

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Sephience 250 mg perorálny prášok vo vrecku
Sephience 1 000 mg perorálny prášok vo vrecku

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Sephience 250 mg perorálny prášok vo vrecku

Každé vrecko obsahuje 250 mg sepiapterínu.

Sephience 1 000 mg perorálny prášok vo vrecku

Každé vrecko obsahuje 1 000 mg sepiapterínu.

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Sephience 250 mg perorálny prášok vo vrecku
Každé vrecko obsahuje 400 mg izomaltu.

Sephience 1 000 mg perorálny prášok vo vrecku
Každé vrecko obsahuje 1 600 mg izomaltu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny prášok.
Žltý až oranžový prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Sephience je indikovaný na liečbu hyperfenylalaninémie (HPA) u dospelých a pediatrických pacientov s fenylketonúriou (FKU).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Sephience musí začať a musí na ňu dohliadať lekár so skúsenosťami s liečbou FKU.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka (mg/kg/deň) lieku Sephience, ktorá sa má podávať perorálne jedenkrát denne, je založená na veku a telesnej hmotnosti (pozri tabuľku 1). Maximálna odporúčaná dávka je 60 mg/kg/deň. Odporúčaná dávka lieku Sephience u pacientov vo veku ≥ 2 roky je 60 mg/kg/deň. Dávka sa však môže upraviť na nižšiu dávku, ak to ošetrojúci lekár považuje za potrebné alebo vhodné.

Tabuľka 1: Odporúčaná dávka na základe veku a telesnej hmotnosti pacienta

Vek	Odporúčaná dávka (mg/kg) lieku Sephience za deň
0 až < 6 mesiacov	7,5 mg/kg/deň
6 až < 12 mesiacov	15 mg/kg/deň
12 mesiacov až < 2 roky	30 mg/kg/deň
≥ 2 roky	60 mg/kg/deň

Nižšie uvedené tabuľky 2 až 5 obsahujú informácie o dávkovaní podľa vekovej skupiny pre pacientov s hmotnosťou 16 kg alebo menej pri rôznych dávkach (7,5; 15, 30 a 60 mg/kg/deň).

Tabuľka 2: Odporúčaná dávka lieku Sephience perorálny prášok vo vrecku podľa telesnej hmotnosti u pediatrických pacientov vo veku menej ako 6 mesiacov

Dávka	7,5 mg/kg/deň		
Vek	0 až < 6 mesiacov		
Hmotnosť (kg)	Celková dávka (mg)	Počet vreciek (250 mg)	Podávaný objem dávky (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

Tabuľka 3: Odporúčaná dávka lieku Sephience perorálny prášok vo vrecku podľa telesnej hmotnosti u pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov do menej ako 12 mesiacov

Dávka	15 mg/kg/deň		
Vek	6 mesiacov až < 12 mesiacov		
Hmotnosť (kg)	Celková dávka (mg)	Počet vreciek (250 mg)	Podávaný objem dávky (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

Dávka	15 mg/kg/deň		
Vek	6 mesiacov až < 12 mesiacov		
Hmotnosť (kg)	Celková dávka (mg)	Počet vreciek (250 mg)	Podávaný objem dávky (ml) (25 mg/ml)
15	225	1	9
16	240	1	9,6

Tabuľka 4: Odporúčaná dávka lieku Sephience perorálny prášok vo vrecku podľa telesnej hmotnosti u pediatrických pacientov vo veku od 12 mesiacov do menej ako 2 roky

Dávka	30 mg/kg/deň		
Vek	12 mesiacov až < 2 roky		
Hmotnosť (kg)	Celková dávka (mg)	Počet vreciek (250 mg)	Podávaný objem dávky (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

Tabuľka 5: Odporúčaná dávka lieku Sephience perorálny prášok vo vrecku podľa telesnej hmotnosti u pediatrických pacientov vo veku 2 roky a starších

Dávka	60 mg/kg/deň		
Vek	≥ 2 roky		
Hmotnosť (kg)	Celková dávka (mg)	Počet vreciek (250 mg)	Podávaný objem dávky (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

* Namiesto štyroch 250 mg vreciek možno jedno plné 1 000 mg vrecko zmiešať s 36 ml vody alebo jablkovej šťavy. Táto zmes sa má podávať striekačkou podľa objemu podanej dávky, ktorý je podrobne uvedený v tabuľke 5.

Odporúčaná dávka lieku Sephience perorálny prášok vo vrecku podľa telesnej hmotnosti u pacientov vo veku 2 roky a starších s hmotnosťou 16 kg alebo viac

Odporúčaná dávka je 60 mg/kg/deň.

Pri udržiavacích dávkach vyšších alebo rovnajúcich sa 1000 mg sa má vypočítaná denná dávka podľa potreby zaokrúhliť na najbližší násobok 250 mg alebo 1 000 mg. Vypočítaná dávka 1 251 až 1 374 mg sa má napríklad zaokrúhliť nadol na 1 250 mg, čo zodpovedá 1×250 mg vrecku a $1 \times 1\,000$ mg vrecku. Vypočítaná dávka 1 375 až 1 499 mg sa má zaokrúhliť na 1 500 mg, čo zodpovedá 2×250 mg vreckám a $1 \times 1\,000$ mg.

Vynechaná dávka

Vynechaná dávka sa má užiť čo najskôr. V nasledujúci deň sa má obnoviť normálny režim dávkovania.

Ukončenie liečby

V pivotnej klinickej štúdii fázy 3 sa na stanovenie odpovede použila prahová hodnota 15 % alebo vyššieho zníženia hladiny fenylalanínu (Phe) v krvi.

Nie sú k dispozícii žiadne kontrolované údaje o účinnosti a bezpečnosti u pacientov, u ktorých nedošlo k zníženiu hladiny Phe v krvi o 15 % alebo viac po užívaní sepiapterínu počas 14 dní.

Stanovenie úrovne odpovede pacienta s FKU a ukončenie užívania lieku je na uvážení ošetrojúceho lekára.

Osobitné populácie

Starší pacienti

Bezpečnosť a účinnosť lieku Sephience u pacientov vo veku 65 rokov a starších neboli stanovené. Pri predpisovaní lieku pacientom vo veku 65 rokov a starším je potrebná opatrnosť.

Porucha funkcie obličiek

Bezpečnosť a účinnosť lieku Sephience u pacientov s poruchou funkcie obličiek neboli doteraz stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť lieku Sephience u pacientov s poruchou funkcie pečene neboli doteraz stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

V klinických štúdiách fázy 3 s liekom Sephience sa u niektorých pediatrických pacientov vyskytla hypofenylalaninémia, a to vrátane niektorých pacientov s viacerými meraniami nízkej hladiny Phe v krvi (pozri časť 4.8).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Liek Sephience sa má podávať jedenkrát denne s jedlom s dávkovaním stanoveným v mg/kg.

Sephience perorálny prášok sa dodáva v jednotlivých vreckách po 250 mg alebo 1 000 mg a má sa rozmiešať vo vode, v jablkovej šťave alebo malom množstve mäkkej potravin, ako je jablková omáčka či džem.

Liek Sephience je určený na dlhodobé používanie.

Pacienti s hmotnosťou nižšou ako 16 kg

Liek Sephience sa má rozmiešať s vodou alebo jablkovou šťavou (9 ml na každé 250 mg vrecko; 36 ml na každé 1 000 mg vrecko) a časť tejto zmesi, ktorá zodpovedá požadovanej dávke, sa má podať

perorálne cez perorálnu dávkovaciu striekačku. Pred natiahnutím do dávkovacej striekačky sa má prípravok dobre premiešať minimálne 30 sekúnd, až kým nebude homogénny a bez hrudiek. Po rozmiešaní sa má dávka podať ihneď. Ak sa nepodá ihneď, tekutá zmes sa môže podať do 6 hodín, ak sa uchováva pri izbovej teplote (do 25 °C), alebo do 24 hodín, ak sa uchováva v chladničke (2 °C – 8 °C). Pred podaním sa má prípravok ešte raz premiešať najmenej 30 sekúnd. Striekačku treba vypláchnuť ďalšou vodou alebo šťavou (najmenej 15 ml), aby sa odstránili všetky zvyšky, a ihneď prehltnúť.

Pacienti s hmotnosťou 16 kg alebo viac

Liek Sephience sa má rozmiešať s vodou alebo jablkovou šťavou (9 ml na každé 250 mg vrečko, 20 ml na každé 1 000 mg vrečko) alebo mäkkou potravinou (celkovo 2 polievkové lyžice). Prípravok sa má dobre premiešať najmenej 30 sekúnd s vodou alebo jablkovou šťavou a najmenej 60 sekúnd s mäkkými potravinami, kým nie je homogénny a bez hrudiek. Po rozmiešaní podajte dávku ihneď. Ak sa nepodá ihneď, tekuté zmesi a zmesi s mäkkými potravinami sa môžu podať do 6 hodín, ak sa uchovávajú pri izbovej teplote (do 25 °C), alebo do 24 hodín, ak sa uchovávajú v chladničke (2 °C – 8 °C). Tekuté zmesi sa majú pred podaním znovu premiešať najmenej 30 sekúnd a zmesi s mäkkými potravinami najmenej 60 sekúnd. Nádobu treba vypláchnuť ďalšou vodou alebo šťavou (najmenej 15 ml), aby sa odstránili všetky zvyšky, a ihneď prehltnúť.

Podávanie cez enterálnu výživovaciu sondu

Perorálny prášok Sephience sa môže podávať cez enterálnu výživovaciu sondu 6 Fr alebo 8 Fr po zmiešaní s vodou. Pred podaním lieku je potrebné riadiť sa pokynmi výrobcu výživovacej sondy. Pokyny na prípravu lieku Sephience pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Príjem stravy

Pacienti liečení liekom Sephience majú absolvovať pravidelné klinické hodnotenia, aby za pomoci svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti dosiahli správny príjem Phe v strave (napríklad monitorovanie hladín Phe a tyrozínu v krvi a príjmu živín).

Súbežné užívanie s inhibítormi dihydrofolátreduktázy (DHFR)

Súbežné podávanie sepiapterínu s inhibítormi DHFR (napr. trimetoprim, metotrexát, pemetrexed, pralatrexát a trimetrexát) si môže vyžadovať častejšie monitorovanie hladiny Phe v krvi (pozri časť 4.5).

Dlhodobé údaje o bezpečnosti

Dlhodobé údaje o bezpečnosti u pacientov s FKU sú obmedzené (pozri časť 4.8 o doteraz vyhodnotených nežiaducich reakciách na sepiapterín).

Pomocné látky so známym účinkom

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo vrecku, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Obsah izomaltu

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory reduktázy sepiapterínu (SR)

Perorálne podaný sepiapterín sa rýchlo absorbuje a rýchlo a vo veľkej miere sa premieňa pomocou SR a karbonylreduktázy na 7,8-dihydrobiopterín (BH₂), ktorý sa potom jednosmerne premieňa na BH₄ pomocou DHFR. Očakáva sa, že súbežné podávanie inhibítora SR bude mať minimálny vplyv na biotransformáciu sepiapterínu v dôsledku kompenzačného účinku karbonylreduktázy. U pacientov s deficitom SR boli zaznamenané normálne hladiny Phe v krvi. Napriek tomu sa odporúča opatrnosť a častejšie monitorovanie Phe v krvi pri súbežnom podávaní lieku Sephience s inhibítormi SR, ako je sulfasalazín alebo sulfametoxazol.

Inhibítory DHFR

DHFR sprostredkováva konverziu BH₂ na BH₄, inhibícia DHFR by mohla potenciálne viesť k nižšej koncentrácii BH₄. Očakáva sa však, že vplyv na koncentráciu sepiapterínu bude minimálny vzhľadom na existenciu viacerých ciest jeho eliminácie. Opatrnosť a častejšie monitorovanie Phe v krvi sa vyžaduje u pacientov, keď sa sepiapterín podáva súčasne s inhibítormi DHFR, ako je trimetoprim, metotrexát, pemetrexed, pralatrexát a trimetrexát (pozri časť 4.4).

Vazodilatačné lieky

Odporúča sa opatrnosť pri súbežnom užívaní lieku Sephience s liekmi, ktoré spôsobujú vazodilatáciu ovplyvnením metabolizmu alebo účinku oxidu dusnatého (NO), vrátane klasických donorov NO (napr. glyceryl trinitrát [GTN], izosorbid dinitrát [ISDN], nitroprusid sodný [SNP] a molsidomin), inhibítory fosfodiesterázy typu 5 (PDE-5) (napr. sildenafil, vardenafil alebo tadalafil) a minoxidil. V štúdiách na zvieratách nemal BH₄ podávaný perorálne v kombinácii s inhibítormi PDE-5 žiadny účinok na krvný tlak.

Levodopa

Pri predpisovaní lieku Sephience pacientom liečeným levodopou je potrebné postupovať opatrne a sledovať neurologické poruchy, ako je exacerbácia kŕčov, zvýšená excitabilita a podráždenosť, záchvaty a exacerbácia záchvatov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití sepiapterínu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Neuskutočnili sa žiadne primerané a dobre kontrolované štúdie so sepiapterínom u gravidných žien.

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu lieku Sephience počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa sepiapterín alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov a dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť prípadne prerušiť liečbu liekom Sephience, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie zamerané na účinok sepiapterínu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek Sephience nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Ako je uvedené v tabuľke nižšie, najčastejšími nežiaducimi reakciami boli infekcia horných dýchacích ciest (19,8 %), bolesť hlavy (15,3 %), hnačka (14,9 %), potom nasledovali bolesť brucha (12,2 %), zmena farby stolice (4,5 %) a hypofenylalaninémia (2,7 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Výber nežiaducich reakcií na sepiapterín bol založený na dôkazoch z klinických skúšaní. Frekvencia nežiaducich reakcií, ako je uvedené nižšie v tabuľkovom zozname, bola, vypočítaná na základe zlúčených údajov z 2 pivotných klinických štúdií u pacientov s FKU (štúdia PTC923-MD-003-FKU a štúdia PTC923-MD-004-FKU). Tieto údaje zahŕňali 222 pacientov, ktorí boli vystavení sepiapterínu až do dávky 60 mg/kg/deň. Z toho 15 (6,8 %) bolo vo veku < 2 roky, 25 (11,3 %) vo veku 2 až < 6 rokov, 46 (20,7 %) vo veku 6 až < 12 rokov, 55 (24,8 %) vo veku 12 až < 18 rokov a 81 (36,5 %) vo veku ≥ 18 rokov a medián trvania liečby (v týždňoch) bol 34,286.

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie (tabuľka č. 6) podľa triedy orgánových systémov (SOC) MedDRA. V rámci jednotlivých SOC sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej frekvencie. Frekvencie výskytu sú definované takto: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka č. 6: Nežiaduce reakcie

MedDRA Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Infekcia horných dýchacích ciest
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka Bolesť brucha*
	Časté	Zmena farby stolice
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Hypofenylalaninémia

* Zoskupenie 3 preferovaných termínov MedDRA: bolesť brucha, bolesť hornej časti brucha, nepríjemné pocity v bruchu.

Pediatrická populácia

Celkovo bol sepiapterín v klinických štúdiách FKU u pediatrických pacientov dobre znášaný. Frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií bol vo všeobecnosti vo všetkých vekových skupinách pediatrických pacientov v súlade s výskytom u dospelých. Údaje o dlhodobej bezpečnosti sú obmedzené.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum pre prípad predávkovania liekom Sephience. Liečba predávkovania liekom Sephience má pozostávať zo všeobecnej lekárskej starostlivosti vrátane monitorovania životných funkcií a sledovania klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, Rôzne liečivá tráviaceho traktu a metabolizmu, ATC kód: A16AX28

Mechanizmus účinku

Sepiapterín je prirodzeným prekursorom enzymatického kofaktora BH₄, čo je rozhodujúci kofaktor fenyalanínhydroxylázy (PAH). Sepiapterín pôsobí ako duálny farmakologický chaperon (sepiapterín a BH₄, každý s vlastnou väzobnou afinitou k variantu PAH) vrátane variantov PAH, ktoré sa bežne vyskytujú pri FKU a sú známe ako necitlivé na BH₄, na zlepšenie aktivity defektného enzýmu PAH, pričom sa dosiahne vysoká vnútrobunková koncentrácia BH₄. Vďaka zvýšeniu konformačnej stability nesprávne zloženého enzýmu PAH a zvýšeniu vnútrobunkových koncentrácií BH₄ je sepiapterín schopný účinne znížiť hladiny Phe v krvi.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť sepiapterínu sa hodnotila v troch klinických štúdiách u pacientov s FKU.

Štúdia 1 (PTC923-MD-003-FKU) bola 2-dielna, globálna, dvojito zaslepená, randomizovaná, placebo kontrolovaná klinická štúdia so 157 pacientmi všetkých vekových skupín s FKU.

V 1. časti štúdie sa testovala odpoveď na sepiapterín, pričom po 14 dňoch nezaslepenej liečby sepiapterínom nasledovalo minimálne 14 dní bez liečby (washout) sepiapterínom. U 73,1 % (114/156) účastníkov štúdie sa zistilo ≥ 15 % zníženie hladiny Phe v krvi v odpovedi na sepiapterín. Dávka sepiapterínu u pacientov vo veku ≥ 2 roky bola 60 mg/kg/deň.

Účastníci boli poučení, aby pokračovali vo svojej bežnej diéte bez úpravy. Pacienti vo veku ≥ 2 roky, u ktorých došlo k ≥ 15 % zníženiu hladín Phe v krvi, boli klasifikovaní ako odpovedajúci a pokračovali do 2. časti (n = 110). Po období bez liečby (washout) v 1. časti boli pacienti randomizovaní rovnomerne buď do skupiny so sepiapterínom 20 mg/kg jedenkrát denne počas 1. a 2. týždňa, 40 mg/kg jedenkrát denne počas 3. a 4. týždňa a 60 mg/kg jedenkrát denne počas 5. a 6. týždňa (n = 56), alebo do skupiny s placebom (n = 54) počas 6 týždňov. Primárna účinnosť sa hodnotila priemernou zmenou hladiny Phe v krvi od východiskovej hodnoty do 5. a 6. týždňa v skupine liečenej sepiapterínom v porovnaní s priemernou zmenou v skupine s placebom u pacientov, u ktorých sa zistilo ≥ 30 % zníženie hladín Phe v krvi počas 1. časti. V 2. časti boli demografické údaje dobre vyvážené medzi 2 liečebnými ramenami (tabuľka 7). Medián veku v čase informovaného súhlasu bol 14 rokov (rozsah: 2 – 54) a z hľadiska rasy boli účastníci prevažne belosi (91,8 %). Viac ako polovica (65,5 %) zo 110 účastníkov mala FKU diagnostikovanú pri narodení a väčšina (82,7 %) mala „biochemicky definovanú“ neklasickú FKU.

Tabuľka 7: Demografické údaje a východiskové charakteristiky

	Len účastníci v 1. časti (n = 47)	Randomizovaní a liečení účastníci v 2. časti			Celkový počet liečených účastníkov (n = 157)
		Sepiapterín (n = 56)	Placebo (n = 54)	Celkovo (n = 110)	
Vek (roky)					
n	47	56	54	110	157
Priemer (SD)	18,4 (15,07)	16,5 (11,12)	18,4 (10,65)	17,4 (10,88)	17,7 (12,24)
Medián (min., max.)	15,0 (1, 61)	13,0 (2, 47)	15,0 (4, 54)	14,0 (2, 54)	14,0 (1, 61)
Veková kategória, n (%)					
≥ 1 – < 2 roky	3 (6,4)	0	0	0	3 (1,9)
≥ 2 – < 6 rokov	5 (10,6)	7 (12,5)	3 (5,6)	10 (9,1)	15 (9,6)
≥ 6 – < 12 rokov	11 (23,4)	17 (30,4)	12 (22,2)	29 (26,4)	40 (25,5)
≥ 12 – < 18 rokov	10 (21,3)	14 (25,0)	19 (35,2)	33 (30,0)	43 (27,4)
≥ 18 rokov	18 (38,3)	18 (32,1)	20 (37,0)	38 (34,5)	56 (35,7)

SD – smerodajná odchýlka

Rozdiel medzi 2 liečebnými skupinami bol štatisticky významný ($p < 0,0001$) (tabuľka 8).

Tabuľka 8: Priemerná zmena hladín Phe v krvi od východiskového stavu po 5. týždeň a 6. týždeň v 2. časti (súbor na primárnu analýzu so znížením hladiny Phe oproti východiskovému stavu ≥ 30 % počas 1. časti)

	Sepiapterín (n = 49)	Placebo (n = 49)	Rozdiel medzi sepiapterínom a placebom	Hodnota p
Východisková hodnota*				
Priemer (SD)	646,11 (253,007)	654,04 (261,542)		
5. a 6. týždeň**				
Priemer (SD)	236,04 (174,942)	637,85 (259,886)		
Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote (μmol/l)	-410,07 (204,442)	-16,19 (198,642)		
Priemerná percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote (%)	-62,8 %	1,4 %		
Odhad priemeru LS pre priemernú zmenu oproti východiskovej hodnote				
Priemer LS (SE)	-415,75 (24,066)	-19,88 (24,223)	-395,87 (33,848)	< 0,0001
95 % IS	(-463,52, -367,97)	(-67,97, 28,21)	(-463,07, -328,66)	

IS: interval spoľahlivosti, LS: *least squares*, najmenšie štvorce, MMRM: *mixed model for repeated measures*, zmiešaný model pre opakované merania, Phe: fenylalanín, SD: *standard deviation*, smerodajná odchýlka,

SE: *standard error*, stredná chyba priemeru

* Východisková hodnota je priemerná hodnota hladiny Phe v krvi v -1. a 1. deň v 2. časti.

** Koncentrácie Phe v krvi boli založené na priemerných hodnotách počas 5. a 6. týždňa.

Priemery LS, štandardné chyby, intervaly spoľahlivosti a hodnoty p pochádzali z MMRM so zmenou v hladine Phe v krvi medzi východiskovým hodnotením a povýchodiskovým hodnotením ako premennou odpovede,

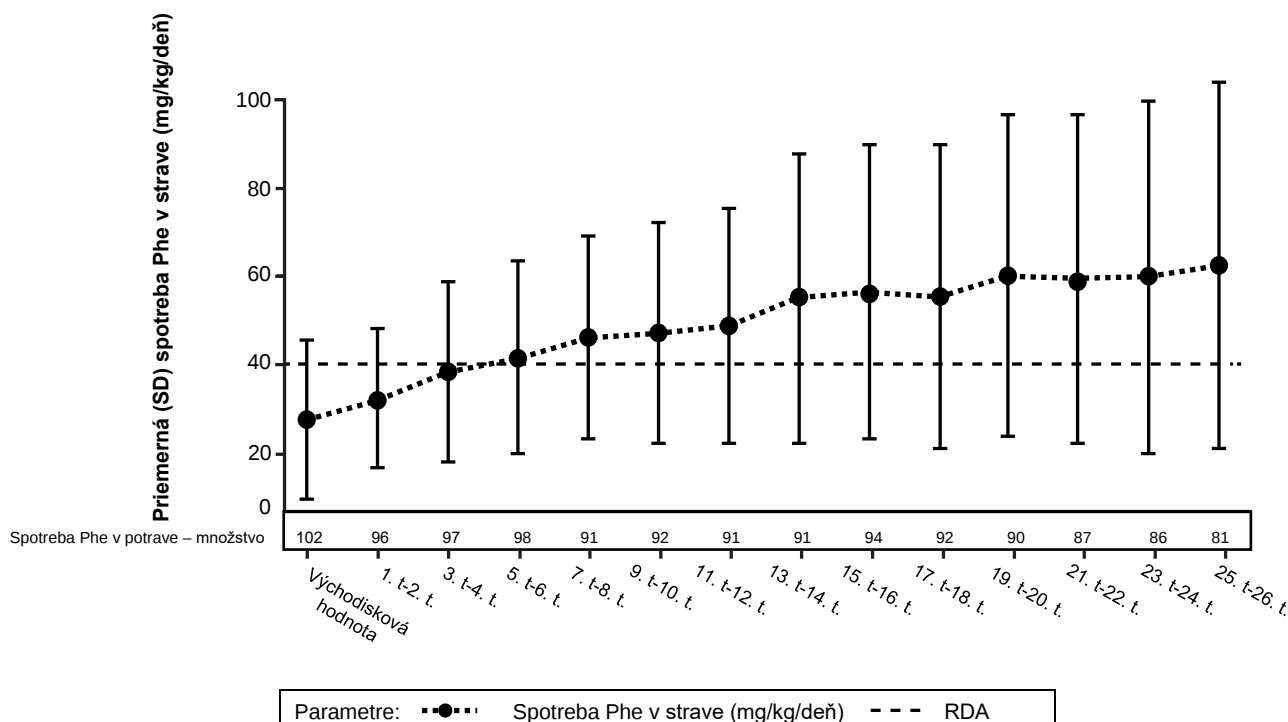
pričom fixnými účinkami boli liečba, východisková hladina Phe v krvi, východisková vrstva z hľadiska hladiny Phe, návšteva a interakcia liečby a návštevy.

Podobné odpovede boli pozorované v populácii pacientov s klasickou FKU so 69 % znížením hladiny Phe v krvi v 6. týždni u účastníkov užívajúcich sepiapterín ($n = 6$) v porovnaní so zvýšením o 3 % v prípade placebo ($n = 9$).

Štúdia 2 (FKU-002) bola randomizovaná, dvojito prekrížená, nezaslepená, aktívne kontrolovaná štúdia fázy 2 zameraná na preukázanie koncepcie liečby sepiapterínom u pacientov s FKU. Štúdia pozostávala zo 6 sekvenčných skupín po 4 pacientoch v každej skupine s celkovým počtom 24 pacientov. Každá sekvenčná skupina bola randomizovaná na 7-dňové liečby sepiapterínom 60 mg/kg/deň, sepiapterínom 20 mg/kg/deň a dihydrochloridom sapropterínu 20 mg/kg/deň v náhodnom poradí, pričom po každej liečbe nasledovalo 7 dní bez liečby (washout). Predbežná účinnosť sa hodnotila na základe zníženia koncentrácií Phe v krvi. Výsledky primárnej analýzy priemernej týždennej účinnosti preukázali, že liečba sepiapterínom viedla k zníženiu koncentrácií Phe v krvi v porovnaní s východiskovou hodnotou, ktoré bolo štatisticky významné pre všetky liečby ($n = 24$). Väčší podiel pacientov, ktorí dostávali liečbu sepiapterínom bez ohľadu na dávku, zaznamenal zníženie plazmatickej hladiny Phe najmenej o 10 %, 20 % a 30 % v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali sapropterín 20 mg/kg/deň. Viac pacientov, ktorí dostávali sepiapterín 60 mg/kg/deň, dosiahlo normalizované plazmatické koncentrácie Phe ($< 120 \mu\text{mol/l}$) a hladiny Phe v krvi v cieľovom rozsahu ($\leq 360 \mu\text{mol/l}$) v porovnaní so sapropterínom 20 mg/kg/deň. U účastníkov s cFKU viedla liečba sepiapterínom (60 mg/kg/deň) k významnému zníženiu koncentrácie Phe v krvi v porovnaní s východiskovou hodnotou.

Štúdia 3 (PTC923-MD-004-FKU) je prebiehajúca, multicentrická, nezaslepená klinická štúdia fázy 3 na vyhodnotenie bezpečnosti a tolerancie Phe v strave počas dlhodobej liečby sepiapterínom u pacientov s FKU. Sto šesťdesiatdeväť (169) pacientov dostávalo liečbu sepiapterínom 7,5 mg/kg/deň u účastníkov vo veku od 0 do < 6 mesiacov, 15 mg/kg/deň u účastníkov vo veku od 6 do < 12 mesiacov, 30 mg/kg/deň u účastníkov vo veku od 12 mesiacov do < 2 rokov alebo 60 mg/kg/deň u účastníkov vo veku ≥ 2 roky. Priebežné údaje naznačujú, že každodenné podávanie sepiapterínu je spojené s približne 2,3-násobným zvýšením priemernej dennej konzumácie Phe (27,6 mg/kg/deň vo východiskovom stave oproti 62,5 mg/kg/deň v 26. týždni), pričom sa udržiavajú hladiny Phe $< 360 \mu\text{mol/l}$. Väčšina účastníkov dosiahla najmenej 15 % (76,7 % účastníkov) alebo 30 % (67,4 % účastníkov) zníženie hladiny Phe v krvi (obrázok 1).

Obrázok 1: Priemerná (SD) konzumácia Phe v strave v priebehu času počas hodnotenia tolerancie Phe v strave (súbor na analýzu tolerancie Phe v strave)



Phe: fenylalanín, FKU: fenylketonúria, RDA: *recommended daily allowance*, odporúčané denné množstvo, SD: smerodajná odchýlka, t: týždeň

Poznámka: Východisková hodnota je definovaná ako priemerná denná konzumácia Phe v strave (mg/kg/deň) v 1. mesiaci. RDA je 0,8 g bielkovín/kg, čo zodpovedá približne 40 mg/kg/deň Phe. Východisková hodnota hladiny Phe v krvi je priemerná hodnota z obdobia pred hodnotením 1. – 2. týždňa. 1 g bielkovín zodpovedá približne 50 mg Phe.

Tieto údaje naznačujú, že liečba sepiapterínom môže umožniť uvoľnenie prísne reštriktívnej diéty, ktorú musia dodržiavať pacienti s FKU.

Účastníci s anamnézou alergií alebo nežiaducich reakcií na syntetický BH₄ boli z klinických štúdií vylúčení.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so sepiapterínom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri HPA (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa sepiapterín rýchlo absorbuje, maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu približne o 1 až 3 hodiny a rýchlo klesajú pod limit kvantifikácie (0,75 ng/ml) (zvyčajne do 12 hodín). Maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) sepiapterínu bola približne 2,80 ng/ml po podávaní dávky 60 mg/kg/deň počas 7 dní so stravou s vysokým obsahom tukov a kalórií. Po opakovanom podávaní nebola pozorovaná akumulácia sepiapterínu.

Plazmatický sepiapterín sa vo veľkej miere metabolizuje za tvorby farmakologicky aktívneho metabolitu BH₄. Zdanlivý konečný polčas BH₄ je približne 5 hodín. Hodnota C_{max} aj plocha pod krivkou koncentrácie v čase od času nula do 24 hodín po podaní dávky (AUC_{0-24h}) pre BH₄ sa zvyšovali s dávkou, pričom zvýšenie bolo menšie než úmerné dávke, keď bola dávka sepiapterínu

vyššia ako 20 mg/kg. Po opakovaných dávkach sepiapterínu do 60 mg/kg počas 7 dní nedochádza k akumulácii BH₄.

Účinok jedla

Keď sa sepiapterín podával s jedlom s nízkym obsahom tuku, nízkym obsahom kalórií v rozmedzí dávok 20 až 60 mg/kg, expozície BH₄ boli 1,69 až 1,72-násobne vyššie pre C_{max} a 1,62 až 1,73-násobne vyššie pre AUC_{0-24h} v porovnaní s podávaním v stave nalačno. Keď sa sepiapterín podával s jedlom s vysokým obsahom tuku a kalórií, expozície BH₄ boli 2,21 až 2,26-násobne vyššie pre C_{max} a 2,51 až 2,84-násobne vyššie pre AUC_{0-24 h} v porovnaní s podávaním nalačno.

Sepiapterín sa môže užívať s akýmkoľvek jedlom kedykoľvek počas dňa v rovnakom čase každý deň.

Distribúcia

Väzba sepiapterínu alebo BH₄ na plazmatické proteíny je nízka a väčšina sepiapterínu a BH₄ v plazme v neviazanej forme môže mať farmakologické účinky. Štúdie *in vitro* ukazujú, že sepiapterín sa viaže (priemer 15,4 %) na plazmatický proteín v prítomnosti 0,1 % ditiotreitolu v rozsahu koncentrácií 0,1 až 10 mikromolov/l. BH₄ bol zo 41,3 % (pri 2 mikromolov/l), 33,0 % (pri 5 mikromolov/l) a 24,1 % (pri 15 mikromolov/l) naviazaný na proteín v ľudskej plazme v prítomnosti 0,5 % β-merkaptoetanolu.

U zdravých účastníkov bola po opakovanom perorálnom podaní sepiapterínu pozorovaná zvýšená koncentrácia BH₄ v mozgovomiechovom moku.

Biotransformácia

Sepiapterín je metabolizovaný SR/karboxylreduktázou a DHFR v 2-krokovom jednosmernom procese za tvorby BH₄. Predpokladá sa, že metabolizmus BH₄ prebieha tou istou cestou ako v prípade endogénneho BH₄, je oxidovaný, pričom pôsobí ako koenzým pre hydroxylázy aromatických aminokyselín, ako je PAH, tyrozín hydroxyláza, tryptofán hydroxyláza a alkylglycerol monooxygenáza, a pre syntázu oxidu dusnatého, pričom niektoré metabolity, ako je 4α-hydroxy-tetrahydrobiopterín a chinónový dihydrobiopterín, by mohli byť recyklované na účely regenerácie BH₄ prostredníctvom pterín-4α-karbinolamín dehydratázy a dihydropteridín reduktázy.

U ľudí sa po jednorazovej perorálnej dávke ¹⁴C-sepiapterínu pozoroval rozsiahly metabolizmus sepiapterínu. Hlavná metabolická dráha zahŕňala oxidáciu/dehydrogenáciu, redukciu/oxidáciu, oxidačnú deamináciu, dehydratáciu, štiepenie vedľajšieho reťazca a metyláciu atď., a to samostatne alebo v kombinácii.

Eliminácia

Po perorálnom podaní zdravým ľudským účastníkom bol sepiapterín extenzívne metabolizovaný a metabolity boli primárne vylúčené stolicou. Plazmatický sepiapterín rýchlo klesal po C_{max} pod limit kvantifikácie, zvyčajne do 12 hodín po podaní dávky. Hladina BH₄ v plazme po C_{max} klesala monoexponenciálne. Terminálny polčas bol približne 5 hodín.

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky ¹⁴C-sepiapterínu dospelým zdravým účastníkom sa vylúčila priemerná hodnota podanej rádioaktivity 6,71 % močom a 26,18 % stolicou s kombinovaným celkovým vylúčeným množstvom 32,9 % po 240 hodinách. Väčšina tejto rádioaktivity bola vylúčená v priebehu prvých 48 hodín po podaní dávky (28,2 %). Celkový renálny klírens rádioaktivity odvodený od ¹⁴C-sepiapterínu bol 1,54 l/h (25,6 ml/min). Tvorba prchavých metabolitov zo sepiapterínu v gastrointestinálnom trakte bola potvrdená v štúdii *in vitro* s použitím ľudskej črevnej mikroflóry.

Osobitné populácie

Vek

Do klinických štúdií fázy 3 boli zaradení pacienti s FKU všetkých vekových skupín. S výnimkou alometrického účinku na klírens a distribučný objem sa v populačnej FK štúdií nezistil žiadny ďalší vplyv veku.

Etnický pôvod a rasa

U ázijských účastníkov boli pozorované vyššie expozície BH₄. V japonskej štúdií naprieč etnickými skupinami sa pozorovali o 10 % až 24 % vyššie hodnoty AUC_{0-last} a o 14 % až 29 % vyššie hodnoty C_{max} pre BH₄ v japonskej skupine v porovnaní s nejpanskými účastníkmi v rozmedzí dávok sepiapterínu 20 až 60 mg/kg.

Porucha funkcie obličiek

FK a bezpečnosť sepiapterínu sa neskúmali u pacientov s poruchou funkcie obličiek

Porucha funkcie pečene

FK a bezpečnosť sepiapterínu sa neskúmali u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Liekové interakcie

Štúdie in vitro

Štúdie *in vitro* naznačujú, že sepiapterín a BH₄ pravdepodobne neovplyvňujú metabolizmus sprostredkovaný CYP450.

In vitro sepiapterín neinhiboval CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4, ani neindukoval CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

Štúdie in vivo

U zdravých účastníkov súbežné podanie sepiapterínu (20 mg/kg) s jednorazovou dávkou inhibítora proteínu rezistencie karcinómu prsníka (BCRP) kurkumínu (2 g) mierne zvýšilo expozície BH₄. Celkové odhadované pomery geometrických priemerov (GMR) (90 % IS) pre C_{max} BH₄ a plochu pod krivkou koncentrácie v čase od času nula do času posledného kvantifikovateľného merania (AUC_{0-last}) pri súbežnom podaní sepiapterínu s kurkumínom v porovnaní so samotným sepiapterínom boli 1,24 (1,15 – 1,33) a 1,20 (1,13 – 1,28), v uvedenom poradí. Tento malý nárast sa nepovažuje za klinicky relevantný.

Súbežné podanie jednorazovej dávky sepiapterínu v maximálnej terapeutickej dávke 60 mg/kg so substrátom BCRP rosuvastatínom (10 mg) nemalo žiadny účinok na FK rosuvastatínu. Celkové odhadované hodnoty GMR (90 % IS) pre C_{max} a AUC_{0-last} rosuvastatínu pri súbežnom podávaní rosuvastatínu so sepiapterínom v porovnaní so samotným rosuvastatínom boli 1,13 (1,00 – 1,28) a 1,02 (0,93 – 1,13), v uvedenom poradí.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

U potkanov sa po opakovanom perorálnom podaní pozorovala degenerácia/regenerácia obličkových tubulov, intersticiálny zápal a fibróza súvisiace so sepiapterínom v dôsledku ukladania kryštálov v papilárnych zberných tubuloch. Tieto nálezy boli čiastočne reverzibilné po 4-týždňovom období zotavovania a pri úrovniach expozície BH₄ 2-krát vyšších ako klinické úrovne expozície BH₄ pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí (*maximum recommended human dose*, MRHD) sa nevyskytla žiadna obličková toxicita.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza (E460)
izomalt (E953)
manitol (E421)
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
xantánová guma (E415)
koloidný oxid kremičitý, bezvodý alebo koloidný oxid kremičitý (E551)
sukralóza (E955)
stearát horečnatý (E470)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Po rekonštitúcii

Každá dávka sa má podať ihneď po rekonštitúcii. Rekonštituovaný roztok sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do 24 hodín pri uchovávaní v chladničke, ak sa uchováva v chladničke (2 °C až 8 °C), alebo do 6 hodín, ak sa uchováva pri teplote do 25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Teplom utesnené laminované vrecko z hliníkovej fólie:
Polyetyléntereftalát, biely extrudovaný polyetylén (polyester/fóliový spoj), hliníková fólia (bariéra proti vlhkosti) a teplom utesnená ionomérová živica (adhezívum).

Každá škatuľa obsahuje 30 vreciek s jednotkovou dávkou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Pokyny na podanie enterálnou výživovou sondou

- 1) Pred podaním skontrolujte, či je enterálna výživová sonda (veľkosti 6 Fr alebo 8 Fr) bez prekážok.
- 2) Prepláchnite enterálnu výživovaciu sondu 10 ml vody.
- 3) Požadovanú dávku perorálneho prášku Sephience podajte do 30 minút od rozmiešania (pozri časť 4.2).

4) Prepláchnite enterálnu vyživovaciu sondu aspoň 5 ml (sonda veľkosti 6 Fr) 15 ml (sonda veľkosti 8 Fr) vody a podajte tekutinu získanú prepláchnutím.

Tento liek je kompatibilný so silikónovou a polyuretánovou enterálnou vyživovacou sondou.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Sephience 250 mg perorálny prášok vo vrecku
sepiapterín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko obsahuje 250 mg sepiapterínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje izomalt (E953). Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálny prášok
30 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Každú dávku podajte ihneď po rekonštitúcii. Zmes zlikvidujte, ak sa nepoužije do 24 hodín, ak sa uchováva v chladničke (2 °C až 8 °C), alebo do 6 hodín, ak sa uchováva pri teplote do 25 °C.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1939/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Sephience 250 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
HLINÍKOVÉ VRECKO**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Sephience 250 mg perorálny prášok vo vrecku
sepiapterín
Perorálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

250 mg

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka

1. NÁZOV LIEKU

Sephience 1 000 mg perorálny prášok vo vrecku
sepiapterín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko obsahuje 1 000 mg sepiapterínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje izomalt (E953). Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálny prášok
30 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Každú dávku podajte ihneď po rekonštitúcii. Zmes zlikvidujte, ak sa nepoužije do 24 hodín, ak sa uchováva v chladničke (2 °C až 8 °C), alebo do 6 hodín, ak sa uchováva pri teplote do 25 °C.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1939/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Sephience 1 000 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Hliníkové vrecko

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Sephience 1 000 mg perorálny prášok vo vrecku
sepiapterín
Perorálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 000 mg

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Sephience 250 mg perorálny prášok vo vrecku Sephience 1 000 mg perorálny prášok vo vrecku sepiapterín

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Sephience a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Sephience
3. Ako užívať Sephience
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Sephience
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Sephience a na čo sa používa

Liek Sephience obsahuje liečivo sepiapterín, čo je umelo vytvorená verzia prirodzene sa vyskytujúcej látky potrebnej na tvorbu kofaktora BH4. Tú potrebujú určité enzýmy (bielkoviny) v tele na rozklad aminokyseliny fenylalanín na tyrozín.

Liek Sephience sa používa na liečbu hyperfenylalaninémie (vysokých hladín fenylalanínu v krvi) u pacientov všetkých vekových skupín s fenylketonúriou (FKU). Naše telá rozkladajú bielkoviny v potravinách na aminokyseliny. FKU je dedičné ochorenie, pri ktorom ľudia nemôžu rozložiť aminokyselinu fenylalanín, čo spôsobuje jej hromadenie v krvi a mozgu, a to môže byť škodlivé.

Sepiapterín pomáha telu štiepiť fenylalanín, čo umožňuje znižovať škodlivý nadbytok fenylalanínu v krvi.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Sephience

Neužívajte Sephience

- ak ste alergický na sepiapterín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať liek Sephience, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Keď sa liečite liekom Sephience, váš lekár alebo zdravotná sestra vám budú pravidelne testovať krv na kontrolu hladín fenylalanínu.

Dlhodobé údaje o bezpečnosti u pacientov s FKU sú obmedzené (doteraz vyhodnotené vedľajšie účinky lieku Sephience nájdete v časti 4).

Iné lieky a Sephience

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. **Predovšetkým** musíte povedať svojmu lekárovi, ak užívate niektoré lieky nazývané „inhibítory dihydrofolátu“ alebo „inhibítory DHFR“, medzi ktoré patria antibiotiká, imunosupresíva alebo lieky používané na liečbu rakoviny (napr. trimetoprim, metotrexát, pemetrexed, pralatrexát a trimetrexát), lieky, ktoré spôsobujú rozšírenie ciev (napríklad glycerol-trinitrát (GTN), izosorbid-dinitrát (ISDN), nitroprusid sodný (SNP), molsidomín, minoxidil) alebo levodopa (používaná na liečbu Parkinsonovej choroby). Používanie týchto liekov si môže vyžadovať častejšie sledovanie vašej krvi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu sepiapterínu, ak ste tehotná alebo dojčíte.

Neočakáva sa, že by liek Sephience ovplyvňoval plodnosť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neočakáva sa, že by liek Sephience ovplyvňoval schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Sephience obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo vrecku, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Sephience obsahuje izomalt (E593)

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Sephience

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Sephience je dostupný vo forme prášku, ktorý sa rozpustí v tekutine, ako je voda alebo jablková šťava, alebo v inej mäkkej potrave, a zmes sa potom užíva ústami. Liek sa môže podávať aj cez enterálnu vyživovaciu sondu.

Koľko lieku Sephience sa má užívať

Dávku, ktorá závisí od vášho veku a hmotnosti v kilogramoch (kg), vypočíta lekár, ktorý vám (alebo vášmu dieťaťu) liek predpisuje. Na základe vypočítanej dávky vám lekár určí, koľko vreciek by ste mali denne užívať.

Odporúčaná dávka je:

Deti mladšie ako 2 roky

- menej ako 6 mesiacov veku: 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát denne,
- 6 až 12 mesiacov veku: 15 mg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát denne,
- 12 až 24 mesiacov veku: 30 mg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát denne.

Dospelí a deti staršie ako 2 roky

Odporúčaná dávka je 60 mg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát denne.

Ako sa liek Sephience podáva

Liek Sephience možno rozmiešať vo vode, v jablkovej šťave alebo mäkkých potravinách, ako sú jablková omáčka alebo džemy. Dávka je založená na veku a telesnej hmotnosti. Váš lekár vám povie:

- akú dávku vo vrecku máte použiť (250 mg alebo 1 000 mg),
- aké množstvo vody, jablkovej šťavy alebo mäkkých potravín máte pridať do lieku Sephience,
- aké množstvo budete musieť užiť na dosiahnutie predpísanej dávky,
- v prípade potreby sa liek Sephience môže podávať pomocou enterálnej vyživovacej sondy. Podrobnosti o tom, ako to urobiť, vám poskytne lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra.

Existujú 4 dávkovacie skupiny na základe veku a hmotnosti.

1. Pre dojčatá vo veku menej ako 12 mesiacov a s hmotnosťou 16 kg alebo nižšou (pozri tabuľku 1)

- Tento liek podajte presne tak, ako vám povedal váš lekár podľa predpísanej dávky.
- Pre pacientov v tejto dávkovacej skupine sa použije **jedno** vrecko.
- Pred otvorením vrečka s perorálnym práškom Sephience vrecko potraсте alebo ním poklepte o tvrdý povrch, aby ste sa uistili, že prášok je na dne.
- Otvorte vrecko s perorálnym práškom Sephience tak, že opatrne odtrhnete alebo odrežete hornú časť vrečka.
- Rozmiešajte **jedno** 250 mg vrecko s **9 ml** vody alebo jablkovej šťavy.
- Dobre premiešajte 30 sekúnd alebo dlhšie, kým zmes nebude bez hrudiek.
- Po rozmiešaní sa zmes musí podať ihneď. Ak sa nepodá ihneď, zmes sa môže uchovávať až 24 hodín v chladničke (2 °C až 8 °C) alebo najviac 6 hodín, ak sa uchováva pri teplote do 25 °C.
- Ak sa zmes nepodá ihneď, musí sa tesne pred podaním znovu miešať najmenej 30 sekúnd alebo kým už v zmesi nebudú žiadne hrudky.
- Požadovanú dávku (pozri tabuľku 1) podajte dieťaťu do úst pomocou striekačky alebo do enterálnej vyživovacej sondy.
- Striekačku vypláchnite ďalšou vodou alebo jablkovou šťavou (aspoň 15 ml) a túto tekutinu podajte dieťaťu, aby ste sa uistili, že ste užilo plnú dávku.

Tabuľka 1: Ako vypočítať dávku pre deti mladšie ako 12 mesiacov podľa telesnej hmotnosti

Hmotnosť (kg)	Dávka: 7,5 mg/kg/deň		Dávka: 15 mg/kg/deň	
	Vek: 0 až menej ako 6 mesiacov		Vek: 6 mesiacov až menej ako 12 mesiacov	
	Počet 250 g vreciek, ktoré sa majú použiť	Podávaný objem dávky (ml)	Počet 250 g vreciek, ktoré sa majú použiť	Podávaný objem dávky (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. Pre deti vo veku od 12 mesiacov do menej ako 2 roky s hmotnosťou 16 kg alebo nižšou (pozri tabuľku 2)

- Tento liek podajte presne tak, ako vám povedal váš lekár podľa predpísanej dávky.

- Pred otvorením vrečka (vreciek) s perorálnym práškom Sephience vrečko potrate alebo ním poklepte o tvrdý povrch, aby ste sa uistili, že prášok je na dne.
- Otvorte vrečko (vrecká) s perorálnym práškom Sephience tak, že opatrne odtrhnete alebo odrežete hornú časť vrečka.
- Každé 250 mg vrečko (pozri tabuľku 2) rozmiešajte s **9 ml** vody alebo jablkovej šťavy. Ak sa odporúča viac ako jedno vrečko, vrecká sa môžu zmiešať s príslušným množstvom vody alebo jablkovej šťavy (napr. dve 250 mg vrecká sa zmiešajú s 18 ml vody alebo jablkovej šťavy).
- Dobre premiešajte aspoň 30 sekúnd alebo dlhšie, kým zmes nebude bez hrudiek.
- Po rozmiešaní sa dávka musí podať ihneď. Ak sa nepodá ihneď, zmes sa môže uchovávať až 24 hodín v chladničke (2 °C až 8 °C) alebo najviac 6 hodín, ak sa uchováva pri teplote do 25 °C.
- Ak sa zmes neužije ihneď, musí sa tesne pred podaním znovu miešať najmenej 30 sekúnd alebo kým už v zmesi nebudú žiadne hrudky.
- Požadovanú dávku (pozri tabuľku 2) podajte dieťaťu do úst pomocou striekačky alebo do výživovacej sondy.
- Striekačku vypláchnite ďalšou vodou alebo jablkovou šťavou (aspoň 15 ml) a túto tekutinu podajte dieťaťu, aby ste sa uistili, že užilo plnú dávku.

Tabuľka 2: Ako vypočítať dávku pre deti vo veku 12 mesiacov až menej ako 2 roky podľa telesnej hmotnosti

Hmotnosť (kg)	Dávka: 30 mg/kg/deň	
	Vek: 12 mesiacov až menej ako 2 roky	
	Počet 250 mg vreciek	Podávaný objem (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. Pre deti staršie ako 2 roky s hmotnosťou 16 kg alebo nižšou (pozri tabuľku 3)

- Tento liek podajte presne tak, ako vám povedal váš lekár podľa predpísanej dávky.
- Pred otvorením vrečka (vreciek) s perorálnym práškom Sephience vrečko potrate alebo ním poklepte o tvrdý povrch, aby ste sa uistili, že prášok je na dne.
- Otvorte vrečko (vrecká) s perorálnym práškom Sephience tak, že opatrne odtrhnete alebo odrežete hornú časť vrečka.
- Každé 250 mg vrečko (pozri tabuľku 3) rozmiešajte s **9 ml** vody alebo jablkovej šťavy. Vrecká sa môžu spolu zmiešať s príslušným množstvom vody alebo jablkovej šťavy (napr. dve 250 mg vrecká sa zmiešajú s 18 ml vody alebo jablkovej šťavy).
- Miešajte aspoň 30 sekúnd alebo dlhšie, kým zmes nebude bez hrudiek.
- Po rozmiešaní sa dávka musí podať ihneď. Ak sa nepodá ihneď, zmes sa môže uchovávať až 24 hodín v chladničke (2 °C až 8 °C) alebo najviac 6 hodín, ak sa uchováva pri teplote do 25 °C.
- Ak sa zmes neužije ihneď, musí sa tesne pred podaním znovu miešať najmenej 30 sekúnd alebo kým už v zmesi nebudú žiadne hrudky.
- Požadovanú dávku (pozri tabuľku 3) podajte dieťaťu do úst pomocou striekačky alebo enterálnej výživovacej sondy.

- Striekačku vypláchnite ďalšou vodou alebo jablkovou šťavou (aspoň 15 ml) a túto tekutinu podajte dieťaťu, aby ste sa uistili, že užilo plnú dávku.

Tabuľka 3: Ako vypočítať dávku pre pacientov starších ako 2 roky s hmotnosťou 16 kg alebo nižšou

Hmotnosť (kg)	Dávka: 60 mg/kg/deň	
	Vek: 2 roky a viac	
	Počet 250 mg vreciek	Podávaný objem (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

* Namiesto štyroch 250 mg vreciek možno jedno plné 1 000 mg vrecko zmiešať s 36 ml vody alebo jablkovej šťavy. Táto zmes sa má podávať striekačkou podľa objemu uvedeného v tabuľke 3.

4. Pre pacientov vo veku 2 roky alebo starších a s hmotnosťou 16 kg alebo vyššou (pozri tabuľku 4)

- Tento liek podajte presne tak, ako vám povedal váš lekár podľa predpísanej dávky.
- Pred otvorením vrečka (vreciek) s perorálnym práškom Sephience vrečko potrate alebo ním poklepte o tvrdý povrch, aby ste sa uistili, že prášok je na dne.
- Otvorte vrečko (vrecká) s perorálnym práškom Sephience tak, že opatrne odtrhnete alebo odrežete hornú časť vrečka.
- Rozmiešajte každé vrečko (pozri tabuľku 4) s vodou alebo jablkovou šťavou (9 ml pre každé 250 mg vrečko, 20 ml pre každé 1 000 mg vrečko) alebo s 2 polievkovými lyžicami jablkovej omáčky alebo džemu. Ak sa odporúča viac ako jedno vrečko, vrecká sa môžu spolu zmiešať s príslušným množstvom vody alebo jablkovej šťavy (napr. jedno 250 mg vrečko sa zmieša s 9 ml vody alebo jablkovej šťavy a jedno 1 000 mg vrečko sa zmieša s 20 ml vody alebo jablkovej šťavy).
- Ak používate vodu alebo jablkovú šťavu, dobre premiešajte aspoň 30 sekúnd alebo dlhšie, kým zmes nebude bez hrudiek.
- Ak používate jablkovú omáčku alebo džem, dobre premiešajte aspoň 60 sekúnd alebo dlhšie, kým zmes nebude bez hrudiek.
- Po rozmiešaní sa dávka musí podať ihneď. Ak sa nepodá ihneď, zmes sa môže uchovávať až 24 hodín v chladničke (2 °C až 8 °C) alebo najviac najviac 6 hodín, ak sa uchováva pri teplote do 25 °C.
- Ak sa zmes neužije ihneď, musí sa tesne pred podaním znovu miešať najmenej 30 sekúnd alebo 60 sekúnd, ako je uvedené vyššie.
- Požadovanú dávku vypite alebo podajte (pozri tabuľku 4) do úst pomocou sklenenej alebo plastovej šálky alebo ju podajte enterálnou výživovou sondou.
- Nádobu vypláchnite ďalšou vodou alebo jablkovou šťavou (aspoň 15 ml) a túto tekutinu podajte dieťaťu/prehltnite, aby ste sa uistili, že sa užilao plnú dávku.

Tabuľka 4: Ako vypočítať objem potrebný na dávku pre pacientov vo veku 2 roky a starších s hmotnosťou 16 kg alebo vyššou

Počet 250 mg vreciek	Počet 1 000 mg vreciek	Objem vody alebo jablkovej šťavy, ktorá sa má pridať (ml)
0	1	20

Počet 250 mg vreciek	Počet 1 000 mg vreciek	Objem vody alebo jablkovej šťavy, ktorá sa má pridať (ml)
1	1	29
2	1	38
3	1	47
0	2	40
1	2	49
2	2	58
3	2	67
0	3	60
1	3	69
2	3	78
3	3	87
0	4	80
1	4	89
2	4	98
3	4	107
0	5	100
1	5	109
2	5	118
3	5	127
0	6	120

Ak zabudnete užiť Sephience

Ak zabudnete užiť dávku v správnom čase, užite ju ihneď, ako si na to spomeniete, a to v rovnaký deň alebo v nasledujúci deň ako zvyčajne.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Sephience

Neprestávajte užívať liek Sephience bez predchádzajúcej konzultácie s lekárom, pretože hladiny fenylalanínu v krvi sa môžu zvýšiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Infekcia horných dýchacích ciest (nos a hrdlo)
- Bolesť hlavy
- Hnačka
- Bolesť brucha

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Nezvyčajne sfarbená stolica
- Nízka hladina fenylalanínu (esenciálnej aminokyseliny) v krvi

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie

účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Sephience

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vrecku a škatuli. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Po rozmiešaní lieku ho ihneď užite. Ak sa zmes neužije ihneď, môže sa uchovávať až 24 hodín v chladničke (2 °C až 8 °C) alebo najviac 6 hodín pri teplote do 25 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Sephience obsahuje

- Liečivo je sepiapterín. Každé vrecko obsahuje 250 mg alebo 1 000 mg sepiapterínu.
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza (E460), izomalt (E953), manitol (E421), sodná soľ kroskarmelózy (E468), xantánová guma (E415), koloidný oxid kremičitý, bezvodý alebo koloidný oxid kremičitý (E551), sukralóza (E955) a stearát horečnatý (E470). Ďalšie informácie o izomalte (E953) a sodíku si pozrite v časti 2.

Ako vyzerá Sephience a obsah balenia

Perorálny prášok má žltú až oranžovú farbu. Prášok je naplnený vo vreckách určených na jednorazové použitie obsahujúcich 250 mg alebo 1 000 mg sepiapterínu.

Liek Sephience je dostupný v škatuľkách obsahujúcich 30 vreciek po 250 mg alebo 1 000 mg.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu/>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.