

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sephience 250 mg geriamieji milteliai paketėlyje
Sephience 1 000 mg geriamieji milteliai paketėlyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Sephience 250 mg geriamieji milteliai paketėlyje
Kiekviename paketėlyje yra 250 mg sepiapterino.

Sephience 1 000 mg geriamieji milteliai paketėlyje
Kiekviename paketėlyje yra 1 000 mg sepiapterino.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Sephience 250 mg geriamieji milteliai paketėlyje
Kiekviename paketėlyje yra 400 mg izomalto.

Sephience 1 000 mg geriamieji milteliai paketėlyje
Kiekviename paketėlyje yra 1 600 mg izomalto.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamieji milteliai.

Geltonos arba oranžinės spalvos milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Sephience skirtas hiperfenilalaninemijai (HFA) gydyti suaugusiems ir vaikams, sergantiems fenilketonurija (FKU).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Sephience turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis FKU gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama Sephience dozė (mg/kg per parą), kurią reikia vartoti per burną vieną kartą per parą, priklauso nuo amžiaus ir kūno svorio (žr. 1 lentelę). Didžiausia rekomenduojama dozė yra 60 mg/kg per parą. Rekomenduojama Sephience dozė ≥ 2 metų pacientams yra 60 mg/kg per parą. Tačiau, jei gydantis gydytojas mano, kad tai būtina arba tikslinga, dozę galima koreguoti iki mažesnės.

1 lentelė. Rekomenduojama dozė pagal paciento amžių ir kūno svorį

Amžius	Rekomenduojama dozė: (mg/kg) Sephience per parą
Nuo 0 iki <6 mėn.	7,5 mg/kg per parą
Nuo 6 iki <12 mėn.	15 mg/kg per parą
Nuo 12 mėn. iki <2 metų	30 mg/kg per parą
≥2 metai	60 mg/kg per parą

Toliau pateiktose 2–5 lentelėse pateikiama dozavimo informacija pagal amžiaus grupes pacientams, sveriantiems 16 kg ar mažiau skirtingomis dozėmis (7,5, 15, 30 ir 60 mg/kg per parą).

2 lentelė. Rekomenduojama Sephience geriamųjų miltelių paketėlyje dozė pagal kūno svorį jaunesniems kaip 6 mėnesių vaikams

Dozė	7,5 mg/kg per parą		
Amžius	Nuo 0 iki <6 mėn.		
Svoris (kg)	Bendra dozė (mg)	Paketėlių (250 mg) skaičius	Vartotinas tūris (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 lentelė. Rekomenduojama Sephience geriamųjų miltelių paketėlyje dozė pagal kūno svorį vaikams nuo 6 mėnesių iki mažiau nei 12 mėnesių

Dozė	15 mg/kg per parą		
Amžius	Nuo 6 mėn. iki <12 mėn.		
Svoris (kg)	Bendra dozė (mg)	Paketėlių (250 mg) skaičius	Vartotinas tūris (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
15	225	1	9

Dozė	15 mg/kg per parą		
Amžius	Nuo 6 mėn. iki <12 mėn.		
Svoris (kg)	Bendra dozė (mg)	Paketėlių (250 mg) skaičius	Vartotinas tūris (ml) (25 mg/ml)
16	240	1	9,6

4 lentelė. Rekomenduojama Sephience geriamųjų miltelių paketėlyje dozė pagal kūno svorį vaikams nuo 12 mėnesių iki mažiau nei 2 metų

Dozė	30 mg/kg per parą		
Amžius	Nuo 12 mėn. iki <2 metų		
Svoris (kg)	Bendra dozė (mg)	Paketėlių (250 mg) skaičius	Vartotinas tūris (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 lentelė. Rekomenduojama Sephience geriamųjų miltelių paketėlyje dozė pagal kūno svorį 2 metų ir vyresniems vaikams

Dozė	60 mg/kg per parą		
Amžius	≥2 metai		
Svoris (kg)	Bendra dozė (mg)	Ištirpintų paketėlių (250 mg) skaičius	Vartotinas tūris (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

* Vietoj keturių 250 mg paketėlių galima 1 pilną 1 000 mg paketėlį sumaišyti su 36 ml vandens arba obuolių sulčių. Šis mišinys turi būti suvartotas su švirksčiu, remiantis 5 lentelėje nurodytu vartotinu kiekiu.

Rekomenduojama Sephience geriamųjų miltelių paketėlyje dozė pagal kūno svorį 2 metų ir vyresniems vaikams, sveriantiems daugiau kaip 16 kg

Rekomenduojama dozė yra 60 mg/kg per parą.

Apskaičiuotą paros dozę reikia suapvalinti iki artimiausio 250 mg arba 1 000 mg kartotinio. Pavyzdžiui, apskaičiuota dozė nuo 1 251 iki 1 374 mg turi būti suapvalinta iki 1 250 mg, kas atitinka 1 × 250 mg paketėlį ir 1 × 1 000 mg paketėlį. Apskaičiuota dozė nuo 1 375 iki 1 499 mg dozė turi būti suapvalinta iki 1 500 mg, kas atitinka 2 × 250 mg paketėlius ir 1 × 1 000 mg paketėlį.

Praleista dozė

Praleistą dozę reikia suvartoti kuo greičiau. Įprastą dozavimo grafiką reikia atnaujinti kitą dieną.

Gydymo nutraukimas

Pagrindiniame 3 fazės klinikiniame tyrime atsakas buvo nustatomas, kai fenilalanino (Phe) koncentracija kraujyje sumažėjo 15 % arba daugiau.

Kontroliuojamų tyrimų duomenų apie saugumą ir veiksmingumą pacientams, kurie nepatiria 15 % ar didesnę Phe kraujyje sumažėjimą po 14 dienų sepiapterino vartojimo, nėra.

FKU sergančio paciento atsakas nustatomas ir sprendimas dėl vaistinio preparato vartojimo nutraukimo priimamas gydančio gydytojo nuožiūra.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Sephience saugumas ir veiksmingumas 65 metų ir vyresniems pacientams neištirti. 65 metų ir vyresnius pacientus šiuo vaistiniu preparatu reikia gydyti atsargiai.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, Sephience saugumas ir veiksmingumas dar netirti. Duomenų nėra (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, Sephience saugumas ir veiksmingumas dar netirti. Duomenų nėra (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

3 fazės Sephience klinikinių tyrimų metu kai kuriems pacientams vaikams pasireiškė hipofenilalaninemija, įskaitant kai kuriuos pacientus, kuriems pasireiškė daugybinis Phe koncentracijos kraujyje sumažėjimas (žr. 4.8 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Sephience reikia vartoti vieną kartą per parą valgio metu, naudojant mg/kg dozę.

Sephience geriamieji milteliai yra atskiruose paketėliuose po 250 mg arba 1 000 mg ir turi būti sumaišyti su vandeniu, obuolių sultimis arba nedideliu kiekiu minkšto maisto, pvz., obuolių tyrėle ir uogiene.

Sephience skirtas ilgalaikiam vartojimui.

Pacientams, sveriantiems ne daugiau kaip 16 kg

Sephience reikia maišyti su vandeniu arba obuolių sultimis (250 mg paketėlį reikia sumaišyti su 9 ml, o 1 000 mg paketėlį – su 36 ml), o šio mišinio dalį, atitinkančią reikiamą dozę, suvartoti per burną naudojant geriamojo tirpalo dozavimo švirkštą. Prieš įtraukiant į dozavimo švirkštą, vaistinį preparatą reikia gerai maišyti bent 30 sekundžių, kol jis taps vientisas ir be gumulėlių. Sumaišius, dozę reikia

suvartoti nedelsiant. Jeigu skystasis mišinys nesuvartojamas iš karto, jis gali būti suvartotas per 6 valandas, jeigu laikomas kambario temperatūroje (žemiau 25 °C), arba per 24 valandas, jeigu laikomas šaldytuve (2 °C–8 °C temperatūroje). Prieš vartojimą vaistinis preparatas turi vėl būti sumaišytas bent 30 sekundžių. Švirkštas turi būti išplautas papildomu vandens arba sulčių kiekiu (ne mažiau kaip 15 ml) visiems likučiams surinkti ir švirkšto turinys nedelsiant nurytas.

Pacientams, sveriantiems daugiau kaip 16 kg

Sephience reikia maišyti su vandeniu arba obuolių sultimis (250 mg paketėlį reikia sumaišyti su 9 ml, o 1 000 mg paketėlį – su 20 ml) arba minkštu maistu (iš viso 2 valgomaisiais šaukštais). Vaistinį preparatą reikia gerai maišyti bent 30 sekundžių su vandeniu arba obuolių sultimis, o su minkštu maistu – bent 60 sekundžių, kol jis taps vientisas ir be gumulėlių. Sumaišius, dozę reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu skystis ir minkšto maisto mišinys nesuvartojamas iš karto, jis gali būti suvartotas per 6 valandas, jeigu laikomas kambario temperatūroje (žemiau 25 °C), arba per 24 valandas, jeigu laikomas šaldytuve (2 °C–8 °C temperatūroje). Prieš vartojimą skystas mišinys turi vėl būti sumaišytas bent 30 sekundžių, o minkšto maisto mišinys – bent 60 sekundžių. Talpykla turi būti išplauta papildomu vandens arba sulčių kiekiu (ne mažiau kaip 15 ml) visiems likučiams surinkti ir turinys nedelsiant nurytas.

Vartojimas per enterinio maitinimo vamzdelį

Sumaišius su vandeniu Sephience geriamieji milteliai gali būti vartojami pro 6 Fr arba 8 Fr dydžio enterinio maitinimo vamzdelį. Būtina laikytis gamintojo nurodymų dėl maitinimo vamzdelio naudojimo prieš skiriant vaistinį preparatą. Sephience ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vartojimas su maistu

Pacientams, gydomiems Sephience, turi būti reguliariai atliekami klinikiniai vertinimai, kad kartu su sveikatos priežiūros specialistu būtų galima nustatyti tinkamą Phe suvartojimą su maistu (pvz., stebėti Phe ir tirozino koncentraciją kraujyje bei suvartojamas maistines medžiagas).

Vartojimas kartu su dihidrofolato reduktazės (DHFR) inhibitoriais

Vartojant sepiapteriną kartu su DHFR inhibitoriais (pvz., trimetoprimu, metotreksatu, pemetreksedu, pralatreksatu ir trimetreksatu), gali prireikti dažniau stebėti Phe koncentraciją kraujyje (žr. 4.5 skyrių).

Ilgalaikiai saugumo duomenys

Ilgalaikio saugumo duomenų apie skyrimą FKU sergantiems pacientams yra nedaug (žr. 4.8 skyrių apie iki šiol įvertintas sepiapterino nepageidaujamas reakcijas).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Natris

Šio vaistinio preparato paketėlyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Izomaltas

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sepiapterino reduktazės (SR) inhibitoriai

Per burną vartojamas sepiapterinas yra sparčiai absorbuojamas ir greitai bei intensyviai SR ir karbonilo reduktaze paverčiamas į 7,8-dihidrobiopteriną (BH2), kuris DHFR vienkrypčiu būdu verčiamas į BH4. Numatoma, kad kartu vartojant SR inhibitorių poveikis sepiapterino biologinei transformacijai bus minimalus dėl karbonilo reduktazės kompensacinio poveikio. SR trūkumą turinčių pacientų Phe lygis kraujyje fiksuotas normalus. Nepaisant to, rekomenduojama laikytis atsargumo ir dažniau stebėti Phe koncentraciją kraujyje, kai Sephience vartojamas kartu su SR inhibitoriais, tokiais kaip sulfasalazinas ar sulfametoksazolas.

DHFR inhibitoriai

DHFR medijuojant BH2 virsmui į BH4, DHFR slopinimas gali lemti mažesnę BH4 koncentraciją. Vis dėlto, poveikio sepiapterino koncentracijai tikimasi minimalaus, nes egzistuoja keli eliminacijos keliai. Kai sepiapterinas yra vartojamas kartu su DHFR inhibitoriumi, tokiu kaip trimetoprimas, metotreksatas, pemetreksedas, pralatreksatas ir trimetreksatas (žr. 4.4 skyrių), reikia laikytis atsargumo ir dažniau stebėti Phe koncentraciją kraujyje.

Kraujagysles plečiantys vaistiniai preparatai

Rekomenduojama laikytis atsargumo, kai Sephience vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurie plečia kraujagysles dėl poveikio azoto oksido (NO) metabolizmui arba veikimui, įskaitant klasikinius NO donorus (pvz., glicerilio trinitratą (GTN), izosorbido dinitratą (ISDN), natrio nitroprusidą (SNP) ir molsidominą), 5 tipo fosfodiesterazės (PDE-5) inhibitorius (pvz., sildenafilį, vardenafilį arba tadalafilį) ir minoksidilį. Tyrimuose su gyvūnais kartu su PDE-5 inhibitoriumi per burną vartotas BH4 neturėjo jokio poveikio kraujospūdžiui.

Levodopa

Reikia atsargiai skirti Sephience pacientams, kurie yra gydomi levadopa tokiems neurologiniams sutrikimams kaip konvulsijų paūmėjimas, padidėjęs jaudrumas ir irzlumas, traukuliai ir traukulių paūmėjimas kontroliuoti.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie sepiapterino vartojimą nėštumo metu nepakanka. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Tinkamų ir gerai kontroliuojamų sepiapterino tyrimų su nėščiomis moterimis nėra. Nėštumo metu Sephience geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar sepiapterino ir (ar) metabolitų išsiskiria į gydytų moterų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti arba susilaikyti nuo gydymo Sephience.

Vaisingumas

Klinikinių sepiapterino poveikio žmonių vaisingumui tyrimų neatlikta. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Sephience gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Kaip nurodyta lentelėje toliau, dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija (19,8 %), galvos skausmas (15,3 %), viduriavimas (14,9 %), pilvo skausmas (12,2 %), pakitusios spalvos išmatos (4,5 %) ir hipofenilalaninemija (2,7 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Sepiapterino nepageidaujamos reakcijos nustatytos pagal klinikinių tyrimų duomenis. Nepageidaujamų reakcijų dažnis, pateiktas lentelėje toliau, buvo apskaičiuotas remiantis 2 pagrindinių klinikinių tyrimų su FKU sergančiais pacientais (tyrimo PTC923-MD-003-PKU ir tyrimo PTC923-MD-004-PKU) kauptiniais duomenimis. Šie duomenys gauti iš 222 pacientų, kurie vartojo sepiapteriną iki 60 mg/kg per parą dozėmis; iš jų 15 (6,8 %) buvo <2 metų, 25 (11,3 %) – nuo 2 iki < 6 metų, 46 (20,7 %) – nuo 6 iki <12 metų, 55 (24,8 %) – nuo 12 iki <18 metų ir 81 (36,5 %) – ≥ 18 metų, o gydymo trukmės mediana (savaitėmis) buvo 34,286.

Nepageidaujamos reakcijos toliau (6 lentelėje) išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases (OSK). Kiekvienoje OSK nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio dažnumo tvarka. Reiškinių dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnas (≥ 1/10); dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10); nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki <1/100); retas (nuo ≥ 1/10 000 iki <1/1 000); labai retas (< 1/10 000) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

6 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas Pilvo skausmai*
	Dažnas	Pakitusi išmatų spalva
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas	Hipofenilalaninemija

* 3 MedDRA vartojamų terminų grupavimas: pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, nemalonūs pojūtis pilve.

Vaikų populiacija

Apskritai FKU klinikinių tyrimų metu vaikai gerai toleravo sepiapteriną. Nepageidaujamų reiškinių dažnis, pobūdis ir sunkumas visose pacientų vaikų amžiaus grupėse atitiko suaugusiųjų stebėtus rodiklius. Ilgalaikio saugumo duomenų yra nedaug.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus Sephience, specifinio priešnuodžio nėra. Perdozavimo Sephience gydymas turėtų susidėti iš palaikomosios medicininės priežiūros, įskaitant gyvybinių funkcijų ir paciento klinikinės būklės stebėjimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Kiti maisto ir medžiagų apykaitos produktai, įvairūs maisto ir metabolizmo produktai, ATC kodas – A16AX28

Veikimo mechanizmas

Sepiapterinas yra natūralus fermentinio kofaktoriaus BH₄, labai svarbaus fenilalanino hidroksilazės (FAH) kofaktoriaus, pirmtakas. Sepiapterinas veikia kaip dvigubas farmakologinis šaperonas (sepiapterinas ir BH₄, kurių kiekvienas turi savo afinitetą FAH variantams), įskaitant FAH variantus, kurie dažniausiai aptinkami esant FKU ir kurie, kaip žinoma, yra nejautrūs BH₄, kad pagerintų defektinio FAH fermento aktyvumą ir pasiektų didelę BH₄ koncentraciją ląstelėse. Padidindamas neteisingai susisukusio FAH fermento konformacinį stabilumą ir viduląstelinę BH₄ koncentraciją, sepiapterinas gali veiksmingai sumažinti Phe kiekį kraujyje.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Sepiapterino veiksmingumas buvo įvertintas keturiuose klinikiniuose tyrimuose su FKU sergančiais pacientais.

1 tyrimas (PTC923-MD-003-PKU) buvo 2 dalių, pasaulinis, dvigubai koduotas, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 157 visų amžiaus grupių pacientai, sergantys FKU.

Tyrimo 1 dalyje buvo tiriamas atsako sepiapterinui pasireiškimas, 14 dienų skiriant nekoduotą sepiapteriną, po to išlaikant mažiausiai 14 dienų sepiapterino pasišalinimo iš organizmo laikotarpį. Be to, 73,1 % (114/156) tyrimo dalyvių Phe kiekis kraujyje, reaguojant į sepiapteriną, sumažėjo ≥ 15 %. Sepiapterino dozė ≥ 2 metų pacientams buvo 60 mg/kg per parą.

Tiriamiesiems buvo nurodyta tęsti įprastą mitybą be pakeitimų.

≥ 2 metų pacientai, kuriems Phe lygis kraujyje sumažėjo ≥ 15 %, buvo laikomi patyrę atsaką ir perėjo į 2 dalį (n = 110). Po 1 dalies vaistinio preparato pasišalinimo iš organizmo laikotarpio pacientai buvo vienodai paskirstyti atsitiktine tvarka: 1 ir 2 savaitę vartoti sepiapterino 20 mg/kg per parą, 3 ir 4 savaitę – 40 mg/kg per parą, 5 ir 6 savaitę – 60 mg/kg per parą (n = 56) arba 6 savaites vartoti placebo (n = 54). Pirminis veiksmingumas buvo vertinamas pagal vidutinį Phe koncentracijos kraujyje pokytį nuo pradinio įvertinimo iki 5 ir 6 savaitės sepiapteriną vartojusiųjų grupėje, palyginti su vidutiniu pokyčiu placebo grupėje pacientams, kurių Phe koncentracija kraujyje 1 dalyje sumažėjo ≥ 30 %. 2 dalyje demografiniai duomenys buvo gerai subalansuoti tarp abiejų gydymo grupių (7 lentelė). Amžiaus mediana informuoto asmens sutikimo davimo metu buvo 14 metų (intervalas: 2–54 metai), o pagal rasę dalyviai daugiausia buvo baltodžiai (91,8 %). Daugiau nei pusei (65,5 %) iš 110 dalyvių FKU buvo diagnozuota gimus ir daugumai (82,7 %) buvo nustatyta biochemiškai apibrėžta neklasikinė FKU.

7 lentelė. Demografiniai duomenys ir pradinės charakteristikos

	Tik 1 dalies dalyviai (N = 47)	Randomizuoti ir gydyti dalyviai 2 dalyje			Iš viso gydytų dalyvių (N = 157)
		Sepiapterinas (N = 56)	Placebas (N = 54)	Iš viso (N = 110)	
Amžius (metai)					
N	47	56	54	110	157
Vidurkis (SN)	18,4 (15,07)	16,5 (11,12)	18,4 (10,65)	17,4 (10,88)	17,7 (12,24)
Mediana (min., maks.)	15,0 (1, 61)	13,0 (2, 47)	15,0 (4, 54)	14,0 (2, 54)	14,0 (1, 61)
Amžiaus kategorija, n (%)					
≥1 – <2 metai	3 (6,4)	0	0	0	3 (1,9)
≥2 – <6 metai	5 (10,6)	7 (12,5)	3 (5,6)	10 (9,1)	15 (9,6)
≥6 – <12 metų	11 (23,4)	17 (30,4)	12 (22,2)	29 (26,4)	40 (25,5)
≥12 – <18 metų	10 (21,3)	14 (25,0)	19 (35,2)	33 (30,0)	43 (27,4)
>18 metu	18 (38,3)	18 (32,1)	20 (37,0)	38 (34,5)	56 (35,7)

SN – standartinis nuokrypis.

Skirtumas tarp 2 gydymo grupių buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,0001$) (8 lentelė).

8 lentelė. Vidutinis Phe koncentracijos kraujyje pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 5 savaitės ir 6 savaitės 2 dalyje (pirminė analizės grupė, kurioje Phe sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo ≥30 % 1 dalyje)

	Sepiapterinas (N = 49)	Placebas (N = 49)	Skirtumas tarp sepiapterino ir placebo	p reikšmė
Pradinis įvertinimas*				
Vidurkis (SN)	646,11 (253,007)	654,04 (261,542)		
5 ir 6 savaitės**				
Vidurkis (SN)	236,04 (174,942)	637,85 (259,886)		
Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo (μmol/l)	-410,07 (204,442)	-16,19 (198,642)		
Vidutinis procentinis pokytis nuo pradinio įvertinimo (%)	-62,8 %	1,4 %		
Vidutinio pokyčio nuo pradinio įvertinimo vidurkių vertinimas MK metodu				
MK vidurkis (SP)	-415,75 (24,066)	-19,88 (24,223)	-395,87 (33,848)	<0,0001
95 % PI	(-463,52, - 367,97)	(-67,97, 28,21)	(-463,07, 328,66)	

PI – pasikliautinis intervalas; MK – mažiausiųjų kvadratų; MMRM (angl. *mixed model for repeated measures*) – kartotinių priemonių mišrus modelis; Phe – fenilalaninas; SN – standartinis nuokrypis; SP – standartinė paklaida

* Pradinis įvertinimas yra 2 dalies -1 dienos ir 1 dienos Phe koncentracijos kraujyje vidurkis.

** Phe koncentracija kraujyje buvo nustatyta pagal vidutines 5 ir 6 savaitių vertes.

MK vidurkiai, standartinės paklaidos, pasikliautinieji intervalai ir p reikšmės buvo apskaičiuoti taikant MMRM, kai atsako kintamasis yra Phe kiekio kraujyje pokytis nuo pradinio iki vėlesnio įvertinimo, o fiksuoti efektai – gydymas, pradinis Phe kiekis kraujyje, pradinis Phe sluoksniš, vizitas bei gydymo ir vizito sąveika.

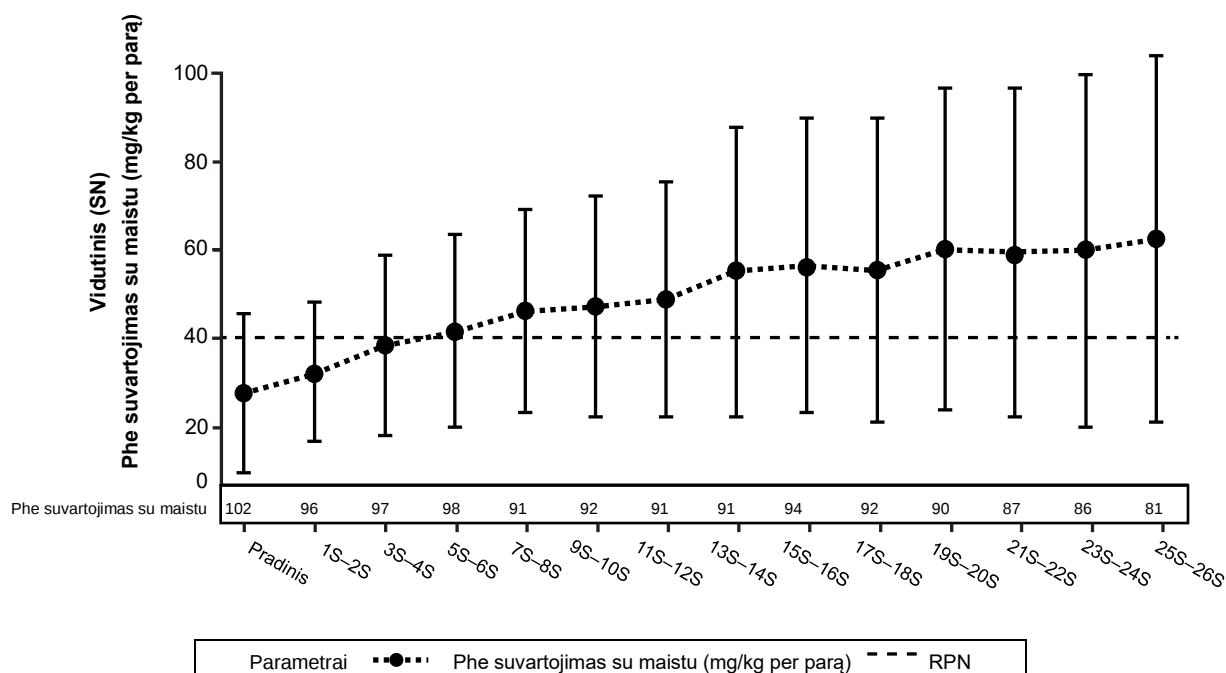
Panašus atsakas buvo stebimas ir pacientų, sergančių klasikine FKU (kFKU), populiacijoje: 6 savaitę sepiapteriną vartojusių pacientų (n = 6) Phe kiekis kraujyje sumažėjo 69 %, palyginti su 3 % padidėjimu po placebo (n = 9).

2 tyrimas (PKU-002) buvo 2 fazės, atsitiktinių imčių, dvigubas kryžminis, atvirasis, veikliuoju preparatu kontroliuojamas sepiapterino koncepcijos patvirtinimo kliniškas tyrimas, kuriame dalyvavo FKU sergantys pacientai.

Tyrimą sudarė 6 sekos grupės po 4 pacientus kiekvienoje grupėje, iš viso 24 pacientai. Kiekvienai sekos grupei atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta 7 dienas vartoti sepiapterino 60 mg/kg per parą, sepiapterino 20 mg/kg per parą ir sapropterino dihidrochlorido 20 mg/kg per parą atsitiktine tvarka, po kiekvieno vartojimo išlaikant 7 dienų vaistinio preparato pašalinimo iš organizmo laikotarpį. Preliminarus veiksmingumas buvo įvertintas pagal Phe koncentracijos kraujyje sumažėjimą. Pirminės veiksmingumo savaitinės vidutinės analizės rezultatai parodė, kad vartojant sepiapteriną Phe koncentracija kraujyje sumažėjo, palyginti su pradine verte, ir tai buvo statistiškai reikšminga visų dozių vartojimo atveju (N = 24). Didesnės dalies pacientų, vartojančių sepiapteriną, nepriklausomai nuo dozės, Phe kiekis plazmoje sumažėjo bent 10 %, 20 % ir 30 %, palyginti su pacientais, kuriems buvo skiriama sapropterino 20 mg/kg per parą. Daugiau pacientų, vartojusių sepiapterino 60 mg/kg per parą, pasiekė normalizuotą Phe koncentraciją plazmoje (<120 μmol/l) ir Phe koncentraciją kraujyje tikslinėse intervale (≤360 μmol/l), palyginti su vartojusiais sapropterino 20 mg/kg per parą. kFKU sergantiems tiriamiesiems vartojus sepiapteriną (60 mg/kg per parą), reikšmingai sumažėjo Phe koncentracija kraujyje, palyginti su pradiniu įvertinimu.

3 tyrimas (PTC923-MD-004-PKU) yra tebevykdomas 3 fazės daugiacentris atvirasis kliniškas tyrimas, skirtas įvertinti ilgalaikio sepiapterino skyrimo FKU sergantiems pacientams saugumą ir su maisto gaunamo Phe toleravimą. Šimtui šešiasdešimt devyniems (169) pacientams buvo skiriama sepiapterino: 7,5 mg/kg per parą – dalyviams nuo 0 iki <6 mėnesių, 15 mg/kg per parą – dalyviams nuo 6 iki <12 mėnesių, 30 mg/kg per parą – dalyviams nuo 12 mėnesių iki <2 metų arba 60 mg/kg per parą – ≥2 metų dalyviams. Tarpiniai duomenys rodo, kad kasdien vartojant sepiapteriną maždaug 2,3 karto padidėja vidutinis paros Phe suvartojimas (27,6 mg/kg per parą pradiniu laikotarpiu, palyginti su 62,5 mg/kg per parą 26 savaitę), išlaikant Phe koncentraciją <360 μmol/l. Dauguma tiriamųjų pasiekė bent 15 % (76,7 % dalyvių) arba 30 % (67,4 % dalyvių) Phe kiekio kraujyje sumažėjimą (1 pav.).

1 pav. Vidutinis (SN) Phe suvartojimas su maistu per tam tikrą laiką vertinant su maistu gaunamo Phe toleranciją (su maistu gaunamo Phe analizės aibė)



Phe – fenilalaninas; FKU – fenilketonurija; RPN – rekomenduojama paros norma; SN – standartinis nuokrypis; S – savaitė

Pastaba. Pradinė vertė apibrėžiama kaip vidutinis per parą su maistu suvartojamas Phe kiekis (mg/kg per parą) 1 mėnesį. RPN yra 0,8 g baltymų/kg (tai atitinka maždaug 40 mg/kg per parą Phe). Pradinio įvertinimo Phe lygis kraujyje yra 1–2 savaitių pirminio įvertinimo laikotarpio vidurkis. 1 g baltymo atitinka maždaug 50 mg Phe.

Šie duomenys rodo, kad sepiapterino vartojimas gali leisti sušvelninti labai ribojančią dietą, kurios turi laikytis FKU sergantys pacientai.

4 tyrimas (PTC923-PKU-301) buvo 3 fazės 2 dalių atvirojo gydymo randomizuotas veikliuoju preparatu kontroliuojamas kryžminis sepiapterino ir sapropterino palyginimo tyrimas su FKU sergančiais ≥ 2 metų dalyviais.

Tyrimo 1 dalyje dalyviams buvo taikytas 14 dienų trukmės atvirasis gydymas 60 mg/kg per parą sepiapterinu, siekiant įvertinti jų atsaką, apibrėžiamą kaip ≥ 20 % Phe lygio kraujyje sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo. Iš 82 dalyvių atsaką patyrė 67 (81,7 %) – vidutinis Phe sumažėjimas buvo 415,5 $\mu\text{mol/l}$ (59,1 % sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo). Iš jų 62 dalyviai tiko dalyvauti 2 dalyje, kurioje jie buvo randomizuoti į dvi sekas: sapropterino-sepiapterino ($n = 30$) arba sepiapterino-sapropterino ($n = 32$), kiekvieną gydymą atskiriant 14 dienų pašalinimo iš organizmo laikotarpiu. 2 dalies pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo Phe lygio kraujyje vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 3 ir 4 savaitės. Pradinė analizė parodė statistiškai reikšmingą gydymo skirtumą 60 mg/kg per parą sepiapterino naudai prieš 20 mg/kg per parą sapropterino ($p < 0,0001$) tarp dalyvių, kurių Phe sumažėjimas per 1 dalį buvo ≥ 30 %. Gydymas sepiapterinu staigiai ir ilgam laikui sumažino Phe lygį. Iki 28 gydymo dienos Phe lygio kraujyje MK vidurkių pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 3 ir 4 savaitės sepiapterino atveju buvo $-437,0 \mu\text{mol/l}$, o sapropterino atveju $-256,6 \mu\text{mol/l}$, taigi, gydymo būdo MK vidurkių skirtumas buvo $-180,4 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,0001$). Į BH_4 reagavusių dalyvių vidutinė absoliučioji Phe koncentracija sepiapterino atveju sumažėjo nuo 775,9 $\mu\text{mol/l}$ iki 323,7 $\mu\text{mol/l}$, o sapropterino dihidrochlorido atveju – nuo 854,1 $\mu\text{mol/l}$ iki 552 $\mu\text{mol/l}$ (MK vidurkių skirtumas: $-214 \mu\text{mol/l}$ [95 % PI: $-274,1$; $-153,9$]; $p < 0,0001$). Patenkant į tyrimą BH_4 vartojusių pacientų vidutinė absoliučioji Phe koncentracija sepiapterino atveju sumažėjo nuo 842,6 $\mu\text{mol/l}$ iki 370,9 $\mu\text{mol/l}$, o sapropterino dihidrochlorido atveju – nuo 910,8 $\mu\text{mol/l}$ iki 629,0 $\mu\text{mol/l}$ (MK vidurkių skirtumas: $-248,5 \mu\text{mol/l}$ [95 % PI: $-320,5$; $-176,5$]; $p < 0,0001$). Sepiapterinas statistiškai reikšmingai labiau sumažino pirminės vertinamosios baigties rodiklį, palyginti su sapropterinu visoje populiacijoje, todėl didesnė pacientų dalis pasiekė tikslinį Phe lygį kraujyje.

Klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo asmenys, kuriems anksčiau buvo nustatyta alergija ar nepageidaujamos reakcijos į sintetinį BH_4 .

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Sephience tyrimų su vienu arba daugiau vaikų, turinčių HFA, populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgėrus sepiapterinas greitai absorbuojamas, didžiausia koncentracija plazmoje pasiekama maždaug per 1–3 valandas ir greitai (paprastai per 12 valandų) sumažėja žemiau kiekybinio nustatymo ribos (0,75 ng/ml). Didžiausia sepiapterino koncentracija plazmoje (C_{max}) buvo maždaug 2,80 ng/ml, 7 dienas pavartojus po 60 mg/kg per parą, laikantis didelio kaloringumo dietos, kurioje gausu riebalų. Po pakartotinio dozavimo sepiapterino kaupimosi nepastebėta.

Plazmoje sepiapterinas yra aktyviai metabolizuojamas, susidarant farmakologiškai aktyviam metabolitui BH_4 . Akivaizdus galutinis BH_4 pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 5 valandos. Tiek BH_4 C_{max} , tiek plotas po koncentracijos ir laiko kreivė nuo nulio iki 24 valandų po dozės ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$) didėjo didėjant dozei, o kai sepiapterino dozė buvo didesnė nei 20 mg/kg, didėjimas buvo mažiau

proporcingas dozei. Po pakartotinių sepiapterino dozių iki 60 mg/kg vartojimo 7 dienas BH₄ nesikaupia.

Maisto poveikis

Kai sepiapterinas buvo vartojamas su mažai riebalų ir mažai kalorijų turinčiu maistu nuo 20 iki 60 mg/kg dozės intervale, BH₄ ekspozicija buvo 1,69–1,72 karto didesnė pagal C_{max} ir 1,62–1,73 karto didesnė pagal AUC_{0–24h}, palyginti su vartojimu nevalgius. Kai sepiapterinas buvo vartojamas su didelio riebumo kaloringu maistu, BH₄ ekspozicija buvo 2,21–2,26 karto didesnė pagal C_{max} ir 2,51–2,84 karto didesnė pagal AUC_{0–24h}, palyginti su vartojimu nevalgius.

Sepiapteriną galima gerti bet kuriuo paros metu tuo pačiu metu kasdien su bet koku maistu.

Pasiskirstymas

Sepiapterinas arba BH₄ mažai jungiasi su plazmos baltymais, todėl didžioji dalis sepiapterino ir BH₄, esančių plazmoje, gali laisvai daryti farmakologinį poveikį. *In vitro* tyrimai rodo, kad sepiapterinas (vidutiniškai 15,4 %) jungiasi su plazmos baltymais, esant 0,1 % ditiotreitolio, kurio koncentracijos intervalas yra nuo 0,1 iki 10 μM. BH₄ buvo 41,3 % (esant 2 μM), 33,0 % (esant 5 μM) ir 24,1 % (esant 15 μM) surištas su baltymais žmogaus plazmoje, esant 0,5 % β-merkaptotetanolio.

Sveikiems tiriamiesiems pakartotinai pavartojus sepiapterino per burną, cerebrospinaliniame skystyje nustatyta padidėjusi BH₄ koncentracija.

Biotransformacija

Sepiapteriną metabolizuoja SR / karbonilreduktazė ir DHFR vykstant 2 etapų vienkrypčiam procesui ir susidarant BH₄. Spėjama, kad BH₄ metabolizmas vyksta tuo pačiu keliu kaip ir endogeninio BH₄, kuris oksiduojamas kaip kofermentas aromatinių aminorūgščių hidroksilazėms, tokioms kaip FAH, tirozino hidroksilazė, triptofano hidroksilazė ir alkilglicerolio monooksigenazė, ir azoto oksido sintazei, o kai kurie metabolitai, pavyzdžiui, 4α-hidroksi-tetrahydrobiopterinas ir chinonoidinis dihydrobiopterinas, gali būti perdirbami BH₄ regeneruoti, tarpininkaujant pterin-4α-karbinolamino dehidratazei ir dihydropteridino reduktazei.

Po vienkartinės geriamosios ¹⁴C-sepiapterino dozės žmogui pastebėtas aktyvus sepiapterino metabolizmas. Pagrindiniai medžiagų apykaitos būdai – oksidacija ir (arba) dehidrogenacija, redukcija ir (arba) oksidacija, oksidacinė deaminacija, dehidratacija, šoninės grandinės skilimas, metilinimas ir t. t., atskirai arba kartu.

Eliminacija

Sveikiems žmonėms pavartojus sepiapterino per burną, jis buvo aktyviai metabolizuojamas, o metabolitai daugiausia išsiskyrė su išmatomis. Po C_{max} sepiapterino koncentracija plazmoje greitai mažėjo ir buvo mažesnė už kiekybinio įvertinimo ribą, dažniausiai praėjus 12 valandų po dozės. BH₄ kiekis plazmoje mažėjo monoeksponentiškai po C_{max}. Galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo maždaug 5 valandos.

Suaugusiems sveikiems tiriamiesiems suvartojus vienkartinę geriamąją ¹⁴C-sepiapterino dozę, vidutiniškai 6,71 % dozės radioaktyvumo buvo nustatyta šlapime ir 26,18 % išmatose, o bendras radioaktyvumo išsiskyrimas po 240 valandų siekė 32,9 %. Didžioji dalis šio radioaktyvumo išsiskyrė per pirmąsias 48 valandas po dozės suvartojimo (28,2 %). Bendras iš ¹⁴C-sepiapterino gauto radioaktyvumo inkstų klirensas buvo 1,54 l/val. (25,6 ml/min.). Lakiųjų metabolitų susidarymas iš sepiapterino virškinimo trakte buvo patvirtintas *in vitro* tyrime, kuriame buvo naudojama žmogaus žarnyno mikrobiota.

Ypatingos populiacijos

Amžius

I 3 fazės klinikinius tyrimus buvo įtraukti visų amžiaus grupių pacientai, sergantys FKU. Išskyrus alometrinį poveikį klirensui ir pasiskirstymo tūriui, atlikus populiacijos FK tyrimą, jokio kito amžiaus poveikio nenustatyta.

Etninė kilmė ir rasė

Azijiečiams tiriamiesiems stebėta didesnė BH₄ ekspozicija. Atlikus japonų etnojungiamąjį tyrimą, japonams, palyginti su tiriamaisiais ne japonais, buvo nustatytas 10–24 % didesnis BH₄ AUC_{0-pask.} ir 14–29 % didesnė C_{max}, kai sepiapterino dozė buvo nuo 20 iki 60 mg/kg.

Sutrikusi inkstų funkcija

Sepiapterino FK ir saugumas pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, neištirtas.

Sutrikusi kepenų funkcija

Sepiapterino FK ir saugumas pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, neištirtas.

Vaistinių preparatų sąveika

In vitro tyrimai

In vitro tyrimai rodo, kad sepiapterinas ir BH₄ greičiausiai nėra CYP450 tarpininkaujamo metabolizmo provokuojančios medžiagos.

In vitro sepiapterinas neslopino CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 arba CYP3A4 ir neskatinė CYP1A2, CYP2B6 arba CYP3A4.

In vivo tyrimai

Sveikiems tiriamiesiems sepiapterino (20 mg/kg) vartojimas kartu su vienkartinė krūties vėžio atsparumo baltymo (BCRP) inhibitoriaus kurkumino (2 g) doze šiek tiek padidino BH₄ poveikį. Bendras apskaičiuotasis BH₄ C_{max} ir ploto po koncentracijos ir laiko kreive nuo nulio iki paskutinio kiekybiškai įvertinamo matavimo laiko (AUC_{0-pask.}), kai sepiapterinas buvo vartojamas kartu su kurkuminu, palyginti su vien tik sepiapterinu, geometrinių vidurkių santykis (GVS) (90 % PI) buvo atitinkamai 1,24 (1,15–1,33) ir 1,20 (1,13–1,28). Šis nedidelis padidėjimas nelaikomas kliniškai reikšmingu.

Vienkartinės didžiausios terapinės 60 mg/kg sepiapterino dozės ir BCRP substrato rozuvastatino (10 mg) vartojimas kartu neturėjo įtakos rozuvastatino FK. Bendras apskaičiuotasis rozuvastatino C_{max} ir AUC_{0-pask.} GVS (90 % PI), kai rozuvastatinas buvo skiriamas kartu su sepiapterinu, palyginti su vien rozuvastatinu, buvo atitinkamai 1,13 (1,00–1,28) ir 1,02 (0,93–1,13).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Žiurkėms po pakartotinio sušėrimo pastebėta su sepiapterinu susijusi inkstų kanalėlių degeneracija ir (arba) regeneracija, intersticinis uždegimas ir fibrozė dėl kristalų nusėdimo papildiniuose surenkamuosiuose kanalėliuose. Šie rezultatai buvo iš dalies grįžtami po 4 savaičių atsigavimo laikotarpio, o toksinio poveikio inkstams nepasireiškė, kai BH₄ ekspozicija buvo 2 kartus didesnė už klinikinę BH₄ ekspoziciją, skiriant didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui (MRHD).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Izomaltas (E953)
Manitolis (E421)
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Ksantano lipai (E415)
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas arba koloidinis silicio dioksidas (E551)
Sukralozė (E955)
Magnio stearatas (E470)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Po paruošimo

Kiekvieną dozę suvartoti iškart po paruošimo. Paruoštą dozę išmesti, jei ji nesuvartojama per 24 valandas, jei ji laikoma šaldytuve (2 °C–8 °C), arba per 6 valandas, jei ji laikoma žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Užlydytas laminuotos aliuminio folijos paketėlis: Polietileno tereftalatas, baltas ekstruzinis polietilenas (poliesterio ir folijos sujungimas), aliuminio folija (drėgmės barjeras) ir termoizoliuojanti jonomerinė derva (klijai).

Kiekvienoje dėžutėje yra 30 vienadozių paketėlių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Vartojimo per enterinio maitinimo vamzdelį nurodymai

- 1) Prieš pradėdami vartoti, įsitikinkite, kad enterinio maitinimo vamzdelyje (6 Fr arba 8 Fr dydžio) nėra kliūčių.
- 2) Praplaukite enterinio maitinimo vamzdelį 10 ml vandens.
- 3) Reikiamą Sephience geriamųjų miltelių dozę suduokite per 30 minučių nuo sumaišymo (žr. 4.2 skyrių).
- 4) Praplaukite enterinio maitinimo vamzdelį mažiausiai 5 ml (6 Fr dydžio) arba 15 ml (8 Fr dydžio) vandens ir suduokite skalavimo tirpalą.

Šis vaistinis preparatas yra suderinamas su silikoniniu ir poliuretaniniu enterinio maitinimo vamzdeliu.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2025 m. birželio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sephience 250 mg geriamieji milteliai paketėlyje
sepiapterinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename paketėlyje yra 250 mg sepiapterino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra izomalto (E953). Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamieji milteliai
30 paketėlių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Kiekvieną dozę suvartoti iškart po paruošimo. Mišinį išmesti, jei jis nesuvartojamas per 24 valandas po paruošimo, laikant šaldytuve (2 °C–8 °C), arba per 6 valandas, laikant žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/25/1939/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Sephience 250 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**ALUMINIO PAKETĖLIS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Sephience 250 mg geriamieji milteliai paketėlyje
sepiapterinas
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

250 mg

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sephience 1 000 mg geriamieji milteliai paketėlyje
sepiapterinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename paketėlyje yra 1 000 mg sepiapterino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra izomalto (E953). Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamieji milteliai
30 paketėlių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Kiekvieną dozę suvartoti iškart po paruošimo. Mišinį išmesti, jei jis nesuvartojamas per 24 valandas po paruošimo, laikant šaldytuve (2 °C–8 °C), arba per 6 valandas, laikant žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1939/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Sephience 1 000 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Aluminio paketėlis

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Sephience 1 000 mg geriamieji milteliai paketėlyje
sepiapterinas
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 000 mg

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Sephience 250 mg geriamieji milteliai paketėlyje Sephience 1 000 mg geriamieji milteliai paketėlyje sepiapterinas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Sephience ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Sephience
3. Kaip vartoti Sephience
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Sephience
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Sephience ir kam jis vartojamas

Sephience sudėtyje yra veikliosios medžiagos sepiapterino, kuris yra natūralios medžiagos, reikalingos kofaktoriui BH4 gaminti, dirbtinė versija. Ji reikalinga kai kuriems organizmo fermentams (baltymams) amino rūgščiai Phe skaidyti į tiroziną.

Sephience vartojamas įvairaus amžiaus pacientų, sergančių fenilketonurija (FKU), hiperfenilalaninemijai (aukštam Phe lygiui kraujyje) gydyti. Mūsų organizmas maisto produktuose esančius baltymus skaido į aminorūgštis. FKU yra paveldima liga, kai žmonės negali suskaidyti aminorūgšties Phe, todėl ji kaupiasi kraujyje ir smegenyse, o tai gali pakenkti.

Sepiapterinas padeda organizmui skaidyti Phe ir tai sumažina žalingą fenilalanino perteklių kraujyje.

2. Kas žinotina prieš vartojant Sephience

Sephience vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija sepiapterinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Sephience.

Gydantis Sephience, gydytojas arba slaugytojas reguliariai tirs Jūsų kraują, kad patikrintų Phe kiekį kraujyje.

Ilgalaikio saugumo duomenų FKU sergantiems pacientams yra nedaug (žr. 4 skyrių apie iki šiol įvertintą šalutinį Saphience poveikį).

Kiti vaistai ir Saphience

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. **Ypač** turėtumėte pasakyti gydytojui, jei vartojate kai kuriuos vaistus, vadinamus dihidrofolato (DHFR) inhibitoriais, kuriems priskiriami antibiotikai, imuninę sistemą slopinantys vaistai arba vėžiui gydyti vartojami vaistai (pvz., trimetoprimas, metotreksatas, pemetreksedas, pralatreksatas ir trimetreksatas), vaistai, kurie sukelia kraujagyslių išsiplėtimą (pvz., glicerilo trinitratas (GTN), izosorbido dinitratas (ISDN), natrio nitroprusidas (SNP), molsidominas, minoksidilis) arba levodopa (vartojama Parkinsono ligai gydyti). Vartojant šiuos vaistus gali reikėti dažniau stebėti Jūsų kraujo rodiklius.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Nėštumo arba žindymo metu sepiapterino geriau nevartoti.

Tikimasi, kad Saphience neturės įtakos vaisingumui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Tikimasi, kad Saphience neturės įtakos gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Saphience sudėtyje yra natrio

Šio vaisto paketėlyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Saphience sudėtyje yra izomalto (E953)

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Saphience

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Saphience tiekiamas milteliais, kurie tirpinami skystyje, pvz., vandenyje arba obuolių sultyse, arba kitame skystame maiste, o po to mišinys vartojamas per burną. Vaistą taip pat galima vartoti per enterinio maitinimo vamzdelį.

Kiek Saphience vartoti

Dozę, kuri priklauso nuo Jūsų amžiaus ir svorio kilogramais (kg), apskaičiuos Jūsų gydytojas, kuris ją Jums (arba Jūsų vaikui) paskirs. Remdamasis ta apskaičiuota doze gydytojas Jums nurodys, kiek paketėlių turėtumėte suvartoti kasdien.

Rekomenduojama dozė yra:

Vaikai iki 2 metų

- Iki 6 mėnesių amžiaus: 7,5 mg/kg kūno svorio kartą per parą
- Nuo 6 iki 12 mėnesių amžiaus: 15 mg/kg kūno svorio kartą per dieną
- Nuo 12 iki 24 mėnesių amžiaus: 30 mg/kg kūno svorio kartą per dieną

Suaugusieji ir vyresni nei 2 metų vaikai

Rekomenduojama dozė yra 60 mg/kg kūno svorio kartą per parą.

Kaip Saphience vartojamas

Saphience galima sumaišyti su vandeniu, obuolių sultimis ar minkštais maisto produktais, pvz., obuolių tyrele ar uogiene. Dozė priklauso nuo amžiaus ir kūno svorio. Jūsų gydytojas Jums pasakys:

- kurio paketėlio dozę vartoti (250 mg arba 1 000 mg);

- kokių kiekių vandens, obuolių sulčių ar minkštų maisto produktų pridėti prie Sephience;
- kokių kiekių suvartoti, kad gautumėte paskirtą dozę.
- Jeigu reikia, Sephience gali būti vartojamas per enterinio maitinimo vamzdelį. Kaip tai daryti teiraukitės gydytojo, vaistininko arba slaugytojo.

Yra 4 dozavimo grupės pagal amžių ir svorį.

1. Jaunesniems nei 12 mėnesių ir 16 kg arba mažiau sveriantiems kūdikiams (žr. 1 lentelę)

- Šį vaistą vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas, laikydamiesi Jums paskirtos dozės.
- Šios dozavimo grupės pacientams bus naudojamas **vienas** paketėlis.
- Prieš atidarydami Sephience geriamųjų miltelių paketėlį, papurtykite arba pastuksenkite jį ant kieto paviršiaus, kad įsitikintumėte, jog milteliai yra apačioje.
- Atidarykite Sephience geriamųjų miltelių paketėlį, atsargiai nuplėsdami arba nukirpdami paketėlio viršų.
- Sumaišykite **vieną** 250 mg paketėlį su **9 ml** vandens arba obuolių sulčių.
- Gerai maišykite 30 sekundžių ar ilgiau, kol mišinyje neliks gumulėlių.
- Sumaišius, mišinį reikia suvartoti nedelsiant; jei ne, mišinį galima laikyti iki 24 valandų šaldytuve (nuo 2 °C iki 8 °C) arba 6 valandas laikant žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
- Jei ne iš karto suvartojama, mišinį prieš pat vartojimą reikia vėl maišyti mažiausiais 30 sekundžių ar ilgiau, kad neliktų gumulėlių.
- Reikiamą dozę (žr. 1 lentelę) suleiskite į burną švirkštu arba per enterinio maitinimo vamzdelį.
- Išplaukite švirkštą papildomu vandens arba obuolių sulčių kiekiu (ne mažiau kaip 15 ml) ir nurykite turinį, kad tikrai būtų suvartota visa dozė.

1 lentelė. Kaip apskaičiuoti dozę vaikams iki 12 mėnesių amžiaus pagal kūno svorį

Svoris (kg)	Dozė: 7,5 mg/kg per parą		Dozė: 15 mg/kg per parą	
	Amžius: nuo 0 iki mažiau nei 6 mėnesių		Amžius: nuo 6 mėnesių iki mažiau nei 12 mėnesių	
	250 g maišelių skaičius	Vartojamas tūris (ml)	250 g maišelių skaičius	Vartojamas tūris (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. Vaikams nuo 12 mėnesių iki mažiau nei 2 metų ir sveriantiems 16 kg ar mažiau (žr. 2 lentelę)

- Šį vaistą vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas, laikydamiesi Jums paskirtos dozės.
- Prieš atidarydami Sephience geriamųjų miltelių paketėlį (-ius), papurtykite arba pastuksenkite jį (juos) ant kieto paviršiaus, kad įsitikintumėte, jog milteliai yra apačioje.
- Atidarykite Sephience geriamųjų miltelių paketėlį (-ius), atsargiai nuplėsdami arba nukirpdami paketėlio viršų.
- Kiekvieną 250 mg paketėlį (žr. 2 lentelę) sumaišykite su **9 ml** vandens arba obuolių sulčių. Kai rekomenduojama vartoti daugiau kaip vieną paketėlį, jų turinys gali būti sumaišytas su

atitinkamu vandens arba obuolių sulčių kiekiu (pvz., du 250 mg paketėliai sumaišomi su 18 ml vandens arba obuolių sulčių).

- Gerai maišykite bent 30 sekundžių ar ilgiau, kol mišinyje neliks gumulėlių.
- Sumaišius, dozę reikia suvartoti nedelsiant; jei ne, mišinį galima laikyti iki 24 valandų šaldytuve (nuo 2 °C iki 8 °C) arba 6 valandas laikant žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
- Jei ne iš karto suvartojama, mišinį prieš pat vartojimą reikia vėl maišyti mažiausiai 30 sekundžių ar ilgiau, kad neliktų gumulėlių.
- Reikiamą dozę (žr. 2 lentelę) suleiskite į burną švirkštu arba per enterinio maitinimo vamzdelį.
- Išplaukite švirkštą papildomu vandens arba obuolių sulčių kiekiu (ne mažiau kaip 15 ml) ir nurykite turinį, kad tikrai būtų suvartota visa dozė.

2 lentelė. Kaip apskaičiuoti dozę vaikams nuo 12 mėnesių iki mažiau nei 2 metų pagal kūno svorį

Svoris (kg)	Dozė: 30 mg/kg per parą	
	Amžius: nuo 12 mėnesių iki mažiau nei 2 metų	
	250 mg paketėlių skaičius	Vartojamas tūris (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. Vaikams, vyresniems nei 2 metų ir sveriantiems 16 kg ar mažiau (žr. 3 lentelę)

- Šį vaistą vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas, laikydamiesi Jums paskirtos dozės.
- Prieš atidarydami Sephience geriamųjų miltelių paketėlį (-ius), papurtykite arba pastuksenkite jį (juos) ant kieto paviršiaus, kad įsitikintumėte, jog milteliai yra apačioje.
- Atidarykite Sephience geriamųjų miltelių paketėlį (-ius), atsargiai nuplėšdami arba nukirpdami paketėlio viršų.
- Kiekvieną 250 mg paketėlį (žr. 3 lentelę) sumaišykite su **9 ml** vandens arba obuolių sulčių. Paketėliai gali būti maišomi su atitinkamu vandens arba obuolių sulčių kiekiu (pvz., du 250 mg paketėliai sumaišomi su 18 ml vandens arba obuolių sulčių).
- Maišykite bent 30 sekundžių ar ilgiau, kol mišinyje neliks gumulėlių.
- Sumaišius, dozę reikia suvartoti nedelsiant; jei ne, mišinį galima laikyti iki 24 valandų šaldytuve (nuo 2 °C iki 8 °C) arba 6 valandas laikant žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
- Jei ne iš karto suvartojama, mišinį prieš pat vartojimą reikia vėl maišyti mažiausiai 30 sekundžių ar ilgiau, kad neliktų gumulėlių.
- Reikiamą dozę (žr. 3 lentelę) suleiskite į burną švirkštu arba per enterinio maitinimo vamzdelį.
- Išplaukite švirkštą papildomu vandens arba obuolių sulčių kiekiu (ne mažiau kaip 15 ml) ir nurykite turinį, kad tikrai būtų suvartota visa dozė.

3 lentelė. Kaip apskaičiuoti dozę vyresniems nei 2 metų pacientams, sveriantiems 16 kg ar mažiau

Svoris (kg)	Dozė: 60 mg/kg per parą	
	Amžius: 2 metai ir vyresni	
	250 mg paketėlių skaičius	Vartojamas tūris (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

* Vietoj keturių 250 mg paketėlių reikėtų 1 pilną 1 000 mg paketėlį sumaišyti su 36 ml vandens arba obuolių sulčių. Šis mišinys turėtų būti suvartotas su švirškštu, remiantis 3 lentelėje nurodytu dozės kiekiu.

4. 2 metų arba vyresniems pacientams, sveriantiems daugiau kaip 16 kg (žr. 4 lentelę)

- Šį vaistą vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas, laikydamiesi Jums paskirtos dozės.
- Prieš atidarydami Sephience geriamųjų miltelių paketėlį (-ius), papurtykite arba pastuksenkite jį (juos) ant kieto paviršiaus, kad įsitikintumėte, jog milteliai yra apačioje.
- Atidarykite Sephience geriamųjų miltelių paketėlį (-ius), atsargiai nuplėšdami arba nukirpdami paketėlio viršų.
- Sumaišykite kiekvieną paketėlį (žr. 4 lentelę) su vandeniu arba obuolių sultimis (9 ml kiekvienam 250 mg paketėliui; 20 ml kiekvienam 1 000 mg paketėliui) arba 2 valgomaisiais šaukštais obuolių tyrėlės arba uogienės. Kai rekomenduojama vartoti daugiau kaip vieną paketėlį, jų turinys gali būti sumaišytas su atitinkamu vandens arba obuolių sulčių kiekiu (pvz., vienas 250 mg paketėlis sumaišomas su 9 ml vandens arba obuolių sulčių, o vienas 1 000 mg paketėlis – su 20 ml vandens arba obuolių sulčių).
- Jei naudojate vandenį ar obuolių sultis, gerai maišykite bent 30 sekundžių ar ilgiau, kol mišinyje nebebus gumulėlių.
- Jei naudojate obuolių tyrėlę arba uogienę, gerai maišykite bent 60 sekundžių ar ilgiau, kol mišinyje nebebus gumulėlių.
- Sumaišius, dozę reikia suvartoti nedelsiant; jei ne, mišinį galima laikyti iki 24 valandų šaldytuve (nuo 2 °C iki 8 °C) arba 6 valandas laikant žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
- Jei ne iš karto suvartojama, mišinį prieš pat vartojimą reikia vėl maišyti mažiausiai 30 sekundžių arba 60 sekundžių, kaip nurodyta pirmiau.
- Išgerkite arba duokite reikiamą dozę (žr. 4 lentelę) per burną iš stiklinio arba plastikinio puodelio arba suleiskite reikiamą dozę per enterinio maitinimo vamzdelį.
- Išskalaukite talpyklę papildomu vandens arba obuolių sulčių kiekiu (mažiausiai 15 ml) ir nurykite, kad įsitikintumėte, jog suvartota visa dozė.

4 lentelė. Kaip apskaičiuoti reikiamą dozės tūrį 2 metų ir vyresniems pacientams, sveriantiems daugiau kaip 16 kg

250 mg paketėlių skaičius	1 000 mg paketėlių skaičius	Vandens arba obuolių sulčių tūris (ml)
0	1	20
1	1	29
2	1	38
3	1	47
0	2	40
1	2	49
2	2	58
3	2	67
0	3	60
1	3	69

250 mg paketėlių skaičius	1 000 mg paketėlių skaičius	Vandens arba obuolių sulčių tūris (ml)
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

Pamiršus pavartoti Sephience

Jei pamiršote išgerti dozę reikiamu laiku, išgerkite ją, kai tik prisiminsite tą pačią dieną arba kitą dieną, kaip įprastai.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Sephience

Nenustokite vartoti Sephience prieš tai nepasitarę su gydytoju, nes gali padidėti fenilalanino kiekis kraujyje.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Viršutinių kvėpavimo takų (nosies ir gerklės) infekcija
- Galvos skausmas
- Viduriavimas
- Pilvo skausmas

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Neįprastos spalvos išmatos
- Žema fenilalanino koncentracija (svarbios amino rūgšties) kraujyje

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Sephience

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant paketėlio ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Sumaišę vaistą, nedelsdami jį suvartokite. Jei ne, mišinį galima laikyti iki 24 valandų šaldytuve (nuo 2 °C iki 8 °C) arba 6 valandas žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Sephience sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra sepiapterinas. Kiekviename paketėlyje yra 250 mg arba 1 000 mg sepiapterino.
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė (E460), izomaltas (E953), manitolis (E421), kroskarmeliozės natrio druska (E468), ksantano lipai (E415), koloidinis bevandenis silicio dioksidas arba koloidinis silicio dioksidas (E551), sukralozė (E955) ir magnio stearatas (E470). Daugiau informacijos apie izomaltą (E953) ir natrių žr. 2 skyriuje.

Sephience išvaizda ir kiekis pakuotėje

Geriamieji milteliai yra geltonos arba oranžinės spalvos. Milteliai supilstyti į vienkartinius paketėlius, kuriuose yra 250 mg arba 1 000 mg sepiapterino.

Sephience tiekiamas kartoninėse dėžutėse, kuriose yra 30 paketėlių su 250 mg arba 1 000 mg.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.