

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Sephience 250 mg belsőleges por tasakban  
Sephience 1000 mg belsőleges por tasakban

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Sephience 250 mg belsőleges por tasakban

250 mg szepiapterint tartalmaz tasakonként.

Sephience 1000 mg belsőleges por tasakban

1000 mg szepiapterint tartalmaz tasakonként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

*Sephience 250 mg belsőleges por tasakban*  
400 mg izomaltitolt tartalmaz tasakonként.

*Sephience 1000 mg belsőleges por tasakban*  
1600 mg izomaltitolt tartalmaz tasakonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges por.

Sárga-narancssárga por.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Sephience a hiperfenil-alaninemia (HPA) kezelésére javallott a fenilketonuriában (PKU) szenvedő felnőtt- és gyermekbetegeknél.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Sephience alkalmazásával történő kezelést a PKU kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

A naponta egyszer, szájon át alkalmazandó Sephience javasolt dózisa (mg/ttkg/nap) az életkortól és a testtömegtől függ (lásd az 1. táblázat). A maximális javasolt dózis 60 mg/ttkg/nap. A Sephience

javasolt dózisa  $\geq 2$  éves betegeknél 60 mg/ttkg/nap. A dózis azonban csökkenthető, ha a kezelőorvos ezt szükségesnek vagy megfelelőnek tartja.

**1. táblázat: Javasolt dózis a beteg életkora és testtömege alapján**

| Életkor           | Javasolt dózis (mg/ttkg) Sephience/nap |
|-------------------|----------------------------------------|
| 0 – < 6 hónap     | 7,5 mg/ttkg/nap                        |
| 6 – < 12 hónap    | 15 mg/ttkg/nap                         |
| 12 hónap – < 2 év | 30 mg/ttkg/nap                         |
| $\geq 2$ év       | 60 mg/ttkg/nap                         |

Az alábbi 2–5. táblázatok korcsoportonkénti adagolási információkat tartalmaznak a legfeljebb 16 kg testtömegű betegek számára különböző dózisokban (7,5, 15, 30 és 60 mg/ttkg/nap).

**2. táblázat: A tasakos kiszerelésű Sephience felsőleges por javasolt dózisa testtömeg szerint, 6 hónaposnál fiatalabb gyermekbetegeknél**

| Dózis            | 7,5 mg/ttkg/nap   |                           |                                          |
|------------------|-------------------|---------------------------|------------------------------------------|
| Életkor          | 0 – < 6 hónap     |                           |                                          |
| Testtömeg (ttkg) | Teljes dózis (mg) | Tasakok száma (250 mg-os) | Beadott dózis mennyisége (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                                      |

**3. táblázat: A tasakos kiszerelésű Sephience felsőleges por javasolt dózisa testtömeg szerint, 6 hónapos – < 12 hónapos gyermekbetegeknél**

| Dózis            | 15 mg/ttkg/nap       |                           |                                          |
|------------------|----------------------|---------------------------|------------------------------------------|
| Életkor          | 6 hónap - < 12 hónap |                           |                                          |
| Testtömeg (ttkg) | Teljes dózis (mg)    | Tasakok száma (250 mg-os) | Beadott dózis mennyisége (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                                      |

| Dózis            | 15 mg/ttkg/nap       |                           |                                          |
|------------------|----------------------|---------------------------|------------------------------------------|
| Életkor          | 6 hónap - < 12 hónap |                           |                                          |
| Testtömeg (ttkg) | Teljes dózis (mg)    | Tasakok száma (250 mg-os) | Beadott dózis mennyisége (ml) (25 mg/ml) |
| 12               | 180                  | 1                         | 7,2                                      |
| 13               | 195                  | 1                         | 7,8                                      |
| 14               | 210                  | 1                         | 8,4                                      |
| 15               | 225                  | 1                         | 9                                        |
| 16               | 240                  | 1                         | 9,6                                      |

**4. táblázat: A tasakos kiszerelésű Sephience belsőleges por javasolt dózisa testtömeg szerint, 12 hónapos – < 2 éves gyermekbetegeknél**

| Dózisz           | 30 mg/ttkg/nap    |                           |                                          |
|------------------|-------------------|---------------------------|------------------------------------------|
| Életkor          | 12 hónap – < 2 év |                           |                                          |
| Testtömeg (ttkg) | Teljes dózis (mg) | Tasakok száma (250 mg-os) | Beadott dózis mennyisége (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                                     |

**5. táblázat: A tasakos kiszerelésű Sephience belsőleges por javasolt dózisa testtömeg szerint, legalább 2 éves gyermekbetegeknél**

| Dózis            | 60 mg/ttkg/nap    |                               |                                          |
|------------------|-------------------|-------------------------------|------------------------------------------|
| Életkor          | ≥ 2 év            |                               |                                          |
| Testtömeg (ttkg) | Teljes dózis (mg) | Oldott tasakok száma (250 mg) | Beadott dózis mennyisége (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                                     |

\* Négy 250 mg-os tasak helyett egy teljes 1000 mg-os tasak 36 ml vízzel vagy almalével keverhető össze. Ezt a keveréket fecskendővel kell beadni az 5. táblázatban részletezett adagolási mennyiségnek megfelelően.

*A tasakos kiszerezésű Sephience belsőleges por javasolt dózisa testtömeg szerint, a legalább 2 éves és legalább 16 kg testtömegű betegek számára*

A javasolt dózis 60 mg/ttkg/nap.

Az 1000 mg-nál nagyobb vagy azzal egyenlő fenntartó dózisok esetén a kiszámított napi dózist szükség szerint a 250 mg vagy 1000 mg legközelebbi többszörösére kell kerekíteni. Például egy kiszámított 1251–1374 mg-os dózist 1250 mg-ra kell kerekíteni, amely  $1 \times 250$  mg-os tasaknak és  $1 \times 1000$  mg-os tasaknak felel meg. Egy kiszámított 1375–1499 mg-os dózist 1500 mg-ra kell kerekíteni, amely  $2 \times 250$  mg-os tasaknak és  $1 \times 1000$  mg-os tasaknak felel meg.

*Kihagyott dózisok*

A kihagyott dózist a lehető leghamarabb be kell venni. A szokásos adagolási ütemtervet a következő napon kell folytatni.

#### A kezelés abbahagyása

A kulcsfontosságú III. fázisú vizsgálatban a válasz meghatározásához a vér fenil-alanin-szintje (Phe) tekintetében a legalább 15%-os küszöbértékét használták.

Nem állnak rendelkezésre ellenőrzött hatásossági és biztonságossági adatok azoknál a betegeknél, akiknél a szepiapterin 14 napos alkalmazását követően a vér Phe-szintje nem csökkent 15%-kal vagy annál nagyobb mértékben.

A PKU-ban szenvedő beteg reagálóképességének meghatározása és a gyógyszer alkalmazásának abbahagyása a kezelőorvos döntésétől függ.

#### Különleges betegcsoportok

*Idősek*

A Sephience biztonságosságát és hatásosságát a legalább 65 éves betegek esetében nem igazolták. A legalább 65 éves betegeknek történő felírásakor körültekintéssel kell eljárni.

*Veseelégtelenség*

A Sephience biztonságosságát és hatásosságát veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.2 pont).

*Májelégtelenség*

A Sephience biztonságosságát és hatásosságát májelégtelenségben szenvedő betegek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.2 pont).

*Gyermekek és serdülők*

A Sephience III. fázisú klinikai vizsgálataiban néhány gyermek- és serdülőkorú betegnél hipofenilalaninémia lépett fel, beleértve néhány olyan beteget, akiknél többszörösen alacsony volt a vér Phe-szintje (lásd 4.8 pont).

#### Az alkalmazás módja

Orális alkalmazás.

A Sephience naponta egyszer alkalmazandó szájon át, étkezés közben, mg/ttkg-os adagolással.

A Sephience belsőleges por 250 mg-os vagy 1000 mg-os egyedi tasakokban kapható, és vízzel, almalével vagy kis mennyiségű lágy állagú étellel, például almaszósszal vagy lekvárral kell összekeverni.

A Sephience hosszú távú alkalmazásra szolgál.

#### *16 ttkg-nál kisebb testtömegű betegeknel*

A Sephience gyógyszert vízzel vagy almalével kell összekeverni (minden 250 mg-os tasakhoz 9 ml; minden 1000 mg-os tasakhoz 36 ml), és a keverék egy részét szájon át kell beadni a szükséges dózisnak megfelelően, adagoló szájfecskendővel. A készítményt legalább 30 másodpercig alaposan össze kell keverni, amíg egyenletes és csomómentes nem lesz, mielőtt az adagolófecskendőbe felszívják. Összekeverés után a dózist azonnal be kell adni. Amennyiben nem adják be azonnal, a folyékony keverék 6 vagy 24 órán belül még beadható, ha szobahőmérsékleten (25 °C alatt), illetve hűtőszekrényben (2–8 °C-on) tárolják. A készítményt a beadás előtt még egyszer legalább 30 másodpercig össze kell keverni. A maradék eltávolítása érdekében a fecskendőt további vízzel vagy gyümölcslével (legalább 15 ml) ki kell öblíteni, és tartalmát azonnal le kell nyelni.

#### *Legalább 16 kg testtömegű betegek esetén*

A Sephience gyógyszert vízzel vagy almalével (minden 250 mg-os tasakhoz 9 ml; minden 1000 mg-os tasakhoz 20 ml), illetve lágy állagú étellel (összesen 2 evőkanál) kell elkeverni. A készítményt legalább 30 másodpercig alaposan össze kell keverni vízzel vagy almalével, illetve legalább 60 másodpercig lágy állagú ételekkel, amíg egyenletes és csomómentes nem lesz. Összekeverés után a dózist azonnal be kell adni. Ha nem adják be azonnal, a folyadék- és lágy ételkeverék 6 vagy 24 órán belül beadható, ha szobahőmérsékleten (25 °C alatt), illetve hűtőszekrényben (2–8 °C-on) tárolják. A folyadékkeveréket és a lágy állagú ételkeverékeket a beadás előtt legalább 30, illetve 60 másodpercig ismét össze kell keverni. A maradék eltávolítása érdekében a tartályt további vízzel vagy gyümölcslével (legalább 15 ml) ki kell öblíteni, és tartalmát azonnal le kell nyelni.

#### Beadás enterális tápszondán keresztül

A Sephience belsőleges por vízzel való összekeverés után beadható 6 Fr vagy 8 Fr átmérőjű enterális tápszondán keresztül is. A gyógyszer beadása előtt követni kell a gyártónak a tápszondára vonatkozó utasításait. A Sephience alkalmazás előtti előkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6. pontban.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Étrendi bevitel

A Sephience alkalmazásával kezelt betegeknek rendszeres klinikai értékeléseken kell átesniük, hogy az egészségügyi szolgáltatójukhoz igazodjanak a Phe megfelelő étrendi bevitelének tekintetében (például a vér Phe- és tirozinszintjének, valamint a tápanyagbevitelnek a monitorozása segítségével).

#### Dihidrofóliát-reduktáz- (DHFR) gátlókkal történő egyidejű alkalmazás

A szepiapterin egyidejű alkalmazása a DHFR-gátlókkal (például trimetoprim, metotrexát, pemetrexed, pralatrexát és trimetrexát) a vér Phe-szintjének gyakoribb monitorozását teheti szükségessé (lásd a 4.5 pontban).

#### Hosszú távú biztonságossági adatok

A PKU-ban szenvedő betegek hosszú távú biztonságossági adatai korlátozottak (lásd a 4.8. pontot a szepiapterin szempontjából eddig értékelt mellékhatásokkal kapcsolatban).

#### Ismert hatású segédanyagok

#### *Nátriumtartalom*

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tasakonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

#### *Izomaltitol-tartalom*

Ritkán előforduló, örökletes fruktóztoleranciában szenvedő betegek a gyógyszert nem szedhetik.

### **4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók**

#### Szepiapterin-reduktáz- (SR) gátlók

A szájon át alkalmazott szepiapterin gyorsan felszívódik, és az SR és a karbonil-reduktáz által gyorsan és nagymértékben átalakul 7,8-dihidrobiopterinné (BH2), amelyet a DHFR egyirányúan BH4-gyé alakít. Az SR-inhibitorok egyidejű alkalmazása várhatóan minimális hatással van a szepiapterin biotranszformációjára a karbonil-reduktáz kompenzációs hatása miatt. SR-hiányos betegek esetében normál vér Phe-szinteket figyeltek meg. Ennek ellenére körültekintés és a vér Phe-szintjének gyakoribb monitorozása javasolt, ha a Sephience gyógyszert SR-gátlókkal, például szulfaszalazinnal vagy szulfametoxazollal együtt alkalmazzák.

#### DHFR-gátlók

A DHFR közvetíti a BH2 BH4-gyé történő átalakulását, így a DHFR gátlása potenciálisan alacsonyabb BH4-koncentrációt eredményezhet. Ugyanakkor a szepiapterin koncentrációjára gyakorolt hatás várhatóan minimális, mivel annak eliminációjára több útvonal is létezik. Körültekintés és a vér Phe-szintjének gyakoribb ellenőrzése szükséges, ha a szepiapterint DHFR-gátlókkal, például trimetoprímmel, metotrexáttal, pemetrexeddel, pralatrexáttal vagy trimetrexáttal együtt alkalmazzák (lásd 4.4 pont).

#### Vazodilatátor gyógyszerek

A Sephience és a nitrogén-monoxid (NO) anyagcseréjére vagy hatására ható, értágító hatású gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor körültekintés javasolt. Ilyen szerek közé tartoznak a klasszikus NO-donorok (például glicerin-trinitrát [GTN], izoszorbid-dinitrát [ISDN], nátrium-nitroprusszid [SNP] és molszidomin), a foszfodiészteráz-5 (PDE-5) gátlók (például szildenafil, vardenafil vagy tadafafil), valamint a minoxidil. Állatkísérletekben a BH4 szájon át történő alkalmazása PDE-5-gátlóval kombinálva nem befolyásolta a vérnyomást.

#### Levodopa

Körültekintés szükséges a Sephience levodopával kezelt betegek számára történő felírásakor, mivel neurológiai tüneteket, például görcsök súlyosbodását, fokozott izgatottságot és ingerlékenységet, valamint rohamokat és azok súlyosbodását figyelték meg.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

A szepiapterin terhes nőknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Állatokkal végzett vizsgálatok nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat reprodukciós toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Nincsenek megfelelő és jól kontrollált vizsgálatok a szepiapterinnel kapcsolatban terhes nőknél.

A Sephience alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő terhesség alatt.

#### Szoptatás

Nem ismert, hogy a szepiapterin/a szepiapterin metabolitjai kiválasztódik/kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A Sephience alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg/halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

## Termékenység

A szepiapterin esetében nem végeztek még klinikai vizsgálatokat az emberi termékenységre gyakorolt hatásról. Állatokkal végzett vizsgálatok nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat termékenység tekintetében (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Sephience nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

Az alábbi táblázatban bemutatottak szerint a leggyakrabban mellékhatások a felső légúti fertőzés (19,8%), a fejfájás (15,3%), a hasmenés (14,9%), majd a hasi fájdalom (12,2%), az elszíneződött széklet (4,5%) és a hipofenilalaninemia (2,7%) voltak.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A szepiapterinnel kapcsolatos mellékhatások kiválasztása klinikai vizsgálatokból származó bizonyítékokon alapult. Az alábbi táblázatos listában bemutatott mellékhatások gyakoriságát a PKU-ban szenvedő betegeken végzett két kulcsfontosságú klinikai vizsgálat (PTC923-MD-003-PKU és PTC923-MD-004-PKU) összesített adatai alapján számították ki. Ezek az adatok 222 olyan betegre terjedtek ki, akik 60 mg/ttkg/nap dózissal kaptak szepiapterin-kezelést, és közülük: 15 (6,8%) < 2 éves, 25 (11,3%) 2 – < 6 éves, 46 (20,7%) 6 – < 12 éves, 55 (24,8%) 12 – < 18 éves, illetve 81 (36,5%) ≥ 18 éves volt, a kezelés medián időtartama pedig 34,286 hét volt.

A nemkívánatos reakciók az alábbiakban (6. táblázat) MedDRA szervrendszer osztály (System Organ Class, SOC) szerint kerülnek felsorolásra. Az egyes szervrendszeri kategóriákban belül a mellékhatások csökkenő gyakorisági sorrendben vannak feltüntetve. A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori (≥ 1/10); gyakori (≥ 1/100 – < 1/10); nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100); ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000); nagyon ritka (< 1/10 000) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

**6. táblázat: Mellékhatások**

| <b>MedDRA<br/>Szervrendszeri osztály</b>                     | <b>Gyakoriság</b> | <b>Mellékhatás</b>         |
|--------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------|
| <b>Fertőző betegségek és<br/>parazitafertőzések</b>          | Nagyon gyakori    | Felső légúti fertőzés      |
| <b>Idegrendszeri betegségek és<br/>tünetek</b>               | Nagyon gyakori    | Fejfájás                   |
| <b>Emésztőrendszeri<br/>betegségek és tünetek</b>            | Nagyon gyakori    | Hasmenés<br>Hasi fájdalom* |
|                                                              | Gyakori           | Elszíneződött széklet      |
| <b>Anyagcsere- és táplálkozási<br/>betegségek és tünetek</b> | Gyakori           | Hipofenilalaninemia        |

\* 3, a MedDRA által preferált kifejezés csoportosítása: hasi fájdalom, felhasi fájdalom, abdominalis kellemetlenség.

#### Gyermekek és serdülők

Összességében a PKU klinikai vizsgálataiban a gyermekbetegeknél a szepiapterin jól tolerálható volt. A nemkívánatos események gyakorisága, típusa és súlyossága a gyermekek és serdülők minden korcsoportjában megfelelt a felnőttekének. A hosszú távú biztonságosság adatai korlátozottak.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

A Sephience alkalmazása esetén nem áll rendelkezésre specifikus antidotum a túlادagolás esetére. A túlادagolás kezelésének a Sephience esetében támogató orvosi ellátásból kell állnia, beleértve az életjelek folyamatos megfigyelését és a beteg klinikai állapotának megfigyelését.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Egyéb tápcsatorna- és anyagcseretermékek, különböző tápcsatorna- és anyagcseretermékek, ATC-kód: A16AX28

### Hatásmechanizmus

A szepiapterin az enzimatis BH<sub>4</sub>-es kofaktor természetes prekursora, amely a fenilalanin-hidroxiláz (phenylalanine hydroxylase, PAH) kritikus kofaktora. A szepiapterin kettős farmakológiai chaperonként hat (a szepiapterin és a BH<sub>4</sub> mindegyike külön-külön kötődik a variáns PAH-hoz), beleértve a PKU-ban gyakran megtalálható és a BH<sub>4</sub>-re közismerten érzéketlen PAH-variánsokat is, hogy javítsa a hibás PAH-enzim aktivitását, nagy BH<sub>4</sub>-koncentrációt érve el intracellulárisan. A kóros hajtogatódású PAH-enzim konformációs stabilitásának fokozásával és a BH<sub>4</sub> intracelluláris koncentrációjának növelésével a szepiapterin hatékonyan képes csökkenteni a vér Phe-szintjét.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A szepiapterin hatásosságát három klinikai vizsgálatban értékelték PKU-ban szenvedő betegeknél.

Az **1. vizsgálat (PTC923-MD-003-PKU)** egy kétrészes globális, kettős vak, randomizált, placebokontrollos klinikai vizsgálat volt, amelyben 157, minden korosztályból való, PKU-ban szenvedő beteg vett részt.

A vizsgálat 1. része a szepiapterinre adott válaszreakciót vizsgálta egy 14 napos nyílt, szepiapterinnel végzett kezelés mellett, amelyet a szepiapterinnek a legalább 14 napos kimosása követett. Továbbá a vizsgálatban résztvevők 73,1%-ának (114/156) vérében a Phe-szint  $\geq 15\%$ -os csökkenése jelentkezett a szepiapterinre adott válaszként. A szepiapterin dózisa  $\geq 2$  éves betegeknél 60 mg/ttkg/nap volt.

A betegeket arra utasították, hogy módosítás nélkül folytassák a szokásos étrendjüket. Azok a  $\geq 2$  éves betegek, akiknél  $\geq 15\%$ -os csökkenés jelentkezett a vér Phe-szintjében, reagálónak minősültek, majd a 2. részben folytatták (n = 110). Az 1. rész kimosási időszaka után a betegeket egyenlően randomizálták vagy 20 mg/ttkg/nap dózisú szepiapterinre az 1. és 2. héten, vagy 40 mg/ttkg/nap dózisra a 3. és 4. héten, vagy napi 60 mg/kg dózisra az 5. és 6. héten (n = 56), illetve placebo (n = 54), 6 héten át. Az elsődleges hatásosságot a vér Phe-szintjének átlagos változása alapján értékelték a kiindulástól az 5. és 6. hétig a szepiapterinnel kezelt csoportban, összehasonlítva a placebo csoportban bekövetkező átlagos változással azoknál a betegeknél, akik az 1. rész során a vér Phe-szintjének  $\geq 30\%$ -os csökkenését mutatták. A 2. részben a demográfiai adatok jól kiegyensúlyozottak voltak a két kezelési kar között (7. táblázat). A tájékoztatás utáni beleegyező nyilatkozat időpontjában a medián életkor 14 év volt (tartomány: 2-től 54-ig), és a résztvevők a rasszbeli hovatartozás szempontjából túlnyomórészt fehérek voltak (91,8%). A 110 résztvevő több

mint felénél (65,5%) diagnosztizáltak születéskor PKU-t, és a legtöbb résztvevő (82,7%) „biokémiailag meghatározott” nem klasszikus PKU-ban szenvedett.

#### 7. táblázat: Demográfiai adatok és kiindulási jellemzők

|                          | Csak az 1. részben résztvevők (N = 47) | Randomizált és kezelt résztvevők a 2. részben |                  |                         | Összes kezelt résztvevő (N = 157) |
|--------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------|-------------------------|-----------------------------------|
|                          |                                        | Szepiapterin (N = 56)                         | Placebo (N = 54) | Összességében (N = 110) |                                   |
| Életkor (év)             |                                        |                                               |                  |                         |                                   |
| n                        | 47                                     | 56                                            | 54               | 110                     | 157                               |
| Átlag (SD)               | 18,4 (15,07)                           | 16,5 (11,12)                                  | 18,4 (10,65)     | 17,4 (10,88)            | 17,7 (12,24)                      |
| Medián (min, max)        | 15,0 (1, 61)                           | 13,0 (2, 47)                                  | 15,0 (4, 54)     | 14,0 (2, 54)            | 14,0 (1, 61)                      |
| Életkor-kategória, n (%) |                                        |                                               |                  |                         |                                   |
| ≥ 1 – < 2 év             | 3 (6,4)                                | 0                                             | 0                | 0                       | 3 (1,9)                           |
| ≥ 2 – < 6 év             | 5 (10,6)                               | 7 (12,5)                                      | 3 (5,6)          | 10 (9,1)                | 15 (9,6)                          |
| ≥ 6 – < 12 év            | 11 (23,4)                              | 17 (30,4)                                     | 12 (22,2)        | 29 (26,4)               | 40 (25,5)                         |
| ≥ 12 – < 18 év           | 10 (21,3)                              | 14 (25,0)                                     | 19 (35,2)        | 33 (30,0)               | 43 (27,4)                         |
| > 18 év                  | 18 (38,3)                              | 18 (32,1)                                     | 20 (37,0)        | 38 (34,5)               | 56 (35,7)                         |

SD, standard eltérés

A két kezelési csoport közötti különbség statisztikailag szignifikáns volt ( $p < 0,0001$ ) (8. táblázat).

#### 8. táblázat: A vér Phe-szintjének átlagos változása a kiindulástól az 5. hétig és a 6. hétig a 2. részben (elsődleges elemzési halmaz, ahol a Phe csökkenése az 1. részben a kiinduláshoz képest tapasztaltak szerint $\geq 30\%$ )

|                                                                                   | Szepiapterin<br>(N = 49) | Placebo<br>(N = 49) | A szepiapterin és<br>a placebo közötti<br>különbség | p-érték  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------|----------|
| Kiindulás*                                                                        |                          |                     |                                                     |          |
| Átlag (SD)                                                                        | 646,11 (253,007)         | 654,04 (261,542)    |                                                     |          |
| 5. és 6. hét**                                                                    |                          |                     |                                                     |          |
| Átlag (SD)                                                                        | 236,04 (174,942)         | 637,85 (259,886)    |                                                     |          |
| Átlagos változás a<br>kiinduláshoz<br>képest (μmol/l)                             | -410,07 (204,442)        | -16,19 (198,642)    |                                                     |          |
| Átlagos<br>százalékos<br>változás a<br>kiinduláshoz<br>képest (%)                 | -62,8%                   | 1,4%                |                                                     |          |
| Az LS-re vonatkozó átlagos becslés a kiinduláshoz viszonyított átlagos változásra |                          |                     |                                                     |          |
| LS-átlag (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, konfidenciaintervallum; LS, legkisebb négyzetek; MMRM, az ismételt mérések vegyes modellje; Phe, fenilalanin; SD, standard eltérés; SE, standardhiba

\* A kiindulás a 2. részben a -1. napi és az 1. napi Phe-vérszintek átlaga.

\*\* A vér Phe-koncentrációja az 5. és 6. héten mért átlagértékeken alapult.

Az LS-átlagok, a standardhibák, a konfidenciaintervallumok és a p-értékek egy MMRM-ből származtak, ahol a vér Phe-szintjének változása a kiindulástól a kiindulás utáni értékelésekig, úgymint egyrészt a válaszváltozó, másrészt a kezelésre, a vér kiinduláskori Phe-szintjére, a kiindulási Phe-rétegzésre, a vizitre és a vizitenkénti kezelés kölcsönhatására nézve rögzített hatások.

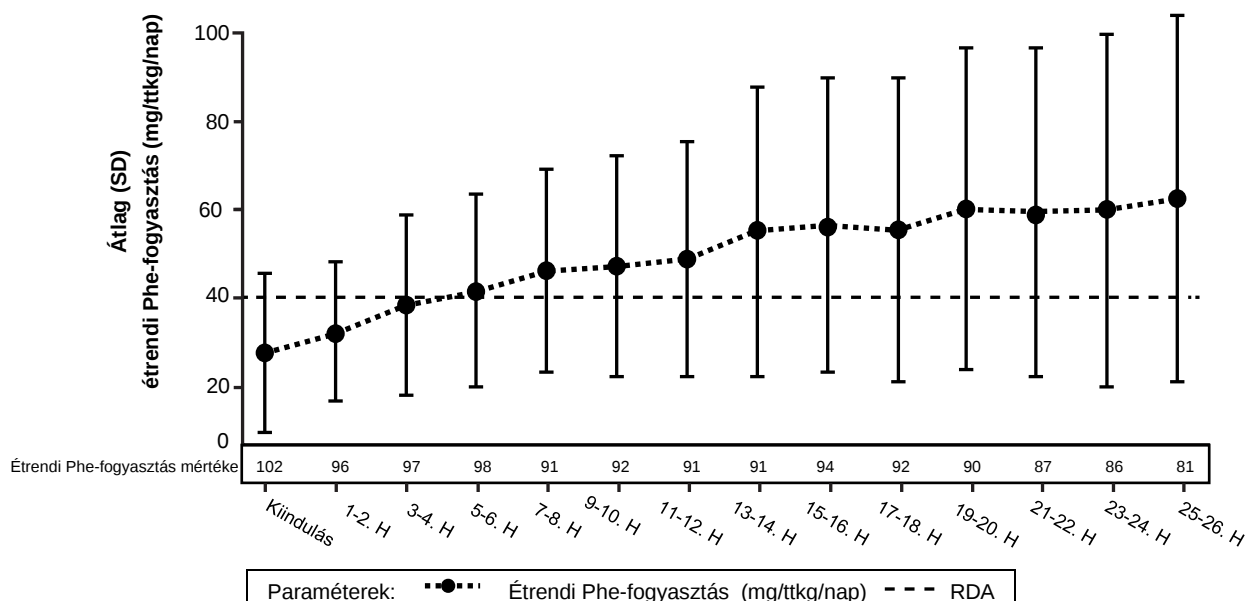
Hasonló válaszokat figyeltek meg a klasszikus PKU-ban (cPKU) szenvedő betegek csoportjában, a vér Phe-jének 69%-os csökkenése mellett a 6. héten a szeiapterint kapó betegeknél (n = 6), szemben a placebo utáni 3%-os növekedéssel (n = 9)

**A 2. vizsgálat (PKU-002)** egy, a szeiapterin II. fázisú randomizált, kettős keresztezésű, nyílt, aktív kontrollós, koncepcióigazoló klinikai vizsgálata volt PKU-ban szenvedő betegeknél.

A vizsgálat 6 szekvenciacsoportból állt, csoportonként 4 beteggel, összesen tehát 24 beteggel. Mindegyik szekvenciacsoportot úgy randomizálták, hogy 7 napos kezelést kapjanak a 60 mg/ttkg/nap adagolású szeiapterinnel, 20 mg/ttkg/nap adagolású szeiapterinnel és 20 mg/ttkg/nap adagolású szapropterin-dihidrokloriddal, véletlenszerű sorrendben, amelyet minden kezelés után 7 napos kimosás követett. Az előzetes hatásosságot a vér Phe-koncentrációjának csökkenésével értékelték. Az elsődleges hatásosság heti átlagos elemzésének eredményei azt mutatták, hogy a szeiapterinnel történő kezelés a vérben a Phe-koncentráció csökkenését eredményezte a kiinduláshoz képest, amely statisztikailag szignifikáns volt az összes kezelésnél (N = 24). A szeiapterin-kezelésben részesülő betegek nagyobb aránya, függetlenül a dózistól, tapasztalt a plazmában legalább 10%-os, 20%-os és 30%-os Phe-csökkenést a 20 mg/ttkg/nap adagolású szapropterint kapó betegekhez képest. Több, 60 mg/ttkg/nap szeiapterint kapó beteg érte el a normalizált Phe-koncentrációt a plazmában ( $< 120 \mu\text{mol/l}$ ), valamint a vér Phe-jét a céltartományon belül ( $\leq 360 \mu\text{mol/l}$ ) a 20 mg/ttkg/nap adagolású szapropterinhez képest. A cPKU-ban szenvedő betegeknél a szeiapterin-kezelés (60 mg/ttkg/nap) a vér Phe-koncentrációjának szignifikáns csökkenését eredményezte a kiinduláshoz képest.

**A 3. vizsgálat (PTC923-MD-004-PKU)** egy folyamatos, III. fázisú, multicentrikus, nyílt klinikai vizsgálat a hosszú távú szeiapterin-kezelés alatti biztonságossági és étrendi Phe-tolerancia értékelésére, PKU-ban szenvedő betegeknél. Százhatvankilenc (169) beteg kapott 7,5 mg/ttkg/nap dózisu szeiapterin-kezelést a 0 – < 6 hónapos korú résztvevőknél, 15 mg/ttkg/nap dózist a 6 – < 12 hónapos résztvevőknél, 30 mg/ttkg/nap dózist a 12 hónapos – < 2 éves résztvevőknél, illetve 60 mg/ttkg/nap dózist a  $\geq 2$  éves résztvevőknél naponta. Az időközi adatok azt mutatják, hogy a szeiapterin napi alkalmazása az átlagos napi Phe-fogyasztás körülbelül 2,3-szoros növekedésével jár (27,6 mg/ttkg/nap a kiinduláskor, illetve 62,5 mg/ttkg/nap a 26. héten), miközben a Phe-szintek  $< 360 \mu\text{mol/l}$  maradnak. Az alanyok többsége legalább 15%-os (a résztvevők 76,7%-a) vagy 30%-os (a résztvevők 67,4%-a) csökkenést ért el a vérben a Phe-érték tekintetében (1. ábra).

**1.ábra: Átlagos (SD) étrendi Phe-fogyasztás az idő függvényében az étrendi Phe-tolerancia értékelése során (étrendi Phe-tolerancia-elemzési készlet)**



Phe, fenilalanin; PKU, fenilketonuria; RDA, javasolt napi dózis; SD, standard eltérés; H, hét  
Megjegyzés: A kiindulás a napi étrendi Phe-fogyasztás átlaga (mg/ttkg/nap) az 1. hónapban. Az RDA 0,8 g fehérje/ttkg, amely körülbelül 40 mg/ttkg/nap Phe-nak felel meg. A vér Phe-szintjének kiindulási értéke az 1–2. hét előtti időszak átlaga. 1 g fehérje körülbelül 50 mg Phe-nak felel meg.

Ezek az adatok arra utalnak, hogy a szepiapterin-kezelés lehetővé teheti a PKU-ban szenvedő betegek által betartandó, erősen korlátozó étrend liberalizálását.

A szintetikus BH<sub>4</sub> esetében korábban megjelenő allergiát vagy nemkívánatos reakciót mutató betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Sephience vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a HPA-ban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

Az orális alkalmazást követően a szepiapterin gyorsan felszívódik, a plazma csúcskoncentráció körülbelül 1–3 óra alatt alakul ki, és gyorsan (általában 12 óra alatt) a mennyiség-meghatározási határérték (0,75 ng/ml) alá csökken. A plazma maximális szepiapterin-koncentrációja ( $C_{max}$ ) körülbelül 2,80 ng/ml volt a 60 mg/ttkg/nap dózis 7 napon át magas zsírtartalmú, magas kalóriatartalmú étrenddel történő alkalmazását követően. Ismételt adagolás után a szepiapterin felhalmozódását nem észlelték.

A plazma szepiapterinje széles körben metabolizálódik a BH<sub>4</sub> farmakológiai aktív metabolitjává. A BH<sub>4</sub> látszólagos terminális felezési ideje körülbelül öt óra. Mind a BH<sub>4</sub>  $C_{max}$ , mind a koncentráció-idő görbe alatti terület a nulla időponttól a dózis alkalmazását követő 24 óráig ( $AUC_{0-24h}$ ) növekedett a dózissal együtt, míg a növekedés kisebb volt, mint a dózisarányos, amikor a szepiapterin dózisa 20 mg/ttkg felett volt. Nem halmozódik fel BH<sub>4</sub> a 7 napon át ismételt 60 mg/ttkg szepiapterin-dózisok után.

### *Az étel hatása*

Amikor a szepiapterint kis zsírtartalmú, alacsony kalóriatartalmú étellel együtt alkalmazták a 20–60 mg/ttkg dózistartományban, a BH<sub>4</sub>-expozíció 1,69–1,72-szeres volt a  $C_{max}$  esetében, illetve 1,62–1,73-szor nagyobb az  $AUC_{0-24h}$  esetében, mint az éhgyomri feltételek között történő alkalmazás esetén. Amikor a szepiapterint nagy zsírtartalmú, magas kalóriatartalmú étellel együtt alkalmazták, a BH<sub>4</sub>-expozíció 2,21–2,26-szor nagyobb volt a  $C_{max}$  esetében, illetve 2,51–2,84-szer nagyobb az  $AUC_{0-24h}$  esetében, mint az éhgyomri feltételek között történő alkalmazás esetén.

A szepiapterin a nap bármely időpontjában, mindennap ugyanabban az időpontban, bármilyen étkezéssel bevehető.

### Eloszlás

A szepiapterin vagy BH<sub>4</sub> plazmafehérjéhez való kötődése kicsi, ugyanakkor a plazmában lévő szepiapterin és BH<sub>4</sub> java része szabadon fejthet ki farmakológiai hatásokat. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a szepiapterin 0,1% ditiotreitol jelenlétében a plazmafehérjéhez kötődik (átlag: 15,4%) a 0,1–10  $\mu$ M koncentrációtartományban. A BH<sub>4</sub> 41,3%-a (2  $\mu$ M-nál), 33,0%-a (5  $\mu$ M-nél) és 24,1%-a (15  $\mu$ M-nél) kötődött fehérjéhez a humán plazmában, 0,5%  $\beta$ -merkaptotanol jelenlétében.

Egészséges alanyoknál az ismételt orális szepiapterin alkalmazást követően emelkedett BH<sub>4</sub>-koncentrációt figyeltek meg a cerebrospinális folyadékban.

## Biotranszformáció

A szeiapterint az SR/karbonil-reduktáz és a DHFR metabolizálja egy kétlépéses, egyirányú folyamat során, amely aztán a BH<sub>4</sub> létrejöttéhez vezet. A BH<sub>4</sub> metabolizmusa feltételezhetően az endogén BH<sub>4</sub>-gyel azonos útvonalat követi, oxidálódik, miközben koenzimként hat az aromás aminosav-hidroxilázokra, mint például PAH, tirozin-hidroxiláz, triptofán-hidroxiláz és alkil-glicerín-monooxygenáz, valamint nitrogén-oxid-szintetáz, ugyanakkor egyes metabolitok, mint például a 4 $\alpha$ -hidroxi-tetrahydrobiopterin és a kinonoid-dihydrobiopterin, újrahasznosíthatók a pterin-4 $\alpha$ -karbiolamin-dehidratáz és dihydropteridin-reduktáz által mediált BH<sub>4</sub> regenerálódásához.

A szeiapterin kiterjedt metabolizmusát figyelték meg embereknél az egyszeri orális <sup>14</sup>C-szeiapterindózsát követően. A fő metabolikus útvonal külön-külön vagy kombináltan magában foglalta az oxidációt/dehidrogenizációt, a redukciót/oxidációt, az oxidatív dezaminálást, a dehidratálást, az oldallánc hasítását és a metilezést stb.

## Elimináció

A vizsgálatban résztvevő egészséges embereknél a szájon át történő alkalmazást követően a szeiapterin nagymértékben metabolizálódott, miközben a metabolitok elsősorban a székletben választódtak ki. A plazma szeiapterin gyorsan csökkent a C<sub>max</sub> után a mennyiség-meghatározási határérték alá, általában 12 órával a dózis után. A plazma BH<sub>4</sub> mono-exponenciálisan csökkent a C<sub>max</sub> után. A terminális felezési idő körülbelül 5 óra volt.

A felnőtt egészséges alanyok egyszeri orális <sup>14</sup>C-szeiapterin dózisát követően az átlagos 6,71%-os dózisú radioaktivitást a vizeletben és 26,18%-ot a székletben nyerték vissza, a kombinált teljes visszanyerés pedig 32,9%-os volt 240 óra alatt. E radioaktivitások többsége a beadást követő első 48 órában (28,2%) visszanyerésre került. A <sup>14</sup>C-szeiapterinből származó radioaktivitás teljes renális clearance-e 1,54 l/h (25,6 ml/perc) volt. A gasztrointesztinális traktusban a szeiapterinből származó illékony metabolitok képződését egy *in vitro*, a humán bélmikrobiótával végzett vizsgálatban igazolták.

## Különleges betegcsoportok

### *Életkor*

A III. fázisú klinikai vizsgálatba mindenféle életkorú PKU-beteget bevontak. A clearance-re és az eloszlási térfogatra gyakorolt allometrikus hatás kivételével a populációs PK-vizsgálatban nem azonosítottak további életkorhatást.

### *Etnikum és rassz*

Ázsiai alanyoknál magasabb BH<sub>4</sub>-expozíciót figyeltek meg. A japán etnikai áthidaló vizsgálat során a japánoknál a BH<sub>4</sub> esetében az AUC<sub>0-utolsó</sub> tekintetében 10–24%-kal magasabb, a C<sub>max</sub> tekintetében pedig 14-29%-kal magasabb értékeket figyeltek meg a japán alanyoknál a nem japán alanyokhoz képest a 20–60 mg/ttkg-os szeiapterin dózistartományban.

### *Vesekárosodás*

A szeiapterin PK-ját és biztonságosságát vesekárosodásban szenvedő betegeknél még nem vizsgálták.

### *Májkárosodás*

A szeiapterin PK-ját és biztonságosságát májkárosodásban szenvedő betegeknél még nem vizsgálták.

## Gyógyszerkölsönhatások

### *In vitro vizsgálatok*

*In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a szeiapterin és a BH<sub>4</sub> nem valószínű, hogy CYP450-mediált metabolizmust okoznának.

*In vitro* a szepiapterin nem gátolta a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vagy CYP3A4 enzimeket, illetve nem indukálta a CYP1A2, CYP2B6 vagy CYP3A4 enzimeket.

#### *In vivo* vizsgálatok

Egészséges alanyoknál a szepiapterin (20 mg/kg) és az emlőrák rezisztenciafehérje (BCRP) gátló kurkumin (2 g) egyszeri adagjának együttes alkalmazása enyhén megnövelte a BH<sub>4</sub>-expozíciót. A BH<sub>4</sub> C<sub>max</sub> és a koncentráció-idő görbe alatti területnek a nullponttól az utolsó számszerűsíthető mérés időpontjáig (AUC<sub>0-utolsó</sub>) terjedő területére vonatkozó általános becsült geometriai középértékek (GMR) (90% CI) a szepiapterin és kurkumin együttes alkalmazása esetén a szepiapterin önmagában történő alkalmazásához képest 1,24 (1,15-1,33), illetve 1,20 (1,13-1,28) volt. Ez a szerény növekedés klinikailag nem tekinthető relevánsnak.

A 60 mg/ttkg maximális terápiás dózisban adott egyszeri szepiapterindózis és a BCRP szubsztrát rozuvasztatin (10 mg) együttes alkalmazása nem befolyásolta a rozuvasztatin PK-jának hatását. A rozuvasztatin C<sub>max</sub> és az AUC<sub>0-utolsó</sub> értékekre becsült teljes GMR-ek (90%-os CI) a szepiapterinnek a rozuvasztatinnal történő egyidejű alkalmazásakor az önmagában alkalmazott rozuvasztatinhoz képest 1,13 (1,00-1,28), illetve 1,02 (0,93-1,13) voltak.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Patkányoknál az ismételt orális alkalmazást követően a szepiapterinnel összefüggő vesetubulus-degeneráció/-regenerációt, intersticiális gyulladást és fibrózist figyeltek meg a vese papilláris gyűjtőcsatornáiban lévő kristálylerakódás eredményeként. Ezek az eredmények részlegesen visszafordíthatók voltak egy négyhetes gyógyulási időszak után, és nem fordult elő vesetoxicitás olyan BH<sub>4</sub>-expozíciós szinteknél, amelyeknél a maximális ajánlott humán dózis (maximum recommended human dose, MRHD) 52-szeresének megfelelő klinikai BH<sub>4</sub>-expozíciós szint volt.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

mikrokristályos cellulóz (E460)  
izomaltitol (E953)  
mannit (E421)  
kroszkarmellóz-nátrium (E468)  
xantángumi (E415)  
szilícium-dioxid, koloidos vízmentes vagy koloidos szilícium-dioxid (E551)  
szukralóz (E955)  
magnézium-sztearát (E470)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év.

## Feloldás után

Minden dózist közvetlenül a feloldás után be kell adni. Az elkészített oldatot ki kell dobni, amennyiben azt nem használták fel a feloldástól számított 24 órán belül, ha hűtőszekrényben (2–8 °C-on), vagy 6 órán belül, ha 25 °C alatt tárolták.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Hővel lezárt, laminált alumíniumfólia-tasak: Polietilén-tereftalát, fehér extrudált polietilén (poliészter/fólia tapadóréteg), alufólia (nedvességzárás) és hegesztéssel lezárt ionomer gyanta (ragasztó).

30 egységadagos tasakot tartalmaz dobozonként.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## Utasítások az enterális tápszondán keresztül történő alkalmazáshoz

- 1) Alkalmazás előtt győződjön meg arról, hogy a (6 Fr vagy 8 Fr átmérőjű) enterális tápszonda akadálymentes.
- 2) Öblítse át az enterális tápszondát 10 ml vízzel.
- 3) A szükséges mennyiségű Sephience belsőleges port a keveréstől számított 30 percen belül adja be (lásd 4.2 pont).
- 4) Öblítse át az enterális tápszondát legalább 5 ml (6 Fr) vagy 15 ml (8 Fr) vízzel, és adja be az öblítőfolyadékot.

Ez a gyógyszer kompatibilis a szilikonból és poliuretánból készült enterális tápszondával.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ  
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN  
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY  
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY  
KORLÁTOZÁSOK**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

## **B. A KIADÁSRA ÉS FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Sephience 250 mg belsőleges por tasakban  
szepiapterin

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

250 mg szepiapterint tartalmaz tasakonként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Izomaltitolt (E953) tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Belsőleges por  
30 tasak

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Orális alkalmazás.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

Minden adagot közvetlenül a feloldás után kell beadni. A keveréket ki kell dobni, amennyiben 24 órán belül nem használták fel, ha hűtve (2–8 °C-on), illetve 6 órán belül, ha 25 °C alatt tárolták.

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/25/1939/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Sephience 250 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ALUMÍNIUMTASAK**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Sephience 250 mg belsőleges por tasakban  
szepiapterin  
Oralis alkalmazás

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

250 mg

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Sephience 1000 mg belsőleges por tasakban  
szepiapterin

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1000 mg szepiapterint tartalmaz tasakonként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Izomaltitolt (E953) tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges por  
30 tasak

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Oralis alkalmazás

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Minden elkészített adagot közvetlenül a feloldás után kell beadni. A keveréket ki kell dobni, amennyiben 24 órán belül nem használták fel, ha hűtve (2–8 °C-on), illetve 6 órán belül, ha 25 °C alatt tárolták.

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/25/1939/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Sephience, 1000 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ALUMÍNIUMTASAK**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Sephience 1000 mg belsőleges por tasakban  
szeplapterin  
Oralis alkalmazás

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

1000 mg

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Sephience 250 mg belsőleges por tasakban Sephience 1000 mg belsőleges por tasakban szepiapterin

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Sephience és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Sephience szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Sephience-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Sephience-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Sephience és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Sephience a szepiapterin nevű hatóanyagot tartalmazza, amely egy természetben előforduló anyag mesterséges változata, és a BH4 kofaktor előállításához szükséges. Ez a kofaktor bizonyos enzimek működéséhez szükséges, amelyek a fenilalanin (Phe) aminosavat tirozinná bontják le.

A Sephience a hiperfenil-alaninemia (a vér magas Phe-szintje) kezelésére szolgál bármilyen életkorú, fenilketonuriában (PKU) szenvedő betegnél. Szervezetünk az ételekben lévő fehérjét aminosavakká bontja le. A PKU egy örökletes betegség, amely során az emberek nem tudják lebontani a Phe aminosavat, ami annak a vérben és az agyban történő, potenciálisan káros hatású felhalmozódását okozza.

A szepiapterin segíti a szervezetet a fenilalanin lebontásában, ezáltal csökkentve annak káros vérszintjét.

#### 2. Tudnivalók a Sephience szedése előtt

##### Ne szedje a Sephience-t:

- ha allergiás a szepiapterinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

##### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Sephience szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Amikor Sephience gyógyszerrel kezelik, az orvos vagy ápoló rendszeresen megvizsgálja a vérének a fenilalaninszint ellenőrzése céljából.

A PKU-ban szenvedő betegek hosszú távú biztonságossági adatai korlátozottak (lásd a 4.8. pontot a szepiapterin szempontjából eddig értékelt mellékhatásokkal kapcsolatban).

### **Egyéb gyógyszerek és a Sephience**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. **Különösen** fontos, hogy tájékoztassa orvosát, ha a „dihydrofolát-reduktáz- (DHFR) gátlóknak” nevezett bizonyos gyógyszereket használ, amelyek antibiotikumok, immunszuppresszánsok vagy a rák kezelésére használt gyógyszerek (pl. trimetoprim, metotrexát, pemetrexed, pralatrexát és trimetrexát), az erek tágulását okozó gyógyszereket (például gliceril-trinitrát (GTN), izoszorbid-dinitrát (ISDN), nátrium-nitroprusszid (SNP), molszidomin, minoxidil) vagy levodopát (Parkinson-kór kezelésére használják). Ezeknek a gyógyszereknek az alkalmazása szükségessé teheti az Ön vérének gyakoribb vizsgálatát.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A szepiapterin alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő, ha terhes vagy szoptat.

A Sephience várhatóan nem befolyásolja a termékenységet.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Sephience várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **A Sephience nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tasakonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **A Sephience izomaltitolt (E953) tartalmaz**

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

## **3. Hogyan kell szedni a Sephience-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

A Sephience por formájában kapható, amelyet folyadékban, például vízben, almalében vagy lágy állagú ételben kell feloldani, majd a keveréket szájon át kell bevenni. A gyógyszer enterális tápszondán keresztül is beadható.

### **Mennyi Sephience gyógyszert kell szedni**

A dózist, amely az életkortól és a kilogrammban (kg) kifejezett testsúlyától függ, a gyógyszert Önnek (vagy gyermekének) felíró orvos számítja ki. A kiszámított adag alapján orvosa megadja Önnek, hogy hány tasakot kell naponta bevennie.

A készítmény ajánlott adagja:

### **Két évesnél fiatalabb gyermekek**

- 6 hónapos kor alatt: 7,5 mg/testsúlykilogramm, naponta egyszer
- 6 és 12 hónap közötti életkor esetén: 15 mg/testsúlykilogramm, naponta egyszer
- 12 és 24 hónap közötti életkor esetén: 30 mg/testsúlykilogramm, naponta egyszer

## Felnőttek és kétévesnél idősebb gyermekek

A javasolt dózis 60 mg/testsúlykilogramm, naponta egyszer.

### Hogyan kell bevenni a Sephience-t

A Sephience vízzel, almalével vagy lágy állagú étellel, például almaszósszal vagy lekvárral keverhető. Az adag az életkortól és a testsúlytól függ. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja, hogy:

- melyik adagot tartalmazó tasakot kell alkalmazni (250 mg-os vagy 1000 mg-os);
- mennyi legyen a víz, almalé vagy a lágy állagú étel mennyisége, amelyet hozzá kell adni a Sephience gyógyszerhez;
- mennyi legyen az előírt adaghoz szükséges mennyiség;
- ha szükséges, a Sephience enterális tápszondán keresztül is beadható. Ennek részleteiről kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

### Négy adagolási csoport van az életkor és testsúly alapján.

#### 1. 12 hónaposnál fiatalabb és legfeljebb 16 kg testsúlyú csecsemők esetén (lásd az 1. táblázatot)

- Pontosán az orvos által elmondottaknak és az előírt adagnak megfelelően szedje ezt a gyógyszert.
- Egy tasakot kell felhasználni a betegek ezen adagolási csoportjánál.
- Mielőtt kinyitná a Sephience belsőleges por tasakját, rázza fel vagy ütögesse kemény felülethez, hogy a por biztosan a tasak aljára kerüljön.
- Nyissa ki a Sephience belsőleges por tasakját úgy, hogy óvatosan letépi/levágja a tasak tetejét.
- Keverjen el egy 250 mg-os tasakot 9 ml vízben vagy almalében.
- Keverje el jól legalább 30 másodpercig vagy tovább, amíg a keverékben már nincsenek csomók.
- A keveréket az összekeverés után azonnal be kell adni; ha nem így járnak el, akkor a keverék legfeljebb 24 órán át tárolható hűtőben (2 °C és 8 °C között) vagy 6 órán át, ha 25 °C alatt tárolják.
- Ha nem adják be azonnal, akkor a keveréket közvetlenül annak beadása előtt újra fel kell keverni legalább 30 másodpercig vagy tovább, amíg a keverékben már nincsenek csomók.
- Adja be fecskendővel szájon át vagy az enterális tápszondába a szükséges adagot (lásd az 1. táblázatot).
- Öblítse ki a fecskendőt extra vízzel vagy almalével (legalább 15 ml), majd a maradék folyadékot a beteg nyelje le, hogy a teljes adag bevétele biztosan megtörténjen.

#### 1. táblázat: Hogyan számítható ki az adag a 12 hónaposnál fiatalabb gyermekek számára testsúly szerint

| Testsúly<br>(kg) | Adag: 7,5 mg/kg/nap                          |                            | Adag: 15 mg/kg/nap                            |                            |
|------------------|----------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------|
|                  | Életkor: 0 hónaptól 6 hónaposnál fiatalabbig |                            | Életkor: 6 hónaptól 12 hónaposnál fiatalabbig |                            |
|                  | Felhasználandó<br>250 mg-os<br>tasakok száma | Beadandó<br>mennyiség (ml) | Felhasználandó<br>250 mg-os<br>tasakok száma  | Beadandó mennyiség<br>(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 hónaposnál idősebb, de kétévesnél fiatalabb, és legfeljebb 16 kg-os gyermekek számára (lásd a 2. táblázatot)**

- Pontosán az orvos által elmondottaknak és az előírt adagnak megfelelően szedje ezt a gyógyszert.
- Mielőtt kinyitná a Sephience belsőleges por tasakját/tasakjait, rázza fel vagy ütögesse kemény felülethez, hogy a por biztosan a tasak aljára kerüljön.
- Nyissa ki a Sephience belsőleges por tasakját (tasakjait) úgy, hogy óvatosan letépi/levágja a tasak tetejét.
- Keverje össze az egyes 250 mg-os tasakokat (lásd a 2. táblázatot) **9 ml** vízzel vagy almalével. Ha egynél több tasak ajánlott, a tasakok tartalmát össze lehet keverni a megfelelő mennyiségű vízzel vagy almalével (például két 250 mg-os tasakot 18 ml vízzel vagy almalével összekeverve).
- Keverje el jól legalább 30 másodpercig vagy tovább, amíg a keverékben már nincsenek csomók.
- Az adagot az összekeverés után azonnal be kell adni; ha nem így járnak el, akkor 24 órán át tárolható hűtőben (2 °C és 8 °C között) vagy 6 órán át, ha 25 °C alatt tárolják.
- Ha nem adják be azonnal, akkor a keveréket közvetlenül annak beadása előtt újra fel kell keverni legalább 30 másodpercig vagy tovább, amíg a keverékben már nincsenek csomók.
- Adja be fecskendővel szájon át vagy az enterális szondába a szükséges dózist (lásd a 2. táblázatot).
- Öblítse ki a fecskendőt extra vízzel vagy almalével (legalább 15 ml), majd a maradék folyadékot a beteg nyelje le, hogy a teljes adag bevétele biztosan megtörténjen.

**2. táblázat: Hogyan számítható ki a dózis a legalább 12 hónapos és kétévesnél fiatalabb gyermekek számára testsúly szerint**

| Testsúly (kg) | Adag: 30 mg/kg/nap                                  |                         |
|---------------|-----------------------------------------------------|-------------------------|
|               | Életkor: 12 hónaptól kétévesnél fiatalabb életkorig |                         |
|               | 250 mg-os tasakok száma                             | Beadandó mennyiség (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. Kétévesnél idősebb és legfeljebb 16 kg-os gyermekek számára (lásd a 3. táblázatot)**

- Pontosán az orvos által elmondottaknak és az előírt adagnak megfelelően szedje ezt a gyógyszert.

- Mielőtt kinyitná a Sephience belsőleges por tasakját/tasakjait, rázza fel vagy ütögesse kemény felülethez, hogy a por biztosan a tasak aljára kerüljön.
- Nyissa ki a Sephience belsőleges por tasakját (tasakjait) úgy, hogy óvatosan letépi/levágja a tasak tetejét.
- Keverje össze mindegyik 250 mg-os tasakot (lásd a 3. táblázatot) **9 ml** vízzel vagy almalével. A tasakok tartalmát össze lehet keverni a megfelelő mennyiségű vízzel vagy almalével (például két 250 mg-os tasakot 18 ml vízzel vagy almalével összekeverve).
- Keverje el jól legalább 30 másodpercig vagy tovább, amíg a keverékben már nincsenek csomók.
- Az összekeverést követően az adagot azonnal be kell adni; ha nem így járnak el, akkor a keverék legfeljebb 24 órán át tárolható hűtőben (2 °C és 8 °C között) vagy 6 órán belül, ha 25 °C alatt tárolják.
- Ha nem adják be azonnal, akkor a keveréket közvetlenül annak beadása előtt újra fel kell keverni legalább 30 másodpercig vagy tovább, amíg a keverékben már nincsenek csomók.
- Fecskendővel szájon át, illetve az enterális tápszondába adja be a szükséges adagot (lásd a 3. táblázatot).
- Öblítse ki a fecskendőt extra vízzel vagy almalével (legalább 15 ml), majd a maradék folyadékot a beteg nyelje le, hogy a teljes adag bevétele biztosan megtörténjen.

**3. táblázat: Hogyan számítható ki az adag a kétévesnél idősebb, legfeljebb 16 kg-os betegeknél**

| Testsúly (kg) | Adag: 60 mg/kg/nap       |                         |
|---------------|--------------------------|-------------------------|
|               | Életkor: legalább 2 éves |                         |
|               | 250 mg-os tasakok száma  | Beadandó mennyiség (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                    |

\* Négy 250 mg-os tasak helyett egy teljes 1000 mg-os tasak 36 ml vízzel vagy almalével keverhető össze. Ezt a keveréket fecskendővel kell beadni a 3. táblázatban részletezett adagolási mennyiségnek megfelelően.

#### **4. Legalább kétéves és legalább 16 kg-os betegeknél (lásd a 4. táblázatot)**

- Pontosan az orvos által elmondottaknak és az előírt adagnak megfelelően szedje ezt a gyógyszert.
- Mielőtt kinyitná a Sephience belsőleges por tasakját/tasakjait, rázza fel vagy ütögesse kemény felülethez, hogy a por biztosan a tasak aljára kerüljön.
- Nyissa ki a Sephience belsőleges por tasakját (tasakjait) úgy, hogy óvatosan letépi/levágja a tasak tetejét.
- Keverje össze az egyes tasakokat (lásd a 4. táblázatot) vízzel vagy almalével (9 ml minden 250 mg-os tasakhoz; 20 ml minden 1000 mg-os tasakhoz), illetve két evőkanál almaszósszal vagy lekvárral. Ha egynél több tasak ajánlott, a tasakok tartalmát össze lehet keverni a megfelelő mennyiségű vízzel vagy almalével (például egy 250 mg-os tasakot 9 ml vízzel vagy almalével és egy 1000 mg-os tasakot 20 ml vízzel vagy almalével összekeverve).
- Ha vizet vagy almalevet használ, keverje el jól legalább 30 másodpercig vagy tovább, amíg a keverékben már nincsenek csomók.

- Ha almaszószt vagy lekvárt használ, keverje el jól legalább 60 másodpercig vagy tovább, amíg a keverékben már nincsenek csomók.
- Az összekeverést követően az adagot azonnal be kell adni; ha nem így járnak el, akkor a keverék legfeljebb 24 órán át tárolható hűtőben (2 °C és 8 °C között) vagy 6 órán belül, ha 25 °C alatt tárolják.
- Ha nincs azonnal beadva, akkor a keveréket közvetlenül annak beadása előtt újra fel kell keverni legalább 30 vagy 60 másodpercig a fentiek szerint.
- Igya meg vagy adja be a szükséges adagot szájon át egy üveg- vagy műanyagpohárban (lásd a 4. táblázatot), vagy adja be a szükséges adagot az enterális tápszondába.
- Öblítse ki a tartályt további (legalább 15 ml) vízzel vagy almalével, majd a maradék folyadékot a beteg nyelje le, hogy a teljes adag bevétele biztosan megtörténjen.

**4. táblázat: Hogyan számítható ki a szükséges mennyiség a legalább kétéves, legalább 16 kg-os betegeknél**

| 250 mg-os tasakok száma | 1000 mg-os tasakok száma | Hozzáadandó víz vagy almalé mennyisége |
|-------------------------|--------------------------|----------------------------------------|
| 0                       | 1                        | 20                                     |
| 1                       | 1                        | 29                                     |
| 2                       | 1                        | 38                                     |
| 3                       | 1                        | 47                                     |
| 0                       | 2                        | 40                                     |
| 1                       | 2                        | 49                                     |
| 2                       | 2                        | 58                                     |
| 3                       | 2                        | 67                                     |
| 0                       | 3                        | 60                                     |
| 1                       | 3                        | 69                                     |
| 2                       | 3                        | 78                                     |
| 3                       | 3                        | 87                                     |
| 0                       | 4                        | 80                                     |
| 1                       | 4                        | 89                                     |
| 2                       | 4                        | 98                                     |
| 3                       | 4                        | 107                                    |
| 0                       | 5                        | 100                                    |
| 1                       | 5                        | 109                                    |
| 2                       | 5                        | 118                                    |
| 3                       | 5                        | 127                                    |
| 0                       | 6                        | 120                                    |

#### **Ha elfelejtette bevenni a Sephience-t**

Ha elfelejtett bevenni egy adagot a megfelelő időpontban, akkor vegye be, amint eszébe jut ugyanazon a napon, vagy másnap, ahogy szokta.

**Ne** vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Sephience szedését**

Ne hagyja abba a Sephience szedését anélkül, hogy orvosával előzetesen megbeszélte volna, mivel a fenilalanin szintje megemelkedhet a vérben.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Nagyon gyakori mellékhatások** (10 beteg közül több mint egy beteget érinthetnek):

- felső légúti (orr- és torok-) fertőzés;
- fejfájás;
- hasmenés;
- hasfájás.

**Gyakori mellékhatások** (10 beteg közül legfeljebb egy beteget érinthetnek):

- szokatlan színű széklet;
- alacsony fenilalaninszint (egy esszenciális aminosav) a vérben.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken](#) keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Sephience-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tasakon és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer összekeverése után azt azonnal vegye be. Ha nem így jár el, a keverék legfeljebb 24 óráig tárolható hűtőben (2 °C–8 °C-on), vagy 6 órán át 25 °C alatt.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Sephience?**

- A készítmény hatóanyaga a szepiapterin. 250 mg vagy 1000 mg szepiapterint tartalmaz tasakonként.
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz (E460), izomaltitol (E953), mannit (E421), kroszkarmellóz-nátrium (E468), xantángumi (E415), vízmentes koloidos szilícium-dioxid vagy koloidos szilícium-dioxid (E551), szukralóz (E955) és magnézium-sztearát (E470). Az izomaltitollal (E953) és nátriummal kapcsolatos további információkért lásd a 2. pontot.

### **Milyen a Sephience külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A belsőleges por sárga-narancssárga színű. A por 250 mg vagy 1000 mg szepiapterint tartalmazó, egyszer használatos tasakokba van töltve.

A Sephience 30, 250 vagy 1000 mg-os tasakot tartalmazó kartondobozokban kapható.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

PTC Therapeutics International Limited

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

Dublin 2, D02 NA07  
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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](mailto:medinfo@ptcbio.com)

**FR**

PTC Therapeutics France

Tél: +33(0)1 76 70 10 01

[medinfo@ptcbio.com](mailto:medinfo@ptcbio.com)

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

#### **Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.