1 000 mg:n annospussi sekoitetaan 20 ml:aan vettä tai omenamehua).
- Jos käytät vettä tai omenamehua, sekoita hyvin vähintään 30 sekuntia, kunnes seoksessa ei ole kokkareita.
- Jos käytät omenasoseetta tai -hilloa, sekoita hyvin vähintään 60 sekuntia, kunnes seoksessa ei ole kokkareita.
- Sekoittamisen jälkeen seos on annettava välittömästi. Jos sitä ei anneta välittömästi, seosta voidaan säilyttää enintään 24 tuntia jääkaapissa (2 °C – 8 °C) tai 6 tuntia alle 25 °C:n lämpötilassa.
- Jos sitä ei oteta välittömästi, seosta on sekoitettava uudelleen, juuri ennen lääkkeen antoa, vähintään 30 sekunnin tai 60 sekunnin ajan yllä esitetyllä tavalla.
- Juo tai anna tarvittava annos (katso taulukko 4) suuhun lasi- tai muovikupilla tai anna tarvittava annos suolistoon ruokintaletkulla.
- Huuhtelee astia ylimääräisellä vedellä tai omenamehulla (vähintään 15 ml) ja niele se, jotta saat täyden annoksen.

Taulukko 4: Annoksen laskeminen vähintään 2-vuotiaille potilaille, jotka painavat vähintään 16 kg

250 mg:n annospussien määrä	1 000 mg:n annospussien määrä	Lisättävä veden tai omenamehun tilavuus (ml)
0	1	20
1	1	29
2	1	38

250 mg:n annospussien määrä	1 000 mg:n annospussien määrä	Lisättävä veden tai omenamehun tilavuus (ml)
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
3	5	127
0	6	120

Jos unohdat ottaa Sephience-valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen oikeaan aikaan, ota se heti muistaessasi asian samana päivänä tai seuraavana päivänä normaalisti.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Sephience-valmisteen otton

Älä lopeta Sephience-valmisteen ottamista keskustelematta asiasta etukäteen lääkärin kanssa, sillä veren fenyylalaniinipitoisuus saattaa nousta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- ylähengitysteiden (nenän ja kurkun) infektio
- päänsärky
- ripuli
- vatsakipu.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- epätavallisen värilliset ulosteet.
- fenyylalaniinin (tärkeä aminohappo) matala taso veressä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Sephience-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä annospussissa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Ota lääke välittömästi sekoittamisen jälkeen. Muussa tapauksessa seosta voidaan säilyttää enintään 24 tuntia jääkaapissa (2 °C – 8 °C) tai 6 tuntia alle 25 °C:n lämpötilassa.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Sephience sisältää

- Vaikuttava aine on sepiapteriini. Yksi annospussi sisältää 250 mg tai 1 000 mg sepiapteriinia.
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa (E460), isomaltitoli (E953), mannitoli (E421), kroskarmelloosinatrium (E468), ksantaanikumi (E415), vedetön kolloidinen piidioksidi tai kolloidinen piidioksidi (E551), sukraloosi (E955) ja magnesiumstearaatti (E470). Katso kohdasta 2 lisätietoja isomaltitolista (E953) ja natriumista.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Jauhe on väriltään keltaista tai oranssia. Jauhe on kertakäyttöisissä annospusseissa, jotka sisältävät 250 mg tai 1 000 mg sepiapteriinia.

Sephience on saatavilla pakkauksissa, jotka sisältävät 30 annospussia, 250 mg tai 1 000 mg.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.