

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Sephience 250 mg oralni prašak u vrećici
Sephience 1000 mg oralni prašak u vrećici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Sephience 250 mg oralni prašak u vrećici

Jedna vrećica sadrži 250 mg sepiapterina.

Sephience 1000 mg oralni prašak u vrećici

Jedna vrećica sadrži 1000 mg sepiapterina.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Sephience 250 mg oralni prašak u vrećici
Jedna vrećica sadrži 400 mg izomalta.

Sephience 1000 mg oralni prašak u vrećici
Jedna vrećica sadrži 1600 mg izomalta.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralni prašak.

Žuti do narančasti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Sephience indiciran je za liječenje hiperfenilalaninemije (engl. *hyperphenylalaninaemia*, HPA) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika s fenilketonurijom (engl. *phenylketonuria*, PKU).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Sephience mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju PKU-a.

Doziranje

Preporučena doza (mg/kg/dan) lijeka Sephience koju treba primijeniti peroralno jednom dnevno temelji se na dobi i tjelesnoj težini (vidjeti Tablicu 1). Maksimalna preporučena doza je 60 mg/kg/dan. Preporučena doza lijeka Sephience u bolesnika u dobi od ≥ 2 godine je 60 mg/kg/dan. Međutim, doza se može podesiti na nižu dozu ako nadležni liječnik smatra da je to potrebno ili primjereno.

Tablica 1: Preporučena doza na temelju bolesnikove dobi i tjelesne težine

Dob	Preporučena doza (mg/kg) lijeka Sephience dnevno
0 do < 6 mjeseci	7,5 mg/kg/dan
6 do < 12 mjeseci	15 mg/kg/dan
12 mjeseci do < 2 godine	30 mg/kg/dan
≥ 2 godine	60 mg/kg/dan

U tablicama od 2 do 5 u nastavku navedene su informacije o doziranju po dobnoj skupini za bolesnike tjelesne težine 16 kg ili manje pri različitim dozama (7,5; 15; 30 i 60 mg/kg/dan).

Tablica 2: Preporučena doza Sephience oralnog praška u vrećici po tjelesnoj težini u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 6 mjeseci

Doza	7,5 mg/kg/dan		
Dob	0 do < 6 mjeseci		
Težina (kg)	Ukupna doza (mg)	Broj vrećica (250 mg)	Volumen primijenjene doze (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

Tablica 3: Preporučena doza Sephience oralnog praška u vrećici po tjelesnoj težini u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 mjeseci

Doza	15 mg/kg/dan		
Dob	6 mjeseci do < 12 mjeseci		
Težina (kg)	Ukupna doza (mg)	Broj vrećica (250 mg)	Volumen primijenjene doze (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

Doza	15 mg/kg/dan		
Dob	6 mjeseci do < 12 mjeseci		
Težina (kg)	Ukupna doza (mg)	Broj vrećica (250 mg)	Volumen primijenjene doze (ml) (25 mg/ml)
15	225	1	9
16	240	1	9,6

Tablica 4: Preporučena doza Sephience oralnog praška u vrećici po tjelesnoj težini u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 mjeseci do manje od 2 godine

Doza	30 mg/kg/dan		
Dob	12 mjeseci do < 2 godine		
Težina (kg)	Ukupna doza (mg)	Broj vrećica (250 mg)	Volumen primijenjene doze (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

Tablica 5: Preporučena doza Sephience oralnog praška u vrećici, po tjelesnoj težini u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 godine i starijih

Doza	60 mg/kg/dan		
Dob	≥ 2 godine		
Težina (kg)	Ukupna doza (mg)	Broj vrećica (250 mg)	Volumen primijenjene doze (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

* Umjesto četiri vrećice od 250 mg, jedna puna vrećica od 1000 mg može se pomiješati s 36 ml vode ili soka od jabuke. Ovu smjesu treba primijeniti štrcaljkom, prema volumenu primijenjene doze detaljno navedenom u tablici 5.

Preporučena doza Sephience oralnog praška u vrećici prema tjelesnoj težini za bolesnike u dobi od 2 godine i starije, i tjelesne težine 16 kg ili više.

Preporučena doza je 60 mg/kg/dan.

Za doze održavanja veće od ili jednake 1000 mg, izračunatu dnevnu dozu treba zaokružiti na najbliži višekratnik doze od 250 mg ili 1000 mg, kako je primjereno. Na primjer, izračunatu dozu od 1251 do 1374 mg treba zaokružiti na 1250 mg, što odgovara jednoj vrećici od 250 mg i jednoj vrećici od 1000 mg. Izračunatu dozu od 1375 do 1499 mg treba zaokružiti na 1500 mg, što odgovara dvjema vrećicama od 250 mg i jednoj vrećici od 1000 mg.

Propuštena doza

Propuštenu dozu treba uzeti što je prije moguće. Sljedećeg dana treba nastaviti s uobičajenim rasporedom doziranja.

Prekid liječenja

U pivotalnom ispitivanju faze 3, za utvrđivanje odgovora korišten je prag od 15 % ili veće smanjenje razine fenilalanina u krvi.

Nisu dostupni kontrolirani podaci o djelotvornosti i sigurnosti u bolesnika koji ne dožive smanjenje od 15 % ili veće smanjenje razine fenilalanina u krvi nakon primanja sepiapterina tijekom 14 dana.

Utvrdjivanje odgovora na liječenje za bolesnika s PKU-om i prekid primjene lijeka prepušteni su prosudbi nadležnog liječnika.

Posebne populacije

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost lijeka Sephience u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih nisu ustanovljene. Potreban je oprez pri propisivanju u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih.

Oštećenje funkcije bubrega

Sigurnost i djelotvornost lijeka Sephience u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka Sephience u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima lijeka Sephience faze 3, neki pedijatrijski bolesnici doživjeli su hipofenilalaninemiju, uključujući neke bolesnike s višekratnim niskim razinama fenilalanina u krvi (vidjeti dio 4.8).

Način primjene

Peroralna primjena.

Sephience treba primjenjivati jednom dnevno uz obrok, dozirajući u mg/kg.

Sephience oralni prašak dolazi u pojedinačnim vrećicama od 250 mg ili 1000 mg i treba ga pomiješati u vodi, jabučnom soku ili maloj količini meke hrane poput jabučne kaše i džemova.

Lijek Sephience namijenjen je dugoročnoj primjeni.

Za bolesnike tjelesne težine manje od 16 kg

Sephience treba pomiješati s vodom ili jabučnim sokom (9 ml za svaku vrećicu od 250 mg, 36 ml za svaku vrećicu od 1000 mg), a dio ove mješavine koji odgovara potrebnoj dozi treba primijeniti oralno putem štrcaljke za peroralno doziranje. Prije uvlačenja u štrcaljku za doziranje, pripravak treba dobro miješati najmanje 30 sekundi, dok ne bude jednoličan i bez grudica. Nakon miješanja, dozu treba

odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, mješavina s tekućinom može se primijeniti unutar 6 sati ako se čuva na sobnoj temperaturi (ispod 25 °C) odnosno unutar 24 sata ako se čuva u hladnjaku (2 °C -8 °C). Prije primjene, pripravak treba ponovno miješati najmanje 30 sekundi. Kako bi se doza primijenila u potpunosti, štrcaljku treba isprati dodatnom vodom ili sokom (najmanje 15 ml) i sadržaj odmah progutati.

Za bolesnike tjelesne težine 16 kg ili više

Sephience treba pomiješati s vodom ili jabučnim sokom (9 ml za svaku vrećicu od 250 mg, 20 ml za svaku vrećicu od 1000 mg) ili mekom hranom (ukupno 2 žlice). Pripravak treba dobro miješati najmanje 30 sekundi s vodom ili jabučnim sokom i najmanje 60 sekundi s mekom hranom dok otopina ne bude jednolična i bez grudica. Dozu treba primijeniti odmah nakon miješanja. Ako se ne primijene odmah, mješavine s tekućinom i mekom hranom mogu se primijeniti unutar 6 sati ako se čuvaju na sobnoj temperaturi (ispod 25 °C) odnosno unutar 24 sata ako se čuvaju u hladnjaku (2 °C -8 °C). Mješavinu s tekućinom prije primjene treba ponovno miješati najmanje 30 sekundi, a mješavinu s mekom hranom 60 sekundi. Kako bi se doza primijenila u potpunosti, posudu treba isprati dodatnom vodom ili sokom (najmanje 15 ml) da se ukloni sav ostatak i sadržaj odmah progutati.

Primjena putem enteralne cijevi za hranjenje

Sephience oralni prašak može se primijeniti putem enteralne cijevi za hranjenje veličine 6 Fr ili 8 Fr, nakon miješanja s vodom. Potrebno je slijediti upute proizvođača cijevi za hranjenje prije primjene lijeka. Za upute o pripremi lijeka Sephience prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prehrambeni unos

Bolesnici koji se liječe lijekom Sephience trebaju se podvrgavati redovitim kliničkim procjenama (kao što je nadziranje razina fenilalanina i tirozina u krvi te unosa hranjivih tvari) kako bi sa svojim liječnikom uskladili odgovarajući unos fenilalanina prehranom.

Istodobna primjena s inhibitorima dihidrofolat reduktaze (DHFR)

Kod istodobne primjene sepiapterina s inhibitorima DHFR-a (npr. trimetoprim, metotreksat, pemetreksed, pralatreksat i trimetreksat) može biti potrebno češće nadziranje razina fenilalanina u krvi (vidjeti dio 4.5).

Dugoročni podaci o sigurnosti

Dugoročni podaci o sigurnosti u bolesnika s PKU-om su ograničeni (vidjeti dio 4.8 za nuspojave procijenjene do danas za sepiapterin).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po vrećici, tj. zanemarive količine natrija.

Sadržaj izomalta

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori sepiapterin reduktaze (SR)

Peroralno primijenjen sepiapterin brzo se apsorbira i brzo i opsežno pretvara SR-om i karbonil reduktazom u 7,8-dihidrobiopterin (BH2), koji se zatim jednosmjerno pretvara u BH4 pomoću DHFR-a. Očekuje se da će istodobna primjena inhibitora SR-a imati minimalan učinak na biotransformaciju sepiapterina zbog kompenzacijskog učinka karbonil reduktaze. U bolesnika s nedostatkom SR-a zabilježene su normalne razine fenilalanina u krvi. Ipak, preporučuje se oprez i češće praćenje fenilalanina u krvi kada se Sephience primjenjuje istodobno sa inhibitorima SR-a kao što su sulfasalazin ili sulfametoksazol.

Inhibitori DHFR-a

DHFR posreduje pretvorbu BH2 u BH4, inhibicija DHFR-a potencijalno može rezultirati nižom koncentracijom BH4. Međutim, očekuje se da će utjecaj na koncentraciju sepiapterina biti minimalan zbog postojanja višestrukih putova za eliminaciju. Potreban je oprez i češće praćenje fenilalanina u krvi u bolesnika kada se sepiapterin primjenjuje zajedno s inhibitorom DHFR-a, kao što su trimetoprim, metotreksat, pemetreksed, pralatreksat i trimetreksat (vidjeti dio 4.4).

Vazodilatacijski lijekovi

Preporučuje se oprez tijekom istodobne primjene lijeka Sephience s lijekovima koji uzrokuju vazodilataciju utječući na metabolizam ili djelovanje dušikovog oksida (NO), uključujući klasične donore NO (npr. gliceriltrinitrat [GTN], izosorbiddinitrat [ISDN], natrijev nitroprusid [SNP] i molsidomin), inhibitore fosfodiesteraze tipa 5 (PDE-5) (npr. sildenafil, vardenafil ili tadalafil) i minoksidil. U ispitivanjima na životinjama, BH4 primijenjen peroralno u kombinaciji s inhibitorom PDE-5 nije imao učinka na krvni tlak.

Levodopa

Potreban je oprez kada se lijek Sephience propisuje bolesnicima koji se liječe levodopom kako bi se pratili neurološki poremećaji kao što su pogoršanje konvulzija, povećana ekscitabilnost i razdražljivost, napadaji i pogoršanje napadaja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoji ograničena količina podataka o primjeni sepiapterina u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Nisu provedena odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja sa sepiapterinom u trudnica. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Sephience tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se sepiapterin/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Sephience uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu provedena klinička ispitivanja učinka na plodnost ljudi za sepiapterin. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sephience ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Kao što je prikazano u donjoj tablici, najčešće nuspojave bile su infekcija gornjih dišnih puteva (19,8 %), glavobolja (15,3 %), proljev (14,9 %), bolovi u abdomenu (12,2 %), promjena boje stolice (4,5 %) i hipofenilalaninemija (2,7 %).

Tablični popis nuspojava

Odabir nuspojava za sepiapterin temeljio se na dokazima iz kliničkih ispitivanja. Učestalost nuspojava, kako je navedeno u nastavku u tabličnom popisu nuspojava, izračunata je na temelju objedinjenih podataka iz 2 pivotalna klinička ispitivanja u bolesnika s PKU-om (ispitivanje PTC923-MD-003-PKU i ispitivanje PTC923-MD-004-PKU). Ti su podaci uključivali 222 bolesnika koji su bili izloženi sepiapterinu do 60 mg/kg/dan od kojih su: 15 (6,8 %) bili u dobi od < 2 godine, 25 (11,3 %) u dobi od 2 do < 6 godina, 46 (20,7 %) u dobi od 6 do < 12 godina, 55 (24,8 %) u dobi od 12 do < 18 godina, a 81 (36,5 %) u dobi od ≥ 18 godina, a medijan trajanja liječenja (u tjednima) bio je 34,286.

Nuspojave su navedene u nastavku (Tablica 6) prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svake skupine, nuspojave su navedene prema učestalosti, padajućim redoslijedom. Učestalosti pojave definirane su na sljedeći način: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 6: Nuspojave

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Vrlo često	infekcija gornjih dišnih puteva
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	glavobolja
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	proljev bol u abdomenu*
	Često	promjena boje stolice
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	hipofenilalaninemija

* Skupina od 3 preporučena pojma prema MedDRA-i: bol u abdomenu, bol u gornjem abdomenu, nelagoda u abdomenu.

Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima PKU-a, pedijatrijski bolesnici općenito su dobro podnosili sepiapterin. Učestalost, vrsta i težina nuspojava u svim dobnim skupinama pedijatrijskih bolesnika bile su u skladu s onima u odraslih. Dugoročni podaci o sigurnosti su ograničeni.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Za predoziranje lijekom Sephience nije dostupan specifičan antidot. Liječenje predoziranja lijekom Sephience treba se sastojati od potporne medicinske skrbi, koja uključuje nadziranje vitalnih znakova i promatranje kliničkog statusa bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi za probavni trakt i metabolizam, razni lijekovi za probavni trakt i metabolizam, ATK oznaka: A16AX28

Mehanizam djelovanja

Sepiapterin je prirodni prekursor enzimskog kofaktora BH₄, kritičnog kofaktora za fenilalanin hidroksilazu (engl. *phenylalanine hydroxylase*, PAH). Sepiapterin djeluje kao dvostruki farmakološki šaperon (sepiapterin i BH₄, svaki sa svojim afinitetom vezanja na varijantu PAH-a), uključujući varijante PAH-a koje se obično nalaze kod PKU-a i za koje se zna da nisu osjetljive na BH₄, kako bi se poboljšala aktivnost defektnog enzima PAH-a, postižući visoku koncentraciju BH₄ unutar stanica. Poboljšanjem konformacijske stabilnosti pogrešno presavijenog enzima PAH-a i povećanjem unutarstaničnih koncentracija BH₄, sepiapterin je sposoban učinkovito smanjiti razine fenilalanina u krvi.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost sepiapterina procijenjena je u tri klinička ispitivanja u bolesnika s PKU-om.

Ispitivanje 1 (PTC923-MD-003-PKU) bilo je dvodijelno, globalno, dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje na 157 bolesnika svih dobi s PKU-om.

U 1. dijelu ispitivanja istraživala se sposobnost reagiranja na sepiapterin, s 14 dana otvorenog liječenja sepiapterinom, nakon čega je slijedilo najmanje 14 dana ispiranja sepiapterina. Nadalje, 73,1 % (114/156) sudionika ispitivanja pokazalo je smanjenje razina fenilalanina u krvi ≥ 15 % kao odgovor na sepiapterin. Doza sepiapterina u bolesnika u dobi od ≥ 2 godine bila je 60 mg/kg/dan.

Ispitanici su bili upućeni da nastave s uobičajenom prehranom bez izmjena.

Bolesnici u dobi od ≥ 2 godine koji su doživjeli smanjenje razine fenilalanina u krvi ≥ 15 % klasificirani su kao bolesnici koji su imali odgovor i nastavili su sudjelovati u 2. dijelu (n = 110). Nakon razdoblja ispiranja iz 1. dijela, bolesnici su bili randomizirani jednako za primanje sepiapterina u dozi od 20 mg/kg dnevno za 1. i 2. tjedan, 40 mg/kg/dan za 3. i 4. tjedan, 60 mg/kg/dan za 5. i 6. tjedan (n = 56) ili placebo (n = 54) tijekom 6 tjedana. Primarna djelotvornost procijenjena je srednjom vrijednosti promjene razina fenilalanina u krvi od početne vrijednosti do 5. i 6. tjedna u skupini liječenoj sepiapterinom u usporedbi sa srednjom vrijednosti promjene u skupini koja je primala placebo u bolesnika koji su pokazali smanjenje razine fenilalanina u krvi ≥ 30 % tijekom 1. dijela. U 2. su dijelu 2 skupine liječenja bile dobro uravnotežene u pogledu demografskih podataka (Tablica 7). Medijan dobi u vrijeme davanja informiranog pristanka bio je 14 godina (raspon: 2-54), a sudionici su, u pogledu rase, bili pretežno bijelci (91,8 %). Više od polovice (65,5 %) od 110 sudionika imalo je dijagnozu PKU-a pri rođenju, a većina (82,7 %) je imala „biokemijski definiran” neklasični PKU.

Tablica 7: Demografski podaci i početne značajke

	Samo sudionici u 1. dijelu (N = 47)	Sudionici randomizirani i liječeni u 2. dijelu			Ukupno liječeni sudionici (N = 157)
		Sepiapterin (N = 56)	Placebo (N = 54)	Ukupno (N = 110)	
Dob (godine)					
N	47	56	54	110	157
Srednja vrijednost (SD)	18,4 (15,07)	16,5 (11,12)	18,4 (10,65)	17,4 (10,88)	17,7 (12,24)
Medijan (min., maks.)	15,0 (1; 61)	13,0 (2; 47)	15,0 (4; 54)	14,0 (2; 54)	14,0 (1; 61)
Dobna kategorija, n (%)					
≥ 1 - < 2 godine	3 (6,4)	0	0	0	3 (1,9)
≥ 2 - < 6 godina	5 (10,6)	7 (12,5)	3 (5,6)	10 (9,1)	15 (9,6)
≥ 6 - < 12 godina	11 (23,4)	17 (30,4)	12 (22,2)	29 (26,4)	40 (25,5)
≥ 12 - < 18 godina	10 (21,3)	14 (25,0)	19 (35,2)	33 (30,0)	43 (27,4)
≥ 18 godina	18 (38,3)	18 (32,1)	20 (37,0)	38 (34,5)	56 (35,7)

SD, standardno odstupanje (engl. *standard deviation*)

Razlika između 2 terapijske skupine bila je statistički značajna ($p < 0,0001$) (Tablica 8).

Tablica 8: Srednja vrijednost promjene razina fenilalanina u krvi od početne vrijednosti do 5. tjedna i 6. tjedna u 2. dijelu (skupina za primarnu analizu sa smanjenjem fenilalanina od početne vrijednosti ≥ 30 % tijekom 1. dijela)

	Sepiapterin (N = 49)	Placebo (N = 49)	Razlika između sepiapterina i placeba	p vrijednost
Početna vrijednost*				
Srednja vrijednost (SD)	646,11 (253,007)	654,04 (261,542)		
5. i 6. tjedan**				
Srednja vrijednost (SD)	236,04 (174,942)	637,85 (259,886)		
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (μmol/l)	-410,07 (204,442)	-16,19 (198,642)		
Srednja vrijednost postotne promjene od početne vrijednosti (%)	-62,8 %	1,4 %		
Srednja vrijednost LS procjene za srednju vrijednost promjene od početne vrijednosti				
Srednja vrijednost LS-a (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, interval pouzdanosti; LS, metoda najmanjih kvadrata (engl. *least squares*); MMRM, miješani model za ponovljene mjere (engl. *mixed model for repeated measures*); SD, standardna devijacija; SE, standardna pogreška

* Početna vrijednost je prosjek razina fenilalanina u krvi -1. i 1. dana u 2. dijelu.

** Koncentracije fenilalanina u krvi temeljile su se na prosječnim vrijednostima tijekom 5. i 6. tjedna.

LS srednje vrijednosti, standardne pogreške, intervali pouzdanosti i p vrijednosti bile su iz MMRM-a s promjenom fenilalanina u krvi od početne vrijednosti do procjena nakon početka ispitivanja kao varijablom odgovora i fiksnim učincima za liječenje, početnu vrijednost fenilalanina u krvi, početni stratum fenilalanina, posjet i interakciju liječenja po posjetu.

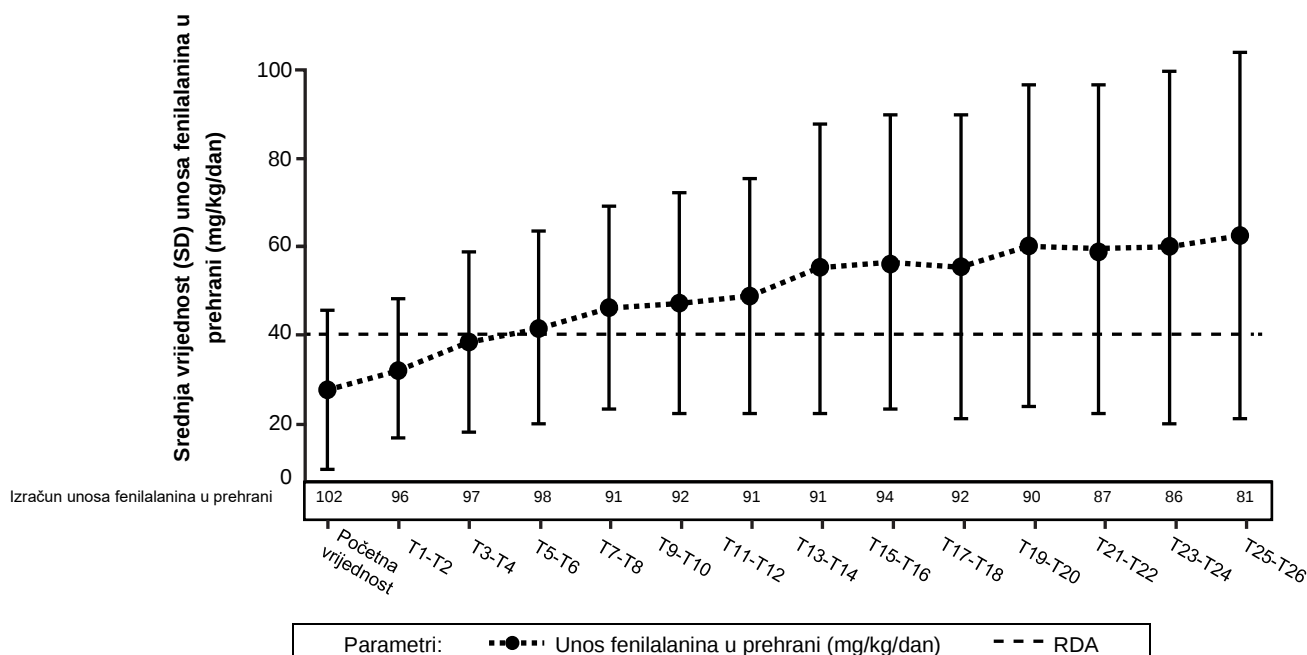
Slični odgovori opaženi su u populaciji bolesnika s klasičnim PKU-om, sa smanjenjem fenilalanina u krvi za 69 % u 6. tjednu u ispitanika koji su primali sepiapterin (n = 6) u odnosu na povećanje od 3 % nakon primanja placeba (n = 9).

Ispitivanje 2 (PKU-002) bilo je randomizirano, dvostruko ukriženo, otvoreno, aktivno kontrolirano kliničko ispitivanje faze 2 dokaza koncepta (engl. *proof-of-concept*) sepiapterina u bolesnika s PKU-om.

Ispitivanje se sastojalo od 6 sekvencijalnih skupina od 4 bolesnika po skupini s ukupno 24 bolesnika. Svaka sekvencijalna skupina randomizirana je za 7-dnevno liječenje sepiapterinom u dozi od 60 mg/kg/dan, sepiapterinom u dozi od 20 mg/kg/dan i sapropterindikloridom u dozi od 20 mg/kg/dan, nasumičnim redoslijedom, nakon čega je slijedilo 7-dnevno ispiranje nakon svake terapije. Preliminarna djelotvornost procijenjena je prema smanjenju koncentracija fenilalanina u krvi. Rezultati tjedne analize srednjih vrijednosti primarne djelotvornosti pokazali su da je liječenje sepiapterinom rezultiralo smanjenjem koncentracija fenilalanina u krvi u odnosu na početnu vrijednost koje je bilo statistički značajno za sve terapije (N = 24). Veći udio bolesnika koji su liječeni sepiapterinom, bez obzira na dozu, doživio je smanjenje fenilalanina u plazmi od najmanje 10 %, 20 % i 30 % u usporedbi s bolesnicima koji su primali sapropterin u dozi od 20 mg/kg/dan. Više bolesnika koji su primali sepiapterin u dozi od 60 mg/kg/dan postiglo je normalizirane koncentracije fenilalanina u plazmi (< 120 $\mu\text{mol/l}$) i fenilalanina u krvi unutar ciljnog raspona ($\leq 360 \mu\text{mol/l}$) u usporedbi sa sapropterinom u dozi od 20 mg/kg/dan. U ispitanika s klasičnim PKU-om, liječenje sepiapterinom (60 mg/kg/dan) rezultiralo je značajnim smanjenjem koncentracije fenilalanina u krvi u odnosu na početnu vrijednost.

Ispitivanje 3 (PTC923-MD-004-PKU) je u tijeku kao multicentrično, otvoreno kliničko ispitivanje faze 3 za procjenu sigurnosti i podnošljivosti fenilalanina u prehrani tijekom dugoročnog liječenja sepiapterinom u bolesnika s PKU-om. Stotinu šezdeset i devet (169) bolesnika liječeno je sepiapterinom u dozi od 7,5 mg/kg/dan u sudionika u dobi od 0 do < 6 mjeseci, 15 mg/kg/dan u sudionika u dobi od 6 do < 12 mjeseci, 30 mg/kg/dan u sudionika u dobi od 12 mjeseci do < 2 godine ili 60 mg/kg/dan u sudionika ≥ 2 godine. Interim podaci ukazuju na to da je dnevna primjena sepiapterina povezana s povećanjem srednje vrijednosti dnevnog unosa fenilalanina od približno 2,3 puta (27,6 mg/kg/dan na početku ispitivanja u odnosu na 62,5 mg/kg/dan u 26. tjednu) uz održavanje razina fenilalanina < 360 $\mu\text{mol/l}$. Većina ispitanika postigla je smanjenje od najmanje 15 % (76,7 % sudionika) ili 30 % (67,4 % sudionika) fenilalanina u krvi (slika 1).

Slika 1: Srednja vrijednost (SD) unosa fenilalanina prehranom tijekom vremena u razdoblju procjene podnošljivosti fenilalanina u prehrani (skupina za analizu podnošljivosti fenilalanina u prehrani)



PKU, fenilketonurija; RDA, preporučena dnevna količina (engl. *recommended daily allowance*); SD, standardna devijacija; T, tjedan

Napomena: Početna vrijednost definira se kao prosjek dnevnog unosa fenilalanina prehranom (mg/kg/dan) u 1. mjesecu. RDA iznosi 0,8 g proteina/kg (što odgovara približno 40 mg/kg/dan fenilalanina). Početna vrijednost razine fenilalanina u krvi je srednja vrijednost razdoblja predprocjene 1.-2. tjedna. 1 g proteina odgovara približno 50 mg fenilalanina.

Ovi podaci ukazuju na to da liječenje sepiapterinom može omogućiti liberalizaciju vrlo restriktivne prehrane koje se bolesnici s PKU-om moraju pridržavati.

Ispitanici s alergijama ili nuspojavama na sintetički BH₄ u povijesti bolesti bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Sephience u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju HPA (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, sepiapterin se brzo apsorbira, a vršne koncentracije u plazmi javljaju se za približno 1 do 3 sata i brzo se smanjuju ispod granice kvantifikacije (0,75 ng/ml) (obično u roku od 12 sati). Maksimalna koncentracija sepiapterina u plazmi (C_{max}) bila je približno 2,80 ng/ml nakon doze od 60 mg/kg/dan tijekom 7 dana uz visokokaloričnu prehranu s visokim udjelom masnoća. Nije opaženo nakupljanje sepiapterina nakon ponovljenog doziranja.

Sepiapterin u plazmi opsežno se metabolizira, stvarajući farmakološki aktivni metabolit BH₄. Prividni terminalni poluvijek za BH₄ je približno 5 sati. I C_{max} i područje ispod krivulje koncentracija-vrijeme od nultog vremena do 24 sata nakon primjene doze (AUC_{0-24h}) za BH₄ povećali su se s dozom, dok je povećanje bilo manje od proporcionalnog dozi kada je doza sepiapterina bila iznad 20 mg/kg. Nema nakupljanja BH₄ nakon ponovljenih doza sepiapterina do 60 mg/kg tijekom 7 dana.

Učinak hrane

Kada se sepiapterin primjenjivao uz obrok s niskim udjelom masnoća i kalorija u rasponu doza od 20 do 60 mg/kg, izloženosti BH₄ bile su od 1,69 do 1,72 puta veće za C_{max} i od 1,62 do 1,73 puta veće za AUC_{0-24h} u usporedbi s primjenom natašte. Kada se sepiapterin primjenjivao uz visokokalorični obrok s visokim udjelom masnoća, izloženosti BH₄ bile su od 2,21 do 2,26 puta veće za C_{max} i od 2,51 do 2,84 puta veće za AUC_{0-24h} u usporedbi s primjenom natašte.

Sepiapterin se može uzimati s bilo kojim obrokom u bilo koje doba dana, u isto vrijeme svakog dana.

Distribucija

Vezivanje sepiapterina ili BH₄ na proteine plazme je nisko, a veći dio sepiapterina i BH₄ u plazmi je slobodan i može imati farmakološke učinke. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da je sepiapterin vezan (srednja vrijednost 15,4 %) za proteine plazme u prisutnosti 0,1 % ditiotreitolu u rasponu koncentracija od 0,1 do 10 µM. BH₄ je bio 41,3 % (pri 2 µM), 33,0 % (pri 5 µM) i 24,1 % (pri 15 µM) vezan za proteine u ljudskoj plazmi u prisutnosti 0,5 % β-merkaptioetanolu.

U zdravih ispitanika, opažena je povišena koncentracija BH₄ u cerebrospinalnoj tekućini nakon ponovljene peroralne primjene sepiapterina.

Biotransformacija

Sepiapterin se metabolizira putem SR/karbonil reduktaze i DHFR-a u jednosmjernom procesu u 2 koraka stvarajući BH₄. Pretpostavlja se da metabolizam BH₄ slijedi isti put kao i endogenog BH₄, oksidirajući se dok djeluju kao koenzimi za aromatske aminokiselinske hidroksilaze, kao što su PAH, tirozin hidroksilaza, triptofan hidroksilaza, alkilglicerol monooksigenaza i sintaza dušikova oksida te bi se neki metaboliti, kao što su 4α-hidroksi-tetrahydrobiopterin i kvinonoid dihydrobiopterin, mogli reciklirati za ponovo stvaranje BH₄ posredovanjem pterin-4α-karbinolamin dehidrataze i dihydropteridin reduktaze.

Opazjen je opsežan metabolizam sepiapterina u ljudi nakon jednokratne oralne doze ¹⁴C-sepiapterina. Glavni metabolički put uključivao je oksidaciju/dehidrogenaciju, redukciju/oksidaciju, oksidativnu deaminaciju, dehidraciju, cijepanje bočnog lanca i metilaciju itd., samostalno ili u kombinaciji.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene u zdravih sudionika, sepiapterin se opsežno metabolizirao s metabolitima koji su se izlučivali prvenstveno u stolici. Razina sepiapterina u plazmi brzo je opala nakon C_{max} do ispod granice kvantifikacije, obično u roku od 12 sati nakon primjene doze. Razina BH₄ u plazmi opadala je monoeksponencijalno nakon C_{max}. Terminalni poluvijek bio je približno 5 sati.

Nakon davanja jednokratne peroralne doze ¹⁴C-sepiapterina date odraslim zdravim ispitanicima, nađena je srednja vrijednost radioaktivnosti od 6,71 % u urinu i 26,18 % u stolici uz kombinirani ukupni povrat od 32,9 % u roku od 240 sati. Većina te radioaktivnosti nađena je unutar prvih 48 sati nakon primjene doze (28,2 %). Ukupni bubrežni klirens radioaktivnosti koja je poticala od ¹⁴C-sepiapterina bio je 1,54 l/h (25,6 ml/min). Stvaranje hlapljivih metabolita sepiapterina u probavnom sustavu potvrđeno je u *in vitro* ispitivanju uporabom ljudske crijevne mikrobiote.

Posebne populacije

Dob

U klinička ispitivanja 3. faze bili su uključeni bolesnici s PKU-om svih dobnih skupina. Osim alometrijskog učinka na klirens i volumen distribucije, u ispitivanju populacijske farmakokinetike nije identificiran daljnji učinak dobi.

Etnička pripadnost i rasa

Veće izloženosti BH₄ opažene su u azijskih ispitanika. U ispitivanju u ispitanika japanske etničke pripadnosti, od 10 % do 24 % viši AUC_{0-last} i od 14 % do 29 % viši C_{max} BH₄ opaženi su u Japanaca u usporedbi s ispitanicima koji nisu bili Japanci pri rasponu doza sepiapterina od 20 do 60 mg/kg.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika i sigurnost sepiapterina nisu ispitivane u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika i sigurnost sepiapterina nisu ispitivane u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Interakcije s lijekovima

In vitro ispitivanja

In vitro ispitivanja ukazuju na to da se sepiapterin i BH₄ vjerojatno ne metaboliziraju putem CYP450. *In vitro*, sepiapterin nije inhibirao CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A4 niti je inducirao CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A4.

In vivo ispitivanja

U zdravih ispitanika, istodobna primjena sepiapterina (20 mg/kg) s jednokratnom dozom kurkumina, inhibitora proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) (2 g), blago je povećala izloženost BH₄. Ukupni procijenjeni omjeri geometrijske srednje vrijednosti (GMR) (90 % CI) za C_{max} i područje ispod krivulje koncentracija-vrijeme BH₄ od nultog vremena do vremena posljednjeg mjerenja koje se moglo kvantificirati (AUC_{0-last}) kada se sepiapterin primjenjivao istodobno s kurkuminom u usporedbi s primjenom samo sepiapterina bili su 1,24 (1,15 - 1,33) odnosno 1,20 (1,13 - 1,28). Ovo omanje povećanje ne smatra se klinički relevantnim.

Istodobna primjena jednokratne doze sepiapterina pri maksimalnoj terapijskoj dozi od 60 mg/kg sa supstratom BCRP-a rosuvastatinom (10 mg) nije imala učinak na farmakokinetiku rosuvastatina. Ukupni procijenjeni GMR-ovi (90 % CI) za C_{max} i AUC_{0-last} rosuvastatina kada se rosuvastatin primjenjivao istodobno sa sepiapterinom u usporedbi s primjenom samo rosuvastatina bili su 1,13 (1,00 – 1,28), odnosno 1,02 (0,93 – 1,13).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti.

U štakora su, nakon ponovljene peroralne primjene, opažene degeneracija/regeneracija bubrežnih tubula, intersticijska upala i fibroza povezane sa sepiapterinom kao rezultat taloženja kristala u papilarnim sabirnim tubulima. Ti su nalazi bili djelomično reverzibilni nakon 4-tjednog razdoblja oporavka i nije došlo do toksičnosti za bubrege pri razinama izloženosti BH₄ 2 puta većim od kliničkih razina izloženosti BH₄ pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Mikrokristalična celuloza (E460)

Izomalt (E953)

Manitol (E421)

Umrežena karmelozanatrij (E468)

Ksantanska guma (E415)

Bezvodni koloidni silicijev dioksid ili koloidni silicijev dioksid (E551)

Sukraloza (E955)
Magnezijev stearat (E470)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon rekonstitucije

Svaku dozu treba primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Rekonstituiranu otopinu treba baciti ako se ne upotrijebi unutar 24 sata ako se čuva u hladnjaku (2 °C - 8 °C) ili unutar 6 sati ako se čuva na temperaturi ispod 25 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Toplinski zabrtvljena vrećica od laminirane aluminijske folije: polietilentereftalat, bijeli ekstrudirani polietilen (spoj poliester/folija), aluminijska folija (zaštita od vlage) i toplinski zabrtvljena ionomerna smola (adhezivna).

Jedna kutija sadrži 30 vrećica s jediničnom dozom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Upute za primjenu putem enteralne cijevi za hranjenje

- 1) Prije primjene uvjerite se da u enteralnoj cijevi za hranjenje (veličine 6 Fr ili 8 Fr) nema zapreka.
- 2) Isperite enteralnu cijev za hranjenje s 10 ml vode.
- 3) Primijenite potrebnu dozu oralnog praška lijeka Sephience unutar 30 minuta od miješanja (vidjeti dio 4.2).
- 4) Isperite enteralnu cijev za hranjenje s najmanje 5 ml vode (cijev veličine 6 Fr) ili 15 ml (cijev veličine 8 Fr) i primijenite tekućinu ispiranja.

Ovaj je lijek kompatibilan za uporabu sa silikonskom i poliuretanskom enteralnom cijevi za hranjenje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1939/001

EU/1/25/1939/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Sephience 250 mg oralni prašak u vrećici
sepiapterin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 250 mg sepiapterina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži izomalt (E953). Pogledajte uputu o lijeku za daljnje informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralni prašak
30 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Svaku dozu treba primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Bacite mješavinu ako se ne upotrijebi unutar 24 sata ako se čuva u hladnjaku (2 °C - 8 °C) ili unutar 6 sati ako se čuva na temperaturi ispod 25 °C.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1939/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Sephience 250 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE ALUMINIJSKA VREĆICA
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Sephience 250 mg oralni prašak u vrećici
sepiapterin
Kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

250 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kartonska kutija****1. NAZIV LIJEKA**

Sephience 1000 mg oralni prašak u vrećici
sepiapterin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 1000 mg sepiapterina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži izomalt (E953). Pogledajte uputu o lijeku za daljnje informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralni prašak
30 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Svaku dozu primijenite odmah nakon rekonstitucije. Bacite mješavinu ako se ne upotrijebi unutar 24 sata ako se čuva u hladnjaku (2 °C - 8 °C) ili unutar 6 sati ako se čuva na temperaturi ispod 25 °C.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1939/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Sephience 1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Aluminijska vrećica

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Sephience 1000 mg oralni prašak u vrećici
sepiapterin
Kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1000 mg

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Sephience 250 mg oralni prašak u vrećici Sephience 1000 mg oralni prašak u vrećici sepiapterin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Sephience i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Sephience
3. Kako uzimati Sephience
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Sephience
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Sephience i za što se koristi

Sephience sadrži djelatnu tvar sepiapterin, koja je umjetna inačica prirodne tvari potrebne za proizvodnju kofaktora BH4. To je potrebno određenim enzimima (proteinima) u tijelu za razgradnju aminokiseline fenilalanina u tirozin.

Sephience se koristi za liječenje hiperfenilalaninemije (visoke razine fenilalanina u krvi) u bolesnika svih dobi s fenilketonurijom (engl. *phenylketonuria*, PKU). Naša tijela razgrađuju proteine iz hrane u aminokiseline. PKU je nasljedna bolest kod koje osobe ne mogu razgrađivati aminokiselinu fenilalanin, što uzrokuje njezino nakupljanje u krvi i mozgu koje može biti štetno.

Sepiapterin pomaže tijelu razgraditi fenilalanin, što mu omogućuje da smanji štetni višak fenilalanina u krvi.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Sephience

Nemojte uzimati Sephience

- ako ste alergični na sepiapterin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Sephience.

Kada se liječite lijekom Sephience, Vaš liječnik ili medicinska sestra redovito će vršiti pretrage Vaše krvi kako bi provjerili razine fenilalanina.

Podaci o sigurnosti dugoročne primjene u bolesnika s PKU-om su ograničeni (pogledajte dio 4. za nuspojave koje su do sada procijenjene za lijek Sephience).

Drugi lijekovi i Sephience

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. **Posebice**, trebate obavijestiti svog liječnika ako koristite neke lijekove pod nazivom „inhibitori dihidrofolat reduktaze (DHFR)“ koji uključuju antibiotike, imunosupresive i lijekove koji se koriste za liječenje raka (npr. trimetoprim, metotreksat, pemetreksed, pralatreksat i trimetrexat), lijekove koji uzrokuju širenje krvnih žila (kao što su gliceriltrinitrat (GTN), izosorbiddinitrat (ISDN), natrijev nitroprusid (SNP), molsidomin, minoksidil) ili levodopa (koristi se za liječenje Parkinsonove bolesti). Primjena ovih lijekova može zahtijevati češće praćenje krvi.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Kao mjera opreza preporučuje se izbjegavati primjenu sepiapterina ako ste trudni ili dojite.

Ne očekuje se da će Sephience utjecati na plodnost.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će Sephience utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Sephience sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po vrećici, tj. zanemarive količine natrija.

Sephience sadrži izomalt (E953)

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Sephience

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Lijek Sephience dostupan je kao prašak koji se otopi u tekućini, kao što je voda ili sok od jabuke, ili drugoj mekoj hrani, a smjesa se zatim uzima na usta. Lijek se također može dati kroz enteralnu cijev za hranjenje.

Koliko lijeka Sephience uzeti

Dozu, koja ovisi o Vašoj dobi i tjelesnoj težini u kilogramima (kg) izračunat će liječnik koji Vam ga propisuje (ili koji ga propisuje Vašem djetetu). Na temelju te izračunate doze, liječnik će Vam reći koliko vrećica trebate uzimati dnevno.

Preporučena doza je:

Djeca mlađa od 2 godine

- Dob ispod 6 mjeseci: 7,5 mg/kg tjelesne težine jednom dnevno
- Dob između 6 i 12 mjeseci: 15 mg/kg tjelesne težine jednom dnevno
- Dob između 12 i 24 mjeseca: 30 mg/kg tjelesne težine jednom dnevno

Odrasli i djeca starija od 2 godine

Preporučena doza je 60 mg/kg tjelesne težine jednom dnevno.

Kako uzimati lijek Sephience

Sephience se može pomiješati u vodi, jabučnom soku ili mekoj hrani poput jabučne kaše ili džemova. Doza se temelji na dobi i tjelesnoj težini. Liječnik će Vam reći:

- Koju dozu vrećice trebate koristiti (250 mg ili 1000 mg)
- Koju količinu vode, jabučnog soka ili meke hrane trebate dodati lijeku Sephience

- Koju količinu ćete trebati uzeti za propisanu dozu
- Ako je potrebno, lijek Sephience može se primijeniti putem enteralne cijevi za hranjenje. Za pojedinosti o tome kako to učiniti, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri

Postoje 4 dozne skupine na temelju dobi i težine.

1. Za dojenčad mlađu od 12 mjeseci i tjelesne težine 16 kg ili manje (pogledajte Tablicu 1)

- Uzimajte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik u skladu s propisanom dozom.
- Za bolesnike iz ove dozne skupine koristit će se **jedna** vrećica.
- Prije otvaranja vrećice Sephience oralnog praška, protresite je ili lupkajte njome o tvrdu površinu kako bi se prašak našao na dnu.
- Otvorite vrećicu Sephience oralnog praška pažljivim trganjem i/ili rezanjem vrha vrećice.
- Pomiješajte **jednu** vrećicu od 250 mg u **9 ml** vode ili jabučnog soka.
- Dobro miješajte 30 sekundi ili više dok mješavina ne bude bez grudica.
- Mješavinu treba primijeniti odmah nakon miješanja; ako ne, mješavina se može čuvati do 24 sata u hladnjaku (2 °C - 8 °C) ili 6 sati ako se čuva na temperaturi ispod 25 °C.
- Ako se ne primijeni odmah, mješavinu treba ponovno miješati, neposredno prije primjene, najmanje 30 sekundi ili duže, dok u mješavini ne budu više prisutne grudice.
- Dajte potrebnu dozu (pogledajte Tablicu 1) u usta pomoću štrcaljke ili u enteralnu cijev za hranjenje.
- Isperite štrcaljku dodatnom količinom vode ili soka od jabuke (najmanje 15 ml) i progutajte kako biste bili sigurni da ste uzeli punu dozu.

Tablica 1: Kako izračunati dozu za djecu mlađu od 12 mjeseci po tjelesnoj težini

Težina (kg)	Doza: 7,5 mg/kg/dan		Doza: 15 mg/kg/dan	
	Dob: od 0 do manje od 6 mjeseci		Dob: od 6 mjeseci do manje od 12 mjeseci	
	Broj vrećica od 250 mg koje treba upotrijebiti	Volumen koji treba primijeniti (ml)	Broj vrećica od 250 mg koje treba upotrijebiti	Volumen koji treba primijeniti (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. Za djecu u dobi od 12 mjeseci do manje od 2 godine i tjelesne težine 16 kg ili manje (vidjeti Tablicu 2)

- Uzimajte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik u skladu s propisanom dozom.
- Prije otvaranja vrećice Sephience oralnog praška, protresite je ili lupkajte njome o tvrdu površinu kako bi se prašak našao na dnu.
- Otvorite vrećicu Sephience oralnog praška pažljivim trganjem i/ili rezanjem vrha vrećice.
- Pomiješajte svaku vrećicu od 250 mg (pogledajte Tablicu 2) s **9 ml** vode ili jabučnog soka. Kada se preporučuje više od jedne vrećice, vrećice se mogu pomiješati zajedno s

odgovarajućom količinom vode ili soka od jabuke (npr. dvije vrećice od 250 mg pomiješane s 18 ml vode ili soka od jabuke).

- Dobro miješajte najmanje 30 sekundi ili više dok mješavina ne bude bez grudica.
- Dozu treba primijeniti odmah nakon miješanja; ako ne, mješavina se može čuvati do 24 sata u hladnjaku (2 °C - 8 °C) ili 6 sati ako se čuva na temperaturi ispod 25 °C.
- Ako se ne uzme odmah, mješavinu treba ponovno miješati, neposredno prije primjene, najmanje 30 sekundi ili duže, dok u mješavini ne budu više prisutne grudice.
- Dajte potrebnu dozu (pogledajte Tablicu 2) u usta pomoću štrcaljke ili u enteralnu cijev za hranjenje.
- Isperite štrcaljku dodatnom količinom vode ili soka od jabuke (najmanje 15 ml) i progutajte kako biste bili sigurni da ste uzeli punu dozu.

Tablica 2: Kako izračunati dozu za djecu u dobi od 12 mjeseci do manje od 2 godine po tjelesnoj težini

Težina (kg)	Doza: 30 mg/kg/dan	
	Dob: od 12 mjeseci do manje od 2 godine	
	Broj vrećica od 250 mg	Volumen koji treba primijeniti (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. Za djecu stariju od 2 godine i tjelesne težine 16 kg ili manje (pogledajte Tablicu 3)

- Uzimajte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik u skladu s propisanim dozom.
- Prije otvaranja vrećice Sephience oralnog praška, protresite je ili lupkajte njome o tvrdu površinu kako bi se prašak našao na dnu.
- Otvorite vrećicu(e) Sephience oralnog praška pažljivim trganjem i/ili rezanjem vrha vrećice.
- Pomiješajte svaku vrećicu od 250 mg (pogledajte Tablicu 3) s **9 ml** vode ili jabučnog soka. Vrećice se mogu pomiješati zajedno s odgovarajućom količinom vode ili soka od jabuke (npr. dvije vrećice od 250 mg pomiješane s 18 ml vode ili soka od jabuke).
- Dobro miješajte najmanje 30 sekundi ili više dok mješavina ne bude bez grudica.
- Dozu treba primijeniti odmah nakon miješanja; ako ne, mješavina se može čuvati do 24 sata u hladnjaku (2 °C - 8 °C) ili 6 sati ako se čuva na temperaturi ispod 25 °C.
- Ako se ne uzme odmah, mješavinu treba ponovno miješati, neposredno prije primjene, najmanje 30 sekundi ili duže, dok u mješavini ne budu više prisutne grudice.
- Dajte potrebnu dozu (pogledajte Tablicu 3) u usta pomoću štrcaljke ili u enteralnu cijev za hranjenje.
- Isperite štrcaljku dodatnom količinom vode ili soka od jabuke (najmanje 15 ml) i progutajte kako biste bili sigurni da ste uzeli punu dozu.

Tablica 3: Kako izračunati dozu za bolesnike starije od 2 godine tjelesne težine 16 kg ili manje

Težina (kg)	Doza: 60 mg/kg/dan	
	Dob: 2 godine i stariji	
	Broj vrećica od 250 mg	Volumen koji treba primijeniti (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

*Umjesto četiri vrećice od 250 mg, jedna puna vrećica od 1000 mg može se pomiješati s 36 ml vode ili soka od jabuke. Ovu smjesu treba primijeniti štrcaljkom, u skladu s volumenom navedenim u tablici 3.

4. Za bolesnike u dobi od 2 godine ili starije i tjelesne težine 16 kg ili više (vidjeti Tablicu 4)

- Uzimajte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik u skladu s propisanom dozom.
- Prije otvaranja vrećice Sephience oralnog praška, protresite je ili lupkajte njome o tvrdu površinu kako bi se prašak našao na dnu.
- Otvorite vrećicu Sephience oralnog praška pažljivim trganjem i/ili rezanjem vrha vrećice.
- Pomiješajte svaku vrećicu (pogledajte Tablicu 4) s vodom ili jabučnim sokom (9 ml za svaku vrećicu od 250 mg; 20 ml za svaku vrećicu od 1000 mg) ili 2 žlice jabučne kaše ili džema. Kada se preporučuje više od jedne vrećice, vrećice se mogu pomiješati zajedno s odgovarajućom količinom vode ili soka od jabuke (npr. jedna vrećica od 250 mg pomiješana s 9 ml vode ili soka od jabuke i jedna vrećica od 1000 mg pomiješana s 20 ml vode ili soka od jabuke).
- Ako koristite vodu ili jabučni sok, dobro miješajte najmanje 30 sekundi ili više dok mješavina ne bude bez grudica.
- Ako koristite jabučnu kašu ili džem, dobro miješajte najmanje 60 sekundi ili više dok mješavina ne bude bez grudica.
- Dozu treba primijeniti odmah nakon miješanja; ako ne, mješavina se može čuvati do 24 sata u hladnjaku (2 °C - 8 °C) ili 6 sati ako se čuva na temperaturi ispod 25 °C.
- Ako se ne uzme odmah, mješavinu treba ponovno miješati, neposredno prije primjene, najmanje 30 sekundi ili 60 sekundi kao što je gore navedeno.
- Popijte ili dajte potrebnu dozu (pogledajte Tablicu 4) u usta pomoću staklene ili plastične čašice ili dajte potrebnu dozu u enteralnu cijev za hranjenje.
- Isperite posudu dodatnom vodom ili jabučnim sokom (najmanje 15 ml) i progutajte kako biste uzeli cijelu dozu.

Tablica 4: Kako izračunati volumen potreban za dozu za bolesnike u dobi od 2 godine i starije i tjelesne težine 16 kg ili više

Broj vrećica od 250 mg	Broj vrećica od 1000 mg	Volumen vode ili jabučnog soka koji treba primijeniti (ml)
0	1	20
1	1	29
2	1	38
3	1	47
0	2	40
1	2	49
2	2	58

Broj vrećica od 250 mg	Broj vrećica od 1000 mg	Volumen vode ili jabučnog soka koji treba primijeniti (ml)
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

Ako ste zaboravili uzeti Sephience

Ako zaboravite uzeti dozu u pravo vrijeme, uzmite je čim se sjetite istog dana ili sljedećeg dana kao i obično.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Sephience

Nemojte prestati uzimati Sephience bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom jer se razine fenilalanina u Vašoj krvi mogu povećati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Infekcija gornjih dišnih putova (nosa i grla)
- glavobolja
- proljev
- bol u abdomenu (trbuhu)

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- stolica neuobičajene boje
- niske razine fenilalanina (esencijalne aminokiseline) u krvi

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Sephience

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vrećici i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uzmite lijek odmah nakon miješanja. Ako ne, mješavina se može čuvati do 24 sata u hladnjaku (2 °C - 8 °C) ili unutar od 6 sati ispod 25 °C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Sephience sadrži

- Djelatna tvar je sepiapterin. Jedna vrećica sadrži 250 mg ili 1000 mg sepiapterina.
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza (E460), izomalt (E953), manitol (E421), umrežena karmelozanatrij (E468), ksantanska guma (E415), bezvodni koloidni silicijev dioksid ili koloidni silicijev dioksid (E551), sukraloza (E955) i magnezijev stearat (E470). Pogledajte dio 2. za dodatne informacije o izomaltu (E953) i natriju.

Kako Sephience izgleda i sadržaj pakiranja

Oralni prašak je žute do narančaste boje.

Prašak se puni u vrećice za jednokratnu uporabu koje sadrže 250 mg ili 1000 mg sepiapterina.

Lijek Sephience je dostupan u kutijama koje sadrže 30 vrećica od 250 mg ili 1000 mg.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

PTC Therapeutics International Limited

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

Dublin 2, D02 NA07

Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.