

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sephience 250 mg pulveris iekšķīgai lietošanai paciņā
Sephience 1 000 mg pulveris iekšķīgai lietošanai paciņā

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Sephience 250 mg pulveris iekšķīgai lietošanai paciņā

Katra paciņa satur 250 mg sepiapterīna (*sepiapterinum*).

Sephience 1 000 mg pulveris iekšķīgai lietošanai paciņā

Katra paciņa satur 1 000 mg sepiapterīna (*sepiapterinum*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Sephience 250 mg pulveris iekšķīgai lietošanai paciņā

Katra paciņa satur 400 mg izomalta.

Sephience 1 000 mg pulveris iekšķīgai lietošanai paciņā

Katra paciņa satur 1 600 mg izomalta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris iekšķīgai lietošanai.

Dzeltens līdz oranžs pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Sephience ir paredzēts lietošanai hiperfenilalaninēmijas (HPA) ārstēšanai pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem ar fenilketonūriju (PKU).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Sephience jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze PKU ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā Sephience deva (mg/kg/dienā) iekšķīgai lietošanai vienu reizi dienā ir atkarīga no vecuma un ķermeņa masas (skatīt 1. tabulu). Maksimālā ieteicamā deva ir 60 mg/kg/dienā. Ieteicamā Sephience deva pacientiem ≥ 2 gadu vecumā ir 60 mg/kg/dienā. Tomēr devu var pielāgot līdz mazākai devai, ja ārstējošais ārsts uzskata to par nepieciešamu vai piemērotu.

1. tabula. Ieteicamā deva, pamatojoties uz pacienta vecumu un ķermeņa masu

Vecums	Ieteicamā Sephience deva (mg/kg) dienā
0 līdz < 6 mēneši	7,5 mg/kg/dienā
6 līdz < 12 mēneši	15 mg/kg/dienā
12 mēneši līdz < 2 gadi	30 mg/kg/dienā
≥ 2 gadi	60 mg/kg/dienā

Tālāk esošajā 2. līdz 5. tabulā ir sniegta informācija par devām pa vecuma grupām pacientiem ar ķermeņa masu 16 kg vai mazāku, lietojot dažādas devas (7,5, 15, 30 un 60 mg/kg/dienā).

2. tabula. Ieteicamā Sephience pulvera iekšķīgai lietošanai paciņā deva atbilstoši ķermeņa masai pediatriem pacientiem vecumā līdz 6 mēnešiem

Deva	7,5 mg/kg/dienā		
Vecums	0 līdz < 6 mēneši		
Ķermeņa masa (kg)	Kopējā deva (mg)	Paciņu skaits (250 mg)	Ievadāmais tilpums (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. tabula. Ieteicamā Sephience pulvera iekšķīgai lietošanai paciņā deva atbilstoši ķermeņa masai pediatriem pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz mazāk nekā 12 mēnešiem

Deva	15 mg/kg/dienā		
Vecums	6 mēneši līdz < 12 mēneši		
Ķermeņa masa (kg)	Kopējā deva (mg)	Paciņu skaits (250 mg)	Ievadāmais tilpums (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

Deva	15 mg/kg/dienā		
Vecums	6 mēneši līdz < 12 mēneši		
Ķermeņa masa (kg)	Kopējā deva (mg)	Paciņu skaits (250 mg)	Ievadāmais tilpums (ml) (25 mg/ml)
14	210	1	8,4
15	225	1	9
16	240	1	9,6

4. tabula. Ieteicamā Sephience pulvera iekšķīgai lietošanai paciņā deva atbilstoši ķermeņa masai pediatriem pacientiem vecumā no 12 mēnešiem līdz mazāk nekā 2 gadiem

Deva	30 mg/kg/dienā		
Vecums	12 mēneši līdz < 2 gadi		
Ķermeņa masa (kg)	Kopējā deva (mg)	Paciņu skaits (250 mg)	Ievadāmais tilpums (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. tabula. Ieteicamā Sephience pulvera iekšķīgai lietošanai paciņā deva atbilstoši ķermeņa masai pediatriem pacientiem vecumā no 2 gadiem

Deva	60 mg/kg/dienā		
Vecums	≥ 2 gadi		
Ķermeņa masa (kg)	Kopējā deva (mg)	Paciņu skaits (250 mg)	Ievadāmais tilpums (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

* Četrus 250 mg paciņus vietā var izmantot 1 pilnu 1000 mg paciņu, to sajaucot ar 36 ml ūdens vai ābolu sulas. Šis maisījums ir jāievada ar šļirci atbilstoši ievadāmajam tilpumam, kas norādīts 5. tabulā.

Ieteicamā Sephience pulvera iekšķīgai lietošanai paciņā deva atbilstoši ķermeņa masai pacientiem no 2 gadu vecuma un ar ķermeņa masu vairāk nekā 16 kg

Ieteicamā deva ir 60 mg/kg/dienā.

Aprēķinātā dienas deva attiecīgi jānoapaļo līdz tuvākajam 250 mg vai 1000 mg. Piemēram, aprēķinātā deva no 1 251 līdz 1 374 mg jānoapaļo uz leju līdz 1 250 mg, kas atbilst 1×250 mg paciņai un $1 \times 1\,000$ mg paciņai. Aprēķinātā deva no 1375 līdz 1499 mg jānoapaļo līdz 1500 mg, kas atbilst 2×250 mg paciņām un $1 \times 1\,000$ mg paciņai.

Aizmirstas devas

Aizmirstā deva jālieto pēc iespējas ātrāk. Normāls devu grafiks jāatsāk nākamajā dienā.

Ārstēšanas pārtraukšana

3. fāzes pamatpētījumā atbildes reakcijas noteikšanai tika izmantots 15 % vai lielāks fenilalanīna līmeņa asinīs samazinājuma sliekšnis.

Nav pieejami kontrolēti efektivitātes un drošuma dati par pacientiem, kuriem pēc sepiapterīna lietošanas 14 dienas nav novērots 15 % vai lielāks Phe līmeņa samazinājums asinīs.

Atbildes reakcijas noteikšana pacientam ar PKU un zāļu lietošanas pārtraukšana ir ārstējošā ārsta ziņā.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Sephience drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem vecumā no 65 gadiem, nav pierādīta. Izrakstot terapiju pacientiem no 65 gadu vecuma, jāievēro piesardzība.

Nieru darbības traucējumi

Sephience drošums un efektivitāte pacientiem ar nieru darbības traucējumiem līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Sephience drošums un efektivitāte pacientiem ar aknu darbības traucējumiem līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Sephience 3. fāzes klīniskajos pētījumos dažiem pediatriskiem pacientiem, tostarp dažiem pacientiem ar vairākkārtēji zemu Phe līmeni asinīs, radās hipofenilalaninēmija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīga lietošana.

Sephience jālieto vienu reizi dienā iekšķīgi kopā ar ēdienu, lietojot mg/kg devu.

Sephience pulveris iekšķīgai lietošanai ir pieejams atsevišķās paciņās pa 250 mg vai 1000 mg, un to vajadzētu sajaukt ar ūdeni, ābolu sulu vai nelielu daudzumu mīksts pārtikas, piemēram, ābolu biezeņa un ievārījumiem.

Sephience ir paredzēts ilgstošai lietošanai.

Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 16 kg vai mazāk

Sephience jāsaļauc ar ūdeni vai ābolu sulu (9 ml katrā 250 mg paciņai, 36 ml katrā 1000 mg paciņai), un daļa no šī maisījuma, kas atbilst nepieciešamajai devai, jāievada iekšķīgi, izmantojot iekšķīgas dozēšanas šļirci. Pirms ievilkšanas dozēšanas šļircē zāles labi jāsamaisa

30 sekundes vai ilgāk, līdz tās ir viendabīgas un bez gabaliņiem. Pēc sajaukšanas deva jāievada nekavējoties. Ja šķidrums netiek ievadīts nekavējoties, to var ievadīt 6 vai 24 stundu laikā, attiecīgi uzglabājot istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vai ledusskapī (2 °C-8 °C). Pirms ievadīšanas maisījums vēlreiz jāmaisā 30 sekundes vai ilgāk. Izskalojiet šļirci ar papildu ūdeni vai sulu (vismaz 15 ml), lai izskalotu jebkādu atlikumu, un nekavējoties jānorij.

Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir vairāk nekā 16 kg

Sephience jā sajauc ar ūdeni vai ābolu sulu (9 ml katrai 250 mg paciņai; 20 ml katrai 1000 mg paciņai) vai mīkstu pārtiku (kopā 2 ēdamkarotes). Pulveris ir labi jā sajauc vismaz 30 sekundes ar ūdeni vai ābolu sulu un vismaz 60 sekundes ar mīkstu pārtiku līdz tas ir viendabīgs un bez gabaliņiem. Pēc sajaukšanas deva jāievada nekavējoties. Ja tas netiek ievadīts nekavējoties, šķidruma un mīkstas pārtikas maisījumus var ievadīt attiecīgi 6 stundu vai 24 stundu laikā, uzglabājot istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vai ledusskapī (2 °C-8 °C). Šķidro maisījumu un mīkstās pārtikas maisījumu pirms lietošanas vēlreiz jāsamaisa attiecīgi vismaz 30 sekundes un 60 sekundes. Lai nodrošinātu pilnīgu devas ievadīšanu, izskalojiet trauku ar papildu ūdeni vai sulu (vismaz 15 ml) un nekavējoties norijiet saturu.

Ievadīšana, izmantojot enterālo barošanas caurulīti

Sephience pulveri iekšķīgai lietošanai devu var ievadīt pa 6 Fr vai 8 Fr enterālo barošanas caurulīti pēc sajaukšanas ar ūdeni. Pirms zāļu ievadīšanas jāievēro barošanas caurulītes ražotāja norādījumi. Ieteikumus par Sephience sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Uzņemšana ar uzturu

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Sephience, regulāri jāveic klīniskie novērtējumi, lai saskaņotu ar veselības aprūpes sniedzēju atbilstošo fenilalanīna (Phe) devu, kas tiek uzņemta ar uzturu (piemēram, uzraugot Phe un tirozīna līmeni asinīs un ar uzturu uzņemto devu).

Vienlaicīga lietošana ar dihidrofolāta reduktāzes (DHFR) inhibitoriem

Sepiapterīna vienlaicīgas lietošanas kopā ar DHFR inhibitoriem (piemēram, trimetoprimu, metotreksātu, pemetreksedu, pralatreksātu un trimetreksātu) gadījumā, var būt nepieciešama biežāka Phe līmeņa asinīs uzraudzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ilgtermiņa drošuma dati

Ilgtermiņa drošuma dati pacientiem ar PKU ir ierobežoti (skatīt 4.8. apakšpunktu par nevēlamajām blakusparādībām, kas līdz šim novērtētas saistībā ar sepiapterīnu).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Nātrijs saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā paciņā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Izomalta saturs

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Sepiapterīna reduktāzes (SR) inhibitori

Iekšķīgi lietots sepiapterīns ātri uzsūcas un SR un karbonilreduktāze to strauji un plaši pārveido par 7,8-dihidrobiopterīnu (BH2), ko DHFR neatgriezeniski pārveido par BH4. Paredzams, ka SR inhibitora vienlaicīgai ievadīšanai būs minimāla ietekme uz sepiapterīna biotransformāciju karbonilreduktāzes kompensējošās ietekmes dēļ. Pacienti ar SR nepietiekamību tika ziņots par normālu Phe līmeni asinīs. Tomēr ieteicams ievērot piesardzību un veikt biežāku Phe līmeņa asinīs novērošanu, lietojot Sephience vienlaikus ar SR inhibitoriem, piemēram, sulfasalazīnu vai sulfametoksazolu.

DHFR inhibitori

DHFR mediēBH2 pārveidošanu par BH4, DHFR inhibēšana var potenciāli radīt zemāku BH4 koncentrāciju. Tomēr paredzams, ka ietekme uz sepiapterīna koncentrāciju būs minimāla, jo pastāv vairāki eliminācijas ceļi. Jāievēro piesardzība un pacientiem nepieciešama biežāka Phe līmeņa asinīs novērošana, ja sepiapterīns tiek lietots vienlaikus ar DHFR inhibitoru, piemēram, trimetoprimu, metotreksātu, pemetreksedu, pralatreksātu un timetreksātu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vazodilatatori

Ieteicams ievērot piesardzību, Sephience lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kas izraisa vazodilatāciju, ietekmējot slāpekļa oksīda (NO) metabolismu vai darbību, tostarp klasiskiem NO donoriem (piemēram, gliceriltrinitrātu [GTN], izosorbīda dinitrātu [ISDN], nātrija nitroprusīdu [SNP] un molsidomīnu), fosfodiesterāzes 5. tipa (PDE-5) inhibitoriem (piemēram, sildenafilu, vardenafilu vai tadalafilu) un minoksidilu. Pētījumos ar dzīvniekiem, BH4 ievadīšanai iekšķīgi, kombinācijā ar PDE-5 inhibitoru nebija ietekmes uz asinsspiedienu.

Levodopa

Jāievēro piesardzība, parakstot Sephience pacientiem, kas saņem ārstēšanu ar levodopa, uzraugot neiroloģiskus traucējumus, piemēram, konvulsiju paasinājumus, palielinātu uzbudināmību un aizkaitināmību, krampjus un krampju lēkmju paasinājumus.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par Sephience lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav atbilstošu un labi kontrolētu pētījumu par sepiapterīna lietošanu grūtniecēm.

Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Sephience lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai sepiapterīns/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Sephience, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Klīniskie pētījumi par sepiapterīna ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav veikti. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Sephience neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Kā norādīts turpmāk tabulā, visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības bija augšējo elpceļu infekcija (19,8 %), galvassāpes (15,3 %), caureja (14,9 %), kam seko sāpes vēderā (12,2 %), mainīta fēču krāsa (4,5 %) un hipofenilalaninēmija (2,7 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Sepiapterīna nevēlamo blakusparādību izvēle pamatojās uz pierādījumiem no klīniskajiem pētījumiem. Nevēlamo blakusparādību biežums, kā norādīts turpmāk sarakstā tabulas veidā, tika aprēķināts, pamatojoties uz apkopotiem datiem no 2 galvenajiem klīniskajiem pētījumiem pacientiem ar PKU (pētījums PTC923-MD-003-PKU un pētījums PTC923-MD-004-PKU). Šie dati ietvēra 222 pacientus, kuri saņēma sepiapterīnu līdz 60 mg/kg/dienā, no kuriem 15 (6,8 %) bija < 2 gadus veci, 25 (11,3 %) bija 2 līdz < 6 gadus veci, 46 (20,7 %) bija 6 līdz < 12 gadus veci, 55 (24,8 %) bija 12 līdz < 18 gadus veci un 81 (36,5 %) bija ≥ 18 gadus vecs, un mediānais ārstēšanas ilgums (nedēļās) bija 34,286.

Nevēlamās blakusparādības tālāk (6. tabula) ir uzskaitītas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas (SOC). Katrā SOC nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc biežuma, dilstošā secībā. Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10); retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100); reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000); ļoti reti (< 1/10 000) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

6. tabula. Nevēlamās blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Augšējo elpceļu infekcija
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja Sāpes vēderā*
	Bieži	Mainīta fēču krāsa
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Hipofenilalaninēmija

* Trīs MedDRA vēlamo terminu grupa: sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā, diskomforta sajūta vēderā.

Pediatriskā populācija

Kopumā PKU klīniskajos pētījumos sepiapterīna panesamība pediatriskiem pacientiem bija laba. Nevēlamo blakusparādību biežums, veids un smaguma pakāpe visās pediatrisko pacientu vecuma grupās atbilda tam, kas novērots pieaugušajiem. Ilgtermiņa drošuma dati ir ierobežoti.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav pieejams specifisks antidots Sephience pārdozēšanas gadījumā. Sephience pārdozēšanas ārstēšanai jāietver atbalstoša medicīniskā aprūpe, tostarp dzīvībai svarīgo rādītāju uzraudzība un pacienta klīniskā stāvokļa novērošana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, dažādi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, ATĶ kods: A16AX28

Darbības mehānisms

Sepiapterīns ir dabīgs enzimatiskā kofaktora BH₄ prekursors, kas ir būtisks fenilalanīna hidroksilāzes (PAH) kofaktors. Sepiapterīns darbojas kā divkārtš farmakoloģisks haperons (sepiapterīns un BH₄ katrs ar savu saistošo afinitāti pret PAH variantu), ieskaitot PAH variantus, kas parasti atrodami PKU un ir zināmi kā nejutīgi pret BH₄, lai uzlabotu bojātā PAH enzīma aktivitāti, sasniedzot augstu BH₄ koncentrāciju intracelulāri. Uzlabojot nepareizi salocītā PAH enzīma konformācijas stabilitāti un palielinot BH₄ koncentrāciju šūnās, sepiapterīns spēj efektīvi samazināt Phe līmeni asinīs.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Sepiapterīna efektivitāte tika novērtēta četros klīniskajos pētījumos pacientiem ar PKU.

1. pētījums (PTC923-MD-003-PKU) bija divu daļu, globāls, dubultmaskēts, randomizēts, placebo kontrolēts klīniskais pētījums, kurā piedalījās 157 pacienti visās vecuma grupās ar PKU.

Pētījuma 1. daļā tika pārbaudīta atbildes reakcija uz sepiapterīnu, 14 dienas lietojot atklātu ārstēšanu ar sepiapterīnu, kam sekoja vismaz 14 dienas ilga sepiapterīna izvadīšana. Turklāt 73,1 % (114/156) pētījuma dalībnieku uzrādīja ≥ 15 % Phe līmeņa samazināšanos asinīs, reaģējot uz sepiapterīnu. Sepiapterīna deva pacientiem ≥ 2 gadu vecumā bija 60 mg/kg/dienā.

Pētāmajām personām tika uzdots turpināt savu ierasto diētu bez izmaiņām.

Pacienti ≥ 2 gadu vecumā, kuriem Phe līmenis asinīs samazinājās par ≥ 15 %, tika klasificēti kā atbildes reakciju uzrādoši un turpināja dalību 2. daļā ($n = 110$). Pēc izvadīšanas perioda no 1. daļas pacienti tika vienlīdzīgi randomizēti, lai saņemtu vai nu 20 mg/kg sepiapterīna dienā 1. un 2. nedēļā, 40 mg/kg/dienā 3. un 4. nedēļā, 60 mg/kg/dienā 5. un 6. nedēļā ($n = 56$), vai placebo ($n = 54$) 6 nedēļas. Primārā efektivitāte tika novērtēta pēc vidējām Phe līmeņa asinīs izmaiņām no sākumstāvokļa līdz 5. un 6. nedēļai ar sepiapterīnu ārstētajā grupā, salīdzinot ar vidējām izmaiņām placebo grupā pacientiem, kuriem 1. daļas laikā novēroja ≥ 30 % Phe līmeņa samazināšanos asinīs. 2. daļā demogrāfiskie dati bija labi līdzsvaroti starp 2 ārstēšanas grupām (7. tabula). Vidējais vecums informētās piekrišanas sniegšanas laikā bija 14 gadi (diapazons: 2 – 54), un dalībnieki rases ziņā pārsvarā bija baltās rases pārstāvji (91,8 %). Vairāk nekā pusei (65,5 %) no 110 dalībniekiem PKU diagnosticēja dzimšanas brīdī, un lielākajai daļai (82,7 %) bija “bioķīmiski definēta” neklasiska PKU.

7. tabula. Demogrāfiskie dati un sākumstāvokļa raksturlielumi

	Tikai dalībnieki 1. daļā (N = 47)	Randomizētie un ārstētie dalībnieki 2. daļā			Kopējie ārstētie dalībnieki (N = 157)
		Sepiapterīns (N = 56)	Placebo (N = 54)	Kopumā (N = 110)	
Vecums (gadi)					
n	47	56	54	110	157
Vidējais (SN)	18,4 (15,07)	16,5 (11,12)	18,4 (10,65)	17,4 (10,88)	17,7 (12,24)
Mediāna (min., maks.)	15,0 (1, 61)	13,0 (2; 47)	15,0 (4; 54)	14,0 (2; 54)	14,0 (1; 61)
Vecuma kategorija, n (%)					
≥ 1 – < 2 gadi	3 (6,4)	0	0	0	3 (1,9)
≥ 2 – < 6 gadi	5 (10,6)	7 (12,5)	3 (5,6)	10 (9,1)	15 (9,6)
≥ 6 – < 12 gadi	11 (23,4)	17 (30,4)	12 (22,2)	29 (26,4)	40 (25,5)
≥ 12 – < 18 gadi	10 (21,3)	14 (25,0)	19 (35,2)	33 (30,0)	43 (27,4)
≥ 18 gadi	18 (38,3)	18 (32,1)	20 (37,0)	38 (34,5)	56 (35,7)

SN, standartnovirze

Atšķirība starp 2 ārstēšanas grupām bija statistiski nozīmīga ($p < 0,0001$) (8. tabula).

8. tabula. Vidējās Phe līmeņa izmaiņas asinīs no sākumstāvokļa līdz 5. nedēļai un 6. nedēļai 2. daļā (primārās analīzes kopa ar Phe samazinājumu no sākumstāvokļa ≥ 30 % 1. daļā)

	Sepiapterīns (N = 49)	Placebo (N = 49)	Sepiapterīna un placebo atšķirība	p vērtība
Sākumstāvoklis*				
Vidējais (SN)	646,11 (253,007)	654,04 (261,542)		
5. un 6. nedēļa**				
Vidējais (SN)	236,04 (174,942)	637,85 (259,886)		
Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli (μmol/l)	-410,07 (204,442)	-16,19 (198,642)		
Vidējās procentuālās izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli (%)	-62,8 %	1,4 %		
LS vidējais aprēķins vidējām izmaiņām salīdzinājumā ar sākumstāvokli				
LS vidējais (SE)	-415,75 (24,066)	-19,88 (24,223)	-395,87 (33,848)	< 0,0001
95 % TI	(-463,52; -367,97)	(-67,97; 28,21)	(-463,07; -328,66)	

TI, ticamības intervāls; LS (*least squares*), mazākie kvadrāti; MMRM (*mixed model for repeated measures*), jaukts modelis atkārtotiem mērījumiem; Phe, fenilalanīns; SN, standartnovirze; SE (*standard error*), standarta kļūda

* Sākumstāvoklis ir vidējais -1. dienas un 1. dienas Phe līmeņa rādītājs 2. daļā.

** Phe koncentrācijas asinīs pamatā bija vidējās vērtības 5. un 6. nedēļā.

LS vidējās vērtības, standarta kļūdas, ticamības intervāli un p vērtības bija no MMRM ar Phe līmeņa asinīs izmaiņām no sākumstāvokļa līdz novērtējumam pēc sākumstāvokļa kā atbildes reakcijas mainīgais lielums un fiksēta ārstēšanas ietekme, sākumstāvokļa Phe līmenis asinīs, sākumstāvokļa Phe slānis, vizīte un ārstēšanas pēc vizītēm mijiedarbība.

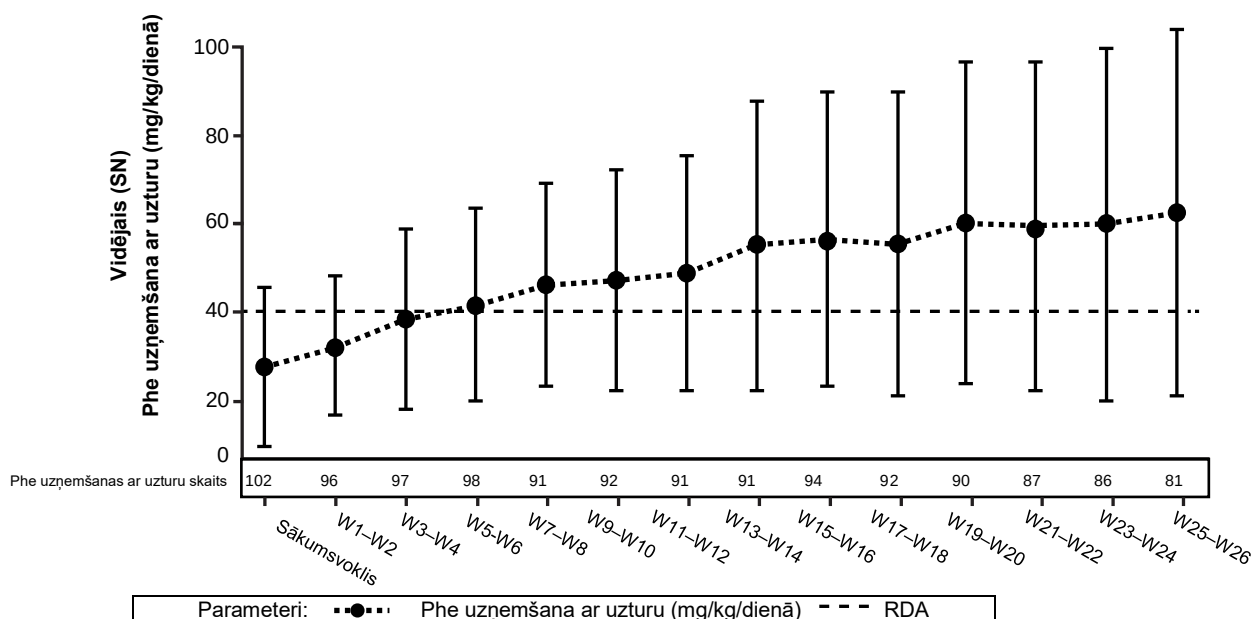
Līdzīgas atbildes reakcijas tika novērotas pacientu ar klasisko PKU (cPKU) populācijā, ar 69 % Phe līmeņa asinīs samazinājumu 6. nedēļā pētāmajām personām, kuras saņēma sepiapterīnu (n = 6), salīdzinot ar 3 % palielinājumu placebo grupā (n = 9).

2. pētījums (PKU-002) bija 2. fāzes randomizēts, divkāršs, atklāts, aktīvi kontrolēts, koncepcijas pierādīšanas klīniskais pētījums par sepiapterīna lietošanu pacientiem ar PKU.

Pētījums sastāvēja no 6 sekvenču grupām ar 4 pacientiem katrā grupā, kopā 24 pacientiem. Katra sekvenču grupa tika randomizēta, lai saņemtu 7 dienu ārstēšanu ar sepiapterīnu 60 mg/kg/dienā, sepiapterīnu 20 mg/kg/dienā un sapropterīna dihidrohlorīdu 20 mg/kg/dienā pēc nejaušības principa, kam sekoja 7 dienu izvadīšana pēc katras ārstēšanas. Sākotnējā efektivitāte tika novērtēta ar Phe koncentrācijas asinīs samazinājumu. Primārās efektivitātes iknedēļas vidējās analīzes rezultāti parādīja, ka ārstēšana ar sepiapterīnu izraisīja Phe koncentrācijas asinīs samazināšanos salīdzinājumā ar sākumstāvokli, kas bija statistiski nozīmīga visām ārstēšanām (N = 24). Lielākai daļai pacientu, kuri saņēma sepiapterīna terapiju, neatkarīgi no devas Phe līmenis plazmā samazinājās vismaz par 10 %, 20 % un 30 %, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma sapropterīnu 20 mg/kg/dienā. Vairāki pacienti, kuri saņēma 60 mg/kg sepiapterīna dienā, sasniedza normālu Phe koncentrāciju plazmā (< 120 μmol/l) un Phe līmeni asinīs mērķa diapazonā (≤ 360 μmol/l), salīdzinot ar sapropterīnu 20 mg/kg/dienā. Pētāmajām personām ar cPKU ārstēšana ar sepiapterīnu (60 mg/kg/dienā) izraisīja ievērojamu Phe koncentrācijas asinīs samazināšanos salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli.

3. pētījums (PTC923-MD-004-PKU) ir pašlaik notiekošs, 3. fāzes, daudzcentru, atklāts klīniskais pētījums, lai novērtētu drošumu un uztura Phe panesamību ilgstošas ārstēšanas ar sepiapterīnu laikā pacientiem ar PKU. Simtu sešdesmit deviņi (169) pacienti saņēma ārstēšanu ar sepiapterīnu 7,5 mg/kg/dienā dalībniekiem vecumā no 0 līdz < 6 mēnešiem, 15 mg/kg/dienā dalībniekiem vecumā no 6 līdz < 12 mēnešiem, 30 mg/kg/dienā dalībniekiem vecumā no 12 mēnešiem līdz < 2 gadiem vai 60 mg/kg/dienā dalībniekiem ≥ 2 gadu vecumā. Starpposma dati liecina, ka ikdienas sepiapterīna lietošana ir saistīta ar aptuveni 2,3 reizes lielāku vidējo ikdienas Phe uzņemšanu (27,6 mg/kg/dienā sākumstāvoklī salīdzinājumā ar 62,5 mg/kg/dienā 26. nedēļā), vienlaikus saglabājot Phe līmeni < 360 μmol/l. Lielākā daļa pētāmo personu sasniedza vismaz 15 % (76,7 % dalībnieku) vai 30 % (67,4 % dalībnieku) Phe līmeņa asinīs samazinājumu (1. attēls).

1. attēls. Vidējā (SN) Phe uzņemšana ar uzturu laika gaitā Phe uzņemšanas ar uzturu panesamības novērtējuma laikā (Phe uzņemšanas ar uzturu panesamības analīzes kopa)



Phe, fenilalanīns; PKU (*phenylketonuria*), fenilketonūrija; RDA (*recommended daily allowance*), ieteicamā dienas deva; SN, standartnovirze; W(week), nedēļa

Piezīme: sākumstāvoklis tiek definēts kā ikdienas Phe uzņemšana ar uzturu (mg/kg/dienā) 1. mēnesī. RDA ir 0,8 g olbaltumvielu/kg, kas ir ekvivalents aptuveni Phe 40 mg/kg/dienā. Phe līmenis asinīs sākumstāvoklī ir vidējais no pirms novērtēšanas perioda 1.–2. nedēļā, 1 g olbaltumvielu ir ekvivalents aptuveni 50 mg Phe.

Šie dati liecina, ka ārstēšana ar sepiapterīnu var ļaut liberalizēt ļoti ierobežojošu diētu, kas jāievēro pacientiem ar PKU.

4. pētījums (PTC923-PKU-301) bija 3. fāzes, divu daļu, atklāts, randomizēts, aktīvi kontrolēts krustenisks pētījums, kurā salīdzināja sepiapterīnu ar sapropterīnu dalībniekiem ar PKU vecumā ≥ 2 gadiem.

Pētījuma 1. daļā dalībnieki saņēma 14 dienu atklātu ārstēšanu ar sepiapterīnu 60 mg/kg/dienā, lai novērtētu atbildes reakciju, kas definēta kā Phe līmeņa ≥ 20 % samazinājums no sākumstāvokļa. No 82 dalībniekiem atbildes reakciju uzrādīja 67 (81,7 %), sasniedzot vidējo Phe samazinājumu 415,5 $\mu\text{mol/l}$ (59,1 % samazinājums no sākumstāvokļa). No tiem 62 dalībnieki bija piemēroti 2. daļai, kur viņi tika randomizēti divās secībās: sapropterīns-sepiapterīns ($n = 30$) vai sepiapterīns-sapropterīns ($n = 32$), katru ārstēšanu atdalīja 14 dienu izvadīšanas periods. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs 2. daļai bija vidējās Phe līmeņa izmaiņas asinīs no sākumstāvokļa līdz 3. un 4. nedēļai. Primārā analīze uzrādīja statistiski nozīmīgu ārstēšanas atšķirību par labu sepiapterīnam 60 mg/kg/dienā salīdzinājumā ar sapropterīnu 20 mg/kg/dienā ($p < 0,0001$) dalībniekiem, kuriem 1. daļā tika novērota ≥ 30 % Phe līmeņa samazināšanās. Ārstēšana ar sepiapterīnu izraisīja strauju un ilgstošu Phe līmeņa samazināšanos. Līdz 28. ārstēšanas dienai LS vidējās Phe līmeņa izmaiņas asinīs no sākumstāvokļa līdz 3. un 4. nedēļai bija -437,0 $\mu\text{mol/l}$, lietojot sepiapterīnu, un -256,6 $\mu\text{mol/l}$, lietojot sapropterīnu, LS vidējā vērtība ārstēšanas starpībai bija -180,4 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,0001$). Dalībniekiem, kuriem bija jutība pret BH_4 , vidējā absolūtā Phe koncentrācija samazinājās no 775,9 līdz 323,7 $\mu\text{mol/l}$, lietojot sepiapterīnu, salīdzinot ar 854,1 līdz 552 $\mu\text{mol/l}$, lietojot sapropterīna dihidrohlorīdu (LS vidējā starpība: -214 $\mu\text{mol/l}$ [95 % TI: -274,1, -153,9]; $p < 0,0001$). Pacientiem, kuri pētījuma sākumā saņēma BH_4 , vidējā absolūtā Phe koncentrācija samazinājās no 842,6 līdz 370,9 $\mu\text{mol/l}$, lietojot sepiapterīnu, salīdzinot ar samazinājumu no 910,8 līdz 629,0 $\mu\text{mol/l}$, lietojot sapropterīna dihidrohlorīdu (LS vidējā starpība: -248,5 $\mu\text{mol/l}$ [95 % TI: -320,5, -176,5]; $p < 0,0001$). Sepiapterīns uzrādīja statistiski nozīmīgi lielāku primārā mērķa kritērija samazinājumu, salīdzinot ar sapropterīnu visā populācijā; dodot iespēju lielākai pacientu daļai sasniegt mērķa Phe līmeni asinīs.

No klīniskā pētījuma tika izslēgti pacienti ar alerģijām vai nevēlamām reakcijām uz sintētisko BH_4 anamnēzē.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ar Sephience vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās HPA gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas sepiapterīns ātri uzsūcas, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta aptuveni 1 līdz 3 stundu laikā un strauji (parasti 12 stundās) samazinās līdz zemākai kvantitatīvās noteikšanas robežai (0,75 ng/ml). Maksimālā sepiapterīna koncentrācija plazmā (C_{max}) bija aptuveni 2,80 ng/ml, lietojot 60 mg/kg/dienā 7 dienas kopā ar uzturu ar augstu tauku un kaloriju saturu. Pēc atkārtotas devas lietošanas sepiapterīna uzkrāšanās netika novērota.

Sepiapterīns plazmā tiek plaši metabolizēts, veidojot farmakoloģiski aktīvo metabolītu BH_4 . BH_4 šķietamais terminālais pusperiods ir aptuveni 5 stundas. Gan BH_4 C_{max} , gan laukums zem koncentrācijas-laika līknes no nulles līdz 24 stundām pēc devas lietošanas ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$) palielinājās līdz ar devu, bet pieaugums bija mazāks nekā devas proporcionālais lielums, ja sepiapterīna deva bija lielāka par 20 mg/kg. Nenotika BH_4 uzkrāšanās, lietojot atkārtotas sepiapterīna devas līdz 60 mg/kg 7 dienas.

Ēdiena ietekme

Lietojot sepiapterīnu ar ēdienu ar zemu tauku, zemu kaloriju saturu devu diapazonā no 20 līdz 60 mg/kg, BH₄ iedarbība bija 1,69 līdz 1,72 reizes lielāka attiecībā uz C_{max} un 1,62 līdz 1,73 reizes lielāka attiecībā uz AUC_{0-24h}, nekā lietojot tukšā dūšā. Lietojot sepiapterīnu kopā ar ēdienu ar augstu tauku saturu, BH₄ iedarbība bija 2,21 līdz 2,26 reizes lielāka attiecībā uz C_{max} un 2,51 līdz 2,84 reizes lielāka attiecībā uz AUC_{0-24h}, nekā lietojot tukšā dūšā.

Sepiapterīnu var lietot kopā ar jebkuru maltīti jebkurā diennakts laikā, lietojot tajā pašā laikā katru dienu.

Izkliede

Sepiapterīna vai BH₄ piesaiste plazmas olbaltumvielām ir zema, un lielākajai daļai sepiapterīna un BH₄ plazmā ir brīva farmakoloģiska iedarbība. *In vitro* pētījumi liecina, ka sepiapterīns tiek saistīts (vidēji 15,4 %) ar plazmas olbaltumvielām 0,1 % ditiotreitolā klātbūtnē koncentrācijas diapazonā no 0,1 līdz 10 μM. BH₄ bija 41,3 % (pie 2 μM), 33,0 % (pie 5 μM) un 24,1 % (pie 15 μM), kas saistījās ar olbaltumvielām cilvēka plazmā 0,5 % β-merkaptotetanolā klātbūtnē.

Veseliem cilvēkiem pēc atkārtotas sepiapterīna iekšķīgas lietošanas tika novērota paaugstināta BH₄ koncentrācija cerebrospinalajā šķidrumā.

Biotransformācija

Sepiapterīns tiek metabolizēts ar SR/karbonilreduktāzi un DHFR 2 soļu vienvirziena procesā, veidojot BH₄. Tiek uzskatīts, ka BH₄ metabolisms notiek tādā pašā veidā kā endogēnajam BH₄, kas tiek oksidēts, darbojoties kā aromātisko aminoskābju hidroksilāžu, piemēram, PAH, tirozīna hidroksilāzes, triptofāna hidroksilāzes un alkilglicerīna monooksigenāzes un slāpekļa oksīda sintāzes koenzīmi, un dažus metabolītus, piemēram, 4α-hidroksi-tetrahidrobiopterīnu un hinonoīdu dihidrobiopterīnu, var pārstrādāt, lai reģenerētu BH₄, ko mediē pterīna-4α-karbinolamīna dehidratāze un dihidropteridīna reduktāze.

Pēc vienreizējas iekšķīgas ¹⁴C-sepiapterīna devas lietošanas cilvēkiem tika novērots plašs sepiapterīna metabolisms. Galvenais metabolisma ceļš ietvēra oksidāciju/dehidrogenāciju, samazināšanos/oksidāciju, oksidatīvo deamināciju, dehidratāciju, sānu ķēdes šķelšanos un metilāciju utt., atsevišķi vai kombinācijā.

Eliminācija

Pēc iekšķīgas lietošanas veseliem cilvēkiem sepiapterīns tika plaši metabolizēts ar metabolītu izdalīšanos galvenokārt fēcēs. Sepiapterīna līmenis plazmā strauji samazinājās, sasniedzot C_{max} zem kvantitatīvās noteikšanas robežas parasti 12 stundas pēc devas lietošanas. BH₄ plazmā samazinājās monoeksponenciāli pēc C_{max}. Terminālais pusperiods bija aptuveni 5 stundas.

Pēc vienreizējas iekšķīgi lietojamas ¹⁴C-sepiapterīna devas pieaugušām veselām pētāmajām personām atjaunojās vidējais radioaktivitātes rādītājs 6,71 % urīnā un 26,18 % fēcēs ar kopējo atjaunošanās rādītāju 32,9 % 240 stundās. Lielākā daļa šīs radioaktivitātes atjaunojās pirmo 48 stundu laikā pēc devas (28,2 %). Kopējais radioaktivitātes klīrenss nierēs, kas iegūts no ¹⁴C-sepiapterīna, bija 1,54 l/h (25,6 ml/min). Gaistošu metabolītu veidošanās no sepiapterīna kuņģa un zarnu traktā tika apstiprināta *in vitro* pētījumā, izmantojot cilvēka zarnu mikrobiotu.

Īpašas pacientu grupas

Vecums

3. fāzes klīniskajos pētījumos tika iekļauti visu vecumu pacienti ar PKU. Izņemot alometrisku ietekmi uz klīrensu un izklijas tilpumu, populācijas FK pētījumā turpmāka vecuma ietekme netika konstatēta.

Etniskā izcelsme un rase

Lielāka BH₄ iedarbība tika novērota aziātu rases pētāmajām personām. Japānas etniskās salīdzināšanas pētījumā japāņiem, lietojot sepiapterīna devu diapazonā no 20 līdz 60 mg/kg, tika novērots par 10 % līdz 24 % augstāks AUC_{0-last} un par 14 % līdz 29 % augstāks BH₄ C_{max}, salīdzinot ar pētāmajām personām, kas nebija japāņi.

Nieru darbības traucējumi

Sepiapterīna FK un drošums nav pētīts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Aknu darbības traucējumi

Sepiapterīna FK un drošums nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Zāļu mijiedarbība

In vitro pētījumi

In vitro pētījumi liecina, ka, visticamāk, sepiapterīns un BH₄ nav CYP450 mediētā metabolisma izraisītāji.

In vitro sepiapterīns neinhibēja CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A4, kā arī neinducēja CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4.

In vivo pētījumi

Veselām pētāmajām personām sepiapterīna (20 mg/kg) vienlaicīga lietošana ar vienu krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) inhibitora kurkumīna devu (2 g) nedaudz palielināja BH₄ iedarbību. Kopējās aprēķinātās ģeometriskās vidējās attiecības (GMR) (90 % TI) BH₄ C_{max} un laukumam zem koncentrācijas-laika līknes no nulles laika līdz pēdējā kvantificējamā mērījuma laikam (AUC_{0-last}), lietojot sepiapterīnu vienlaikus ar kurkumīnu, salīdzinot ar sepiapterīnu vienu pašu, bija attiecīgi 1,24 (1,15–1,33) un 1,20 (1,13–1,28). Šis nelielais pieaugums netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu.

Vienas sepiapterīna devas maksimālajā terapeitiskajā devā 60 mg/kg vienlaicīga lietošana ar BCRP substrātu rosuvastatīnu (10 mg) neietekmēja rosuvastatīna iedarbību. Kopējais aprēķinātais rosuvastatīna C_{max} un AUC_{0-last} GMR (90 % TI), lietojot rosuvastatīnu vienlaikus ar sepiapterīnu, salīdzinot ar rosuvastatīna monoterapiju, bija attiecīgi 1,13 (1,00–1,28) un 1,02 (0,93–1,13).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Žurkām pēc atkārtotas iekšķīgas lietošanas kristālu nogulsnešanās papildāru savākšanas kanāliņos rezultātā tika novērota ar sepiapterīnu saistīta nieru kanāliņu deģenerācija/reģenerācija, intersticiāls iekaisums un fibroze. Šīs atrades bija daļēji atgriezeniskas pēc 4 nedēļu atveseļošanās perioda, un netika novērota nieru toksicitāte BH₄ iedarbības līmenī, kas 2 reizes pārsniedza klīnisko BH₄ iedarbības līmeni pie maksimālās ieteicamās devas cilvēkiem (MRHD, *maximum recommended human dose*).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Izomalts (E953)

Mannīts (E421)

Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)

Ksantāna sveķi (E415)

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds vai koloidālais silīcija dioksīds (E551)

Sukraloze (E955)

Magnija stearāts (E470)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pēc izšķīdināšanas

Katra sagatavotā deva jāievada uzreiz pēc sagatavošanas. Sagatavotais šķīdums jāiznīcina, ja to neizlieto 24 stundu laikā pēc sagatavošanas, ja to uzglabā ledusskapī (2 °C līdz 8 °C) vai 6 stundu laikā, uzglabājot temperatūrā līdz 25 °C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Termiski noslēgta laminēta alumīnija folijas paciņa:
polietilēntereftalāts, balts ekstrudēts polietilēns (poliesterā/folijas saite), alumīnija folija (mitruma barjera) un termiski noslēgti jonu sveķi (adhezīvi).

Katra kastīte satur 30 vienas devas paciņas.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Norādījumi ievadīšanai, izmantojot enterālo barošanas caurulīti

- 1) Pirms ievadīšanas pārliecinieties, ka enterālā barošanas caurulīte (izmērs 6 Fr vai 8 Fr) nav nosprostota.
- 2) Izskalojiet enterālo barošanas caurulīti ar 10 ml ūdens.
- 3) Ievadiet nepieciešamo Sephience pulvera iekšķīgai lietošanai devu 30 minūšu laikā pēc sajaukšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- 4) Izskalojiet enterālo barošanas caurulīti ar vismaz 5 ml (6 Fr caurulīte) vai 15 ml (8 Fr caurulīte) ūdens un ievadiet skalojumu.

Šīs zāles ir saderīgas lietošanai ar silikona un poliuretāna enterālo barošanas caurulīti.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1939/001

EU/1/25/1939/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2025. gada 19. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sephience 250 mg pulveris iekšķīgai lietošanai paciņā
sepiapterinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra paciņa satur 250 mg sepiapterīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur izomaltu (E953). Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris iekšķīgai lietošanai
30 paciņas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Ievadiet katru sagatavoto devu uzreiz pēc izšķīdināšanas. Iznīciniet maisījumu, ja to neizlieto 24 stundu laikā pēc sagatavošanas, ja to uzglabā atdzesētu (2 °C līdz 8 °C) vai 6 stundu laikā, uzglabājot temperatūrā līdz 25 °C.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1939/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sephience 250 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA ALUMĪNIJA PACIŅA
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Sephience 250 mg pulveris iekšķīgai lietošanai paciņā
sepiapterinum
Iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

250 mg

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kārba

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sephience 1 000 mg pulveris iekšķīgai lietošanai paciņā
sepiapterinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra paciņa satur 1 000 mg sepiapterīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur izomaltu (E953). Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris iekšķīgai lietošanai
30 paciņas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Ievadiet katru sagatavoto devu uzreiz pēc izšķīdināšanas. Maisījums jāiznīcina, ja to neizlieto 24 stundu laikā pēc sagatavošanas, ja to uzglabā atdzesētu (2 °C līdz 8 °C) vai 6 stundu laikā, uzglabājot temperatūrā līdz 25 °C.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1939/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Sephience 1 000 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Alumīnija paciņa

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Sephience 1 000 mg pulveris iekšķīgai lietošanai paciņā
sepiapterinum
Iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 000 mg

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Sephience 250 mg pulveris iekšķīgai lietošanai paciņā Sephience 1 000 mg pulveris iekšķīgai lietošanai paciņā *sepiapterinum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Sephience un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Sephience lietošanas
3. Kā lietot Sephience
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Sephience
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Sephience un kādam nolūkam tās lieto

Sephience satur aktīvo vielu sepiapterīnu, kas ir cilvēka radīta versija dabīgas izcelsmes vielai, kas nepieciešama, lai ražotu līdzfaktoru BH4. Tā ir nepieciešama noteiktiem enzīmiem (olbaltumvielām) organismā, lai sadalītu aminoskābi fenilalanīnu tirozīnā.

Sephience lieto hiperfenilalaninēmijas (augsts fenilalanīna līmenis asinīs) ārstēšanai visu vecumu pacientiem ar fenilketonūriju (PKU, *phenylketonuria*). Mūsu organisms sadala pārtikā esošās olbaltumvielas aminoskābēs. PKU ir iedzimta slimība, kurā cilvēki nevar sadalīt aminoskābi fenilalanīnu, izraisot uzkrāšanos asinīs un smadzenēs, kas var būt kaitīgi.

Sepiapterīns palīdz organismam noārdīt fenilalanīnu, kas ļauj samazināt kaitīgo fenilalanīna lieko daudzumu asinīs.

2. Kas Jums jāzina pirms Sephience lietošanas

Nelietojiet Sephience šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret sepiapterīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Sephience lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ārstējot Jūs ar Sephience, ārsts vai medmāsa regulāri pārbaudīs Jūsu asinis, lai pārbaudītu fenilalanīna līmeni.

Ilgtermiņa drošuma dati pacientiem ar PKU ir ierobežoti (skatīt 4. punktu par līdz šim novērtētajām Sephience blakusparādībām).

Citas zāles un Sephience

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. **Īpaši** Jums jāpastāsta ārstam, ja lietojat dažas zāles, ko sauc par “dihidrofolāta (DHFR) inhibitoriem”, kas ietver antibiotikas, imūnsupresantus un zāles, ar kurām ārstē vēzi (piemēram, trimetoprims, metotreksāts, pemetrekseds, pralatreksāts un trimeteksāts), zāles, kas izraisa asinsvadu paplašināšanos (piemēram, gliceriltrinitrātu [GTN], izosorbīda dinitrātu [ISDN], nātrija nitroprusīdu [NNP], molsidomīnu un minoksidilu) vai levodopa (lieto Parkinsona slimības ārstēšanai). Lietojot šīs zāles Jums var būt biežāk jāveic asins analīzes.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Piesardzības nolūkos ieteicams izvairīties no sepiapterīna lietošanas, ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Nav sagaidāms, ka Sephience ietekmēs fertilitāti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka Sephience ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Sephience satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā paciņā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Sephience satur izomaltu (E953)

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Sephience

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam.

Sephience ir pieejamas kā pulveris, kas tiek izšķīdināts šķidrumā, piemēram, ūdenī, ābolu sulā vai citā mīkstā pārtikā, un maisījums pēc tam tiek lietots iekšķīgi. Zāles var tikt dotas arī caur enterālo barošanas caurulīti.

Cik daudz Sephience lietot

Devu, kas ir atkarīga no Jūsu vecuma un ķermeņa masas kilogramos (kg), aprēķinās Jūsu ārsts, kurš to Jums (vai Jūsu bērnam) parakstīs. Pamatojoties uz aprēķināto devu, Jūsu ārsts Jums norādīs, cik daudz paciņu Jums jālieto katru dienu.

Ieteicamā deva ir

Bērni, kas jaunāki par 2 gadiem

- Līdz 6 mēnešu vecumam: 7,5 mg/kg ķermeņa masas vienu reizi dienā
- No 6 līdz 12 mēnešu vecumam: 15 mg/kg ķermeņa masas vienu reizi dienā
- No 12 līdz 24 mēnešu vecumam: 30 mg/kg ķermeņa masas vienu reizi dienā

Pieaugušie un bērni, kas vecāki par 2 gadiem

Ieteicamā deva ir 60 mg/kg ķermeņa masas vienu reizi dienā.

Kā Sephience tiek lietotas

Sephience var sajaukt ar ūdeni, ābolu sulu vai mīkstiēm pārtikas produktiem, piemēram, ābolu biezeni vai ievārījumiem. Deva ir atkarīga no vecuma un ķermeņa masas. Jūsu ārsts Jums pateiks:

- kāda paciņas deva jālieto (250 mg vai 1000 mg);
- kāds ir ūdens, ābolu sulas vai mīkstu pārtikas produktu daudzums, kas jāpievieno Sephience;
- kāds daudzums Jums būs jālieto, lai uzņemtu parakstīto devu;
- ja nepieciešams, Sephience var ievadīt, izmantojot enterālo barošanas caurulīti. Papildu informāciju par to, kā to darīt, lūdzu, jautājiert savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Ir 4 devu grupas, pamatojoties uz vecumu un ķermeņa masu.

1. Zīdaiņiem, kuri jaunāki par 12 mēnešiem un sver 16 kg vai mazāk (skatīt 1. tabulu)

- Lietojiet šīs zāles tieši tā, kā to pastāstījis Jūsu ārsts, atbilstoši Jums parakstītajai devai.
- Pacientiem šajā devas grupā tiks izmantota **viena** paciņa.
- Pirms atverat Sephience pulvera iekšķīgai lietošanai paciņu, sakratiet to vai pasitiet pa cietu virsmu, lai pārliecinātos, ka pulveris atrodas tās apakšā.
- Atveriet Sephience pulvera iekšķīgai lietošanai paciņu, uzmanīgi noplēšot vai nogriežot paciņas augšdaļu.
- Samaisiet **vienu** 250 mg paciņu ar **9 ml** ūdens vai ābolu sulas.
- Rūpīgi maisiet 30 sekundes vai ilgāk, līdz maisījumā nav gabaliņu.
- Pēc sajaukšanas maisījums jāievada nekavējoties; ja tas netiek ievadīts uzreiz, maisījumu var uzglabāt līdz 24 stundām ledusskapī (2 °C līdz 8 °C) vai 6 stundas, uzglabājot temperatūrā, kas zemāka par 25 °C.
- Ja tas netiek ievadīts nekavējoties, maisījums vēlreiz jāsamaisa tieši pirms ievadīšanas vismaz 30 sekundes vai ilgāk līdz maisījumā vairs nav gabaliņu.
- Ievadiet nepieciešamo devu (skatīt 1. tabulu) mutē, izmantojot šļirci vai enterālo barošanas caurulīti.
- Izskalojiet šļirci ar papildu ūdens vai ābolu sulas daudzumu (vismaz 15 ml), un norijiet to, lai nodrošinātu, ka ir saņemta pilna deva.

1. tabula. Kā aprēķināt devu bērniem līdz 12 mēnešu vecumam atbilstoši ķermeņa masai

Ķermeņa masa (kg)	Devā: 7,5 mg/kg/dienā		Devā: 15 mg/kg/dienā	
	Vecums: no 0 līdz mazāk nekā 6 mēnešiem		Vecums: no 6 mēnešiem līdz mazāk nekā 12 mēnešiem	
	Izmantojamo 250 mg paciņu skaits	Ievadāmais tilpums (ml)	Izmantojamo 250 mg paciņu skaits	Ievadāmais tilpums (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. Bērniem vecumā no 12 mēnešiem līdz mazāk nekā 2 gadiem, kuri sver 16 kg vai mazāk (skatīt 2. tabulu)

- Lietojiet šīs zāles tieši tā, kā to pastāstījis Jūsu ārsts, atbilstoši Jums parakstītajai devai.
- Pirms atverat Sephience pulvera iekšķīgai lietošanai paciņu(-as), sakratiet to vai pasitiet pa cietu virsmu, lai pārliecinātos, ka pulveris atrodas tās apakšā.
- Atveriet Sephience pulvera iekšķīgai lietošanai paciņu(-as), uzmanīgi noplēšot vai nogriežot paciņas augšdaļu.
- Sajauciet katru 250 mg paciņu (skatīt 2. tabulu) ar **9 ml** ūdens vai ābolu sulas. Ja ieteicama vairāk nekā viena paciņa, paciņas var sajaukt kopā ar atbilstošu ūdens vai ābolu sulas daudzumu (piemēram, divas 250 mg paciņas sajauktas ar 18 ml ūdens vai ābolu sulas).
- Rūpīgi maisiet vismaz 30 sekundes vai ilgāk, līdz maisījumā nav gabaliņu.

- Pēc sajaukšanas deva jāievada nekavējoties; ja tā netiek ievadīta uzreiz, maisījumu var uzglabāt līdz 24 stundām ledusskapī (2 °C līdz 8 °C) vai 6 stundas, uzglabājot temperatūrā, kas zemāka par 25 °C.
- Ja tas netiek lietots nekavējoties, maisījums vēlreiz jāsamaisa tieši pirms ievadīšanas vismaz 30 sekundes vai ilgāk līdz maisījumā vairs nav gabaliņu.
- Ievadiet nepieciešamo devu (skatīt 2. tabulu) mutē, izmantojot šļirci vai enterālo barošanas caurulīti.
- Izskalojiet šļirci ar papildu ūdens vai ābolu sulas daudzumu (vismaz 15 ml), un norijiet to, lai nodrošinātu, ka ir saņemta pilna deva.

2. tabula. Kā aprēķināt devu bērniem vecumā no 12 mēnešiem līdz mazāk nekā 2 gadiem pēc ķermeņa masas

Ķermeņa masa (kg)	Devu: 30 mg/kg/dienā	
	Vecums: no 12 mēnešiem līdz mazāk nekā 2 gadiem	
	250 mg paciņu skaits	Ievadāmais tilpums (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. Bērniem, kuri vecāki par 2 gadiem un sver 16 kg vai mazāk (skatīt 3. tabulu)

- Lietojiet šīs zāles tieši tā, kā to pastāstījis Jūsu ārsts, atbilstoši Jums parakstītajai devai.
- Pirms atverat Sephience pulvera iekšķīgai lietošanai paciņu(-as), sakratiet to vai pasitiet pa cietu virsmu, lai pārliecinātos, ka pulveris atrodas tās apakšā.
- Atveriet Sephience pulvera iekšķīgai lietošanai paciņu(-as), uzmanīgi noplēšot/vai nogriežot paciņas augšdaļu.
- Sajauciet katru 250 mg paciņu (skatīt 3. tabulu) ar **9 ml** ūdens vai ābolu sulas. Paciņas var sajaukt kopā ar atbilstošu ūdens vai ābolu sulas daudzumu (piemēram, divas 250 mg paciņas sajauktas ar 18 ml ūdens vai ābolu sulas).
- Rūpīgi maisiet vismaz 30 sekundes vai ilgāk, līdz maisījumā nav gabaliņu.
- Pēc sajaukšanas deva jāievada nekavējoties; ja tā netiek ievadīta uzreiz, maisījumu var uzglabāt līdz 24 stundām ledusskapī (2 °C līdz 8 °C) vai 6 stundas, uzglabājot temperatūrā, kas zemāka par 25 °C.
- Ja tas netiek lietots nekavējoties, maisījums vēlreiz jāsamaisa tieši pirms ievadīšanas vismaz 30 sekundes vai ilgāk līdz maisījumā vairs nav gabaliņu.
- Ievadiet nepieciešamo devu (skatīt 3. tabulu) mutē, izmantojot šļirci vai enterālo barošanas caurulīti.
- Izskalojiet šļirci ar papildu ūdens vai ābolu sulas daudzumu (vismaz 15 ml), un norijiet to, lai nodrošinātu, ka ir saņemta pilna deva.

3. tabula. Kā aprēķināt devu pacientiem, kuri vecāki par 2 gadiem un sver 16 kg vai mazāk

Ķermeņa masa (kg)	Deva: 60 mg/kg/dienā	
	Vecums: 2 gadi un vairāk	
	250 mg paciņu skaits	Ievadāmais tilpums (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

* Četrus 250 mg paciņu vietā vienu pilnu 1000 mg paciņu var samaisīt ar 36 ml ūdens vai ābolu sulas. Šis maisījums ir jāievada ar šļirci atbilstoši tilpumam, kas norādīts 3. tabulā.

4. Pacientiem no 2 gadu vecuma un ar ķermeņa masu vairāk nekā 16 kg (skatīt 4. tabulu)

- Lietojiet šīs zāles tieši tā, kā to pastāstījis Jūsu ārsts, atbilstoši Jums parakstītajai devai.
- Pirms atverat Sephience pulvera iekšķīgai lietošanai paciņu(-as), sakratiet to vai pasitiet pa cietu virsmu, lai pārliecinātos, ka pulveris atrodas tās apakšā.
- Atveriet Sephience pulvera iekšķīgai lietošanai paciņu(-as), uzmanīgi noplēšot/vai nogriežot paciņas augšdaļu.
- Sajauciet katru paciņu (skatīt 4. tabulu) ar ūdeni vai ābolu sulu (9 ml katrai 250 mg paciņai; 20 ml katrai 1 000 mg paciņai) vai 2 ēdamkarotēm ābolu biezeņa vai ievārījuma. Ja ieteicama vairāk nekā viena paciņa, paciņas var sajaukt kopā ar atbilstošu ūdens vai ābolu sulas daudzumu (piemēram, viena 250 mg paciņas sajaukta ar 9 ml ūdens vai ābolu sulas un viena 1 000 mg paciņa, sajaukta ar 20 ml ūdens vai ābolu sulas).
- Ja lietojat ūdeni vai ābolu sulu, kārtīgi samaisiet vismaz 30 sekundes vai ilgāk, līdz maisījumam nav gabaliņu.
- Ja lietojat ābolu biezeni vai ievārījumu, kārtīgi samaisiet vismaz 60 sekundes vai ilgāk, līdz maisījumā nav gabaliņu.
- Pēc sajaukšanas deva jāievada nekavējoties; ja tā netiek ievadīta uzreiz, maisījumu var uzglabāt līdz 24 stundām ledusskapī (2 °C līdz 8 °C) vai 6 stundas, uzglabājot temperatūrā, kas zemāka par 25 °C.
- Ja tas netiek lietots nekavējoties, maisījums atkal jāsamaisa tieši pirms ievadīšanas vismaz 30 sekundes vai 60 sekundes, kā norādīts iepriekš.
- Izdzeriet vai iedodiet nepieciešamo devu (skatīt 4. tabulu) mutē, izmantojot glāzi vai plastmasas kausiņu vai ievadiet nepieciešamo devu enterālajā barošanas caurulītē.
- Izskalojiet trauku ar papildu ūdeni vai ābolu sulu (vismaz 15 ml) un norijiet, lai pārliecinātos, ka tiek uzņemta pilna deva.

4. tabula. Kā aprēķināt devai nepieciešamo tilpumu pacientiem no 2 gadu vecuma un ar ķermeņa masu vairāk nekā 16 kg

250 mg paciņu skaits	1 000 mg paciņu skaits	Pievienojamais ūdens vai ābolu sulas tilpums (ml)
0	1	20
1	1	29
2	1	38
3	1	47
0	2	40
1	2	49
2	2	58

250 mg paciņu skaits	1 000 mg paciņu skaits	Pievienojamais ūdens vai ābolu sulas tilpums (ml)
3	2	67
0	3	60
1	3	69
2	3	78
3	3	87
0	4	80
1	4	89
2	4	98
3	4	107
0	5	100
1	5	109
2	5	118
3	5	127
0	6	120

Ja esat aizmirsis lietot Sephience

Ja esat aizmirsis lietot devu īstajā laikā, lietojiet to, tiklīdz atceraties tajā pašā dienā vai nākamajā dienā kā parasti.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Sephience

Nepārtrauciet lietot Sephience bez iepriekšējas apspriešanās ar ārstu, jo fenilalanīna līmenis asinīs var palielināties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiert ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Augšējo elpceļu (deguna un rīkles) infekcija
- Galvassāpes
- Caureja
- Sāpes vēderā

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- Neparastas krāsas fēces
- Zems fenilalanīna (neaizvietojamās aminoskābes) līmenis asinīs

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Sephience

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz paciņas un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc zāļu sajaukšanas lietojiet tās nekavējoties. Ja tās nelietojat uzreiz, maisījumu var uzglabāt līdz 24 stundām ledusskapī (2 °C līdz 8 °C) vai 6 stundas temperatūrā līdz 25 °C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Sephience satur

- Aktīvā viela ir sepiapterīns. Katra paciņa satur 250 mg vai 1 000 mg sepiapterīna.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze (E460), izomalts (E953), mannīts (E421), kroskarmelozes nātrijs sāls (E468), ksantāna sveķi (E415), koloidālais bezūdens silīcija dioksīds vai koloidālais silīcija dioksīds (E551), sukraloze (E955) un magnija stearāts (E470). Sīkāku informāciju par izomaltu (E953) un nātriju skatīt 2. punktā.

Sephience ārējais izskats un iepakojums

Pulveris iekšķīgai lietošanai ir dzeltenā līdz oranžā krāsā. Pulveris ir pildīts vienreizējas lietošanas paciņās, kas satur 250 mg vai 1 000 mg sepiapterīna.

Sephience ir pieejams kastītēs, kas satur 30 paciņas pa 250 mg vai 1 000 mg.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.