

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Sephience 250 mg peroralni prašek v vrečici
Sephience 1000 mg peroralni prašek v vrečici

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Sephience 250 mg peroralni prašek v vrečici

Ena vrečica vsebuje 250 mg sepiapterina.

Sephience 1000 mg peroralni prašek v vrečici

Ena vrečica vsebuje 1000 mg sepiapterina.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Zdravilo Sephience 250 mg peroralni prašek v vrečici
Ena vrečica vsebuje 400 mg izomalta.

Zdravilo Sephience 1000 mg peroralni prašek v vrečici
Ena vrečica vsebuje 1600 mg izomalta.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Peroralni prašek.

Rumen do oranžen prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Sephience je indicirano za zdravljenje hiperfenilalaninemije (HPA) pri odraslih in pediatričnih bolnikih s fenilketonurijo (PKU).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Sephience mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem PKU.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek (mg/kg/dan) zdravila Sephience, ki se daje peroralno enkrat na dan, temelji na starosti in telesni teži (glejte preglednico 1). Največji priporočeni odmerek je 60 mg/kg/dan. Priporočeni odmerek zdravila Sephience pri bolnikih, starih ≥ 2 leti, je 60 mg/kg/dan. Vendar pa se odmerek lahko prilagodi na nižji odmerek, če lečeči zdravnik meni, da je to potrebno ali primerno.

Preglednica 1: Priporočeni odmerek glede na bolnikovo starost in telesno težo

Starost	Priporočeni odmerek (mg/kg) zdravila Sephience na dan
Od 0 do < 6 mesecev	7,5 mg/kg/dan
Od 6 do < 12 mesecev	15 mg/kg/dan
12 mesecev do < 2 leti	30 mg/kg/dan
≥ 2 leti	60 mg/kg/dan

Spodnje preglednice od 2 do 5 zagotavljajo informacije o odmerjanju po starostni skupini za bolnike, ki tehtajo 16 kg ali manj pri različnih odmerkih (7,5; 15; 30 in 60 mg/kg/dan).

Preglednica 2: Priporočeni odmerek zdravila Sephience peroralni prašek v vrečki glede na telesno težo pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 6 mesecev

Odmerek	7,5 mg/kg/dan		
Starost	Od 0 do < 6 mesecev		
Teža (kg)	Skupni odmerek (mg)	Število vrečic (250 mg)	Volumen danega odmerka (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

Preglednica 3: Priporočeni odmerek zdravila Sephience peroralni prašek v vrečki glede na telesno težo pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 mesecev do manj kot 12 mesecev

Odmerek	15 mg/kg/dan		
Starost	6 mesecev do < 12 mesecev		
Teža (kg)	Skupni odmerek (mg)	Število vrečic (250 mg)	Volumen danega odmerka (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

Odmerek	15 mg/kg/dan		
Starost	6 mesecev do < 12 mesecev		
Teža (kg)	Skupni odmerek (mg)	Število vrečic (250 mg)	Volumen danega odmerka (ml) (25 mg/ml)
14	210	1	8,4
15	225	1	9
16	240	1	9,6

Preglednica 4: Priporočeni odmerek zdravila Sephience peroralni prašek v vrečici glede na telesno težo pri pediatričnih bolnikih, starih od 12 mesecev do manj kot 2 leti

Odmerek	30 mg/kg/dan		
Starost	12 mesecev do < 2 leti		
Teža (kg)	Skupni odmerek (mg)	Število vrečic (250 mg)	Volumen danega odmerka (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

Preglednica 5: Priporočeni odmerek zdravila Sephience peroralni prašek v vrečici glede na telesno težo pri pediatričnih bolnikih, starih 2 leti in več

Odmerek	60 mg/kg/dan		
Starost	≥ 2 leti		
Teža (kg)	Skupni odmerek (mg)	Število vrečic (250 mg)	Volumen danega odmerka (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

* Namesto štirih 250-miligramskih vrečic je možno eno polno 1000-miligramsko vrečico zmešati s 36 ml vode ali jabolčnega soka. To mešanico je treba dati z brizgo v skladu z volumnom danega odmerka, opredeljenega v preglednici 5.

Priporočeni odmerki zdravila Sephience peroralni prašek v vrečici glede na telesno težo za bolnike, stare 2 leti in več, ki tehtajo 16 kg ali več

Priporočeni odmerek je 60 mg/kg/dan.

Za vzdrževalne odmerke, ki so večji ali enaki kot 1000 mg, je treba izračunani dnevni odmerek po potrebi zaokrožiti na najbližji večkratnik odmerka 250 mg ali 1000 mg. Na primer, izračunani odmerek od 1.251 do 1374 mg je treba zaokrožiti na 1250 mg, kar ustreza 1 × 250-miligramski vrečici in 1 × 1000-miligramski vrečici. Izračunani odmerek od 1375 do 1499 mg je treba zaokrožiti na 1500 mg, kar ustreza 2 x 250-miligramskim vrečicam in 1 x 1000-miligramski vrečici.

Izpuščeni odmerki

Izpuščeni odmerek je treba vzeti čim prej. Običajni urnik jemanja odmerkov je treba nadaljevati naslednji dan.

Prekinitev zdravljenja

V ključni klinični študiji 3. faze je bil za določitev odziva uporabljen prag 15 % ali več za znižanje ravni fenilalanina (Phe) v krvi.

Pri bolnikih, pri katerih po tem, ko so 14 dni prejeli sepiapterin, ne pride do znižanja ravni fenilalanina (Phe) v krvi za 15 % ali več, ni na voljo nadzornih podatkov o učinkovitosti in varnosti. Določitev odzivnosti za bolnika s PKU in ukinitve uporabe zdravila je po presoji lečečega zdravnika.

Posebne populacije

Starostniki

Varnost in učinkovitost zdravila Sephience pri bolnikih, starih 65 let in več, nista bili dokazani. Pri predpisovanju zdravila pri bolnikih, starih 65 let in več, je potrebna previdnost.

Okvara ledvic

Varnost in učinkovitost zdravila Sephience pri bolnikih z okvaro ledvic še nista bili dokazani.

Podatkov ni na voljo (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Varnost in učinkovitost zdravila Sephience pri bolnikih z okvaro jeter še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

V kliničnih študijah 3. faze za zdravilo Sephience je pri nekaterih pediatričnih bolnikih prišlo do hipofenilalaninemije, vključno z nekaterimi bolniki z večkratnimi nizkimi ravni Phe v krvi (glejte poglavje 4.8).

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Sephience je treba dajati enkrat na dan, z obrokom, z uporabo odmerjanja v mg/kg.

Zdravilo Sephience peroralni prašek je na voljo v posameznih vrečicah po 250 mg ali 1000 mg in ga je treba zmešati z vodo, jabolčnim sokom ali majhno količino mehke hrane, kot sta jabolčna čežana in marmelada.

Zdravilo Sephience je namenjeno dolgoročni uporabi.

Za bolnike, ki tehtajo manj kot 16 kg

Zdravilo Sephience je treba zmešati v vodo ali jabolčni sok (9 ml na 250-miligramsko vrečico, 36 ml na 1000-miligramsko vrečico), del te mešanice, ki ustreza zahtevanemu odmerku, pa je treba dajati

peroralno z brizgo za peroralno odmerjanje. Preden zdravilo počrpate v dozirno brizgo, ga je treba dobro mešati 30 sekund ali več oz. tako dolgo, da postane enakomerno in brez grudic. Po tem, ko ga počrpate v brizgo, je treba odmerek dati takoj. Če bolnik zdravila ne vzame takoj, se lahko tekoča zmes daje v 6 ali 24 urah, če je shranjena pri sobni temperaturi (do 25 °C) ali v hladilniku (od 2 °C do 8 °C). Pred dajanjem je treba pripravek ponovno mešati vsaj 30 sekund. Da zagotovite popolno dovajanje odmerka, brizgo sperite z dodatno vodo ali sokom (vsaj 15 ml) in takoj pogoltnite vsebino.

Za bolnike, ki tehtajo 16 kg ali več

Zdravilo Sephience je treba zmešati v vodo ali jabolčni sok (9 ml na 250-miligramsko vrečico, 20 ml na 1000-miligramsko vrečico) ali v mehko hrano (skupaj 2 jedilni žlici). Zdravilo je treba dobro mešati vsaj 30 sekund z vodo ali jabolčnim sokom in vsaj 60 sekund z mehko hrano, da postane enakomerno in brez grudic. Po tem, ko ga počrpate v brizgo, je treba odmerek dati takoj. Če bolnik zdravila ne vzame takoj, se lahko tekoča zmes in zmes z mehko hrano dajeta v 6 ali 24 urah, če je zmes shranjena pri sobni temperaturi (do 25 °C) ali v hladilniku (od 2 °C do 8 °C). Pred dajanjem je treba tekočo zmes in zmes z mehko hrano ponovno mešati vsaj 30 sekund oz. 60 sekund. Da zagotovite popolno dovajanje odmerka, vsebnik sperite z dodatno vodo ali sokom (vsaj 15 ml) in vsebino takoj pogoltnite.

Dajanje preko enteralne cevke za hranjenje

Zdravilo Sephience peroralni prašek se lahko po mešanju z vodo daje preko enteralne cevke za hranjenje velikosti 6 Fr ali 8 Fr. Pred dajanjem zdravila upoštevajte proizvajalčeva navodila za cevko za hranjenje. Za navodila glede priprave zdravila Sephience pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Prehranski vnos

Za bolnike, ki se zdravijo z zdravilom Sephience, se morajo redno izvajati klinične ocene, da se uskladijo s svojim zdravstvenim delavcem pri ustreznem vnosu prehranskega fenilalanina (Phe) (kot sta spremljanje ravni Phe in tirozina v krvi ter vnos hranil).

Sočasna uporaba z zaviralci dihidrofolat reduktaze (DHFR)

Sočasno dajanje sepiapterina z zaviralci DHFR (npr. trimetoprim, metotreksat, pemetreksed, pralatreksat in trimetreksat) lahko zahteva pogostejše spremljanje ravni Phe v krvi (glejte poglavje 4.5).

Podatki o dolgoročni varnosti

Podatki o dolgoročni varnosti pri bolnikih s PKU so omejeni (za neželene učinke, ki so bili doslej ocenjeni za sepiapterin, glejte poglavje 4.8).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vrečico, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Vsebnost izomalta

Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralci sepiapterin reduktaze (SR)

Peroralno uporabljeni sepiapterin se hitro absorbira ter se s pomočjo SR in karbonil reduktaze hitro in obsežno pretvori v 7,8-dihidrobiopterin (BH2), ki ga DHFR enosmerno pretvori v BH4. Pričakuje se, da bo sočasna uporaba zaviralca SR zaradi kompenzacijskega učinka karbonilreduktaze minimalno vplivala na biotransformacijo sepiapterina. Pri bolnikih s pomanjkanjem SR so poročali o normalni ravni Phe v krvi. Kljub temu se priporočata previdnost in pogostejše spremljanje Phe v krvi pri sočasni uporabi zdravila Sephience z zaviralci SR, kot sta sulfasalazin ali sulfametoksazol.

Zaviralci DHFR

DHFR posreduje pri pretvorbi BH2 v BH4, zaviranje DHFR bi lahko povzročilo nižjo koncentracijo BH4. Vendar pa naj bi bil vpliv na koncentracijo sepiapterina zaradi obstoja več poti za njegovo izločanje minimalen. Previdnost in pogostejše spremljanje Phe v krvi sta potrebna pri bolnikih, kadar sepiapterin jemljejo hkrati z zaviralci DHFR, kot so trimetoprim, metotreksat, pemetreksed, pralatreksat in trimetreksat (glejte poglavje 4.4).

Vazodilatatorji

Pri sočasni uporabi zdravila Sephience z zdravili, ki povzročajo vazodilatacijo z vplivom na presnovo ali delovanje dušikovega oksida (NO), vključno s klasičnimi donorji NO (npr. gliceril trinitrat [GTN], izosorbid dinitrat [ISDN], natrijev nitroprusid [SNP] in molsidomin), zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE-5) (npr. sildenafil, vardenafil ali tadalafil) in minoksidil, je priporočljiva previdnost. V študijah na živalih BH4, ki so ga peroralno dajali v kombinaciji z zaviralcem PDE-5, ni vplival na krvni tlak.

Levodopa

Pri predpisovanju zdravila Sephience bolnikom, ki se zdravijo z levodopo, je potrebna previdnost zaradi spremljanja nevroloških motenj, kot so poslabšanje konvulzij, povečana vznemirljivost in razdražljivost, napadi in poslabšanje epileptičnih napadov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi sepiapterina pri nosečnicah je malo.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Pri nosečnicah ni ustreznih in dobro nadzorovanih študij s sepiapterinom.

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Sephience bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se sepiapterin/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Sephience, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Za sepiapterin niso bile izvedene nobene klinične študije o vplivu na plodnost pri ljudeh. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Sephience nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Kot je prikazano v spodnji preglednici, so bili najpogostejši neželeni učinki: okužba zgornjih dihal (19,8 %), glavobol (15,3 %), driska (14,9 %), sledijo bolečine v trebuhu (12,2 %), spremenjena barva blata (4,5 %) in hipofenilalaninemija (2,7 %).

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

Izbira neželenih učinkov na sepiapterin je temeljila na dokazih iz kliničnih preskušanj. Pogostnost neželenih učinkov, kot je prikazano spodaj na tabelarnem seznamu, je bila izračunana na podlagi združenih podatkov iz dveh ključnih kliničnih študij pri bolnikih s PKU (študija PTC923-MD-003-PKU in študija PTC923-MD-004-PKU). Ti podatki so vključevali 222 bolnikov, ki so bili izpostavljeni sepiapterinu do 60 mg/kg/dan, od tega: 15 (6,8 %) je bilo starih < 2 leti, 25 (11,3 %) je bilo starih od 2 do < 6 let, 46 (20,7 %) je bilo starih od 6 do < 12 let, 55 (24,8 %) je bilo starih od 12 do < 18 let, 81 (36,5 %) pa je bilo starih ≥ 18 let, mediana trajanja zdravljenja (v tednih) pa je bila 34,286.

Neželeni učinki so navedeni spodaj (preglednica 6) glede na organske sisteme MedDRA (SOC). Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki predstavljeni po padajoči pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene na naslednji način: »zelo pogosti« (≥1/10); »pogosti« (≥1/100 do <1/10); »občasni« (≥1/1000 do <1/100); »redki« (≥1/10 000 do <1/1000); »zelo redki« (<1/10 000) in »neznana pogostnost« (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 6: Neželeni učinki

MedDRA – organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Zelo pogosti	Okužba zgornjih dihal
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	Glavobol
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	Driska Bolečine v trebuhu*
	Pogosti	Spremenjena barva blata
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	Hipofenilalaninemija

* Združuje 3 prednostne izraze po MedDRA: bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, trebušno nelagodje.

Pediatrska populacija

Na splošno so pediatrični bolniki v kliničnih študijah PKU sepiapterin dobro prenašali. Pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri vseh starostnih skupinah pediatričnih bolnikov so bile skladne s tistimi pri odraslih. Podatki o dolgoročni varnosti so omejeni.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje zdravila Sephience ni na voljo nobenega posebnega protistrupa. Zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila Sephience mora vključevati podporno zdravstveno oskrbo, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi izdelki za prebavni trakt in presnovo, različni izdelki za prebavni trakt in presnovo, oznaka ATC: A16AX28

Mehanizem delovanja

Sepiapterin je naravni predhodnik encimskega kofaktorja BH₄, ki je ključen kofaktor za fenilalanin hidroksilazo (PAH). Sepiapterin deluje kot dvojni farmakološki spremljevalec (sepiapterin in BH₄ vsak s svojo vezavno afiniteto do različic PAH), vključno z različicami PAH, ki jih običajno najdemo v PKU in je znano, da niso občutljive na BH₄, za izboljšanje delovanja okvarjenega encima PAH, z doseganjem visoke znotrajcelične koncentracije BH₄. S povečanjem konformacijske stabilnosti napačno zvitega encima PAH in povečanjem znotrajceličnih koncentracij BH₄ lahko sepiapterin učinkovito zmanjša raven Phe v krvi.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost sepiapterina so ocenili v treh kliničnih študijah pri bolnikih s PKU.

Študija 1 (PTC923-MD-003-PKU) je bila 2-delna, globalna, dvojno slepa, randomizirana, s placebom nadzorovana klinična študija 157 bolnikov vseh starosti s PKU.

1. del študije je bil test glede odzivnosti na sepiapterin, in sicer 14 dni odprtega zdravljenja s sepiapterinom, čemur je sledilo najmanj 14 dni izpiranja sepiapterina. Poleg tega je bilo pri 73,1 % (114/156) udeležencev študije prisotno ≥ 15 -odstotno zmanjšanje ravni Phe v krvi kot odziv na sepiapterin. Odmerek sepiapterina pri bolnikih, starih ≥ 2 leti, je bil 60 mg/kg/dan.

Preiskovanci so dobili navodila, da nadaljujejo svojo običajno prehrano brez sprememb. Bolniki, stari ≥ 2 leti, ki so doživeli ≥ 15 -odstotno zmanjšanje ravni Phe v krvi, so bili razvrščeni kot odzivni in vključeni v 2. del (n = 110). Po obdobju izpiranja iz 1. dela so bili bolniki v 6 tednih enakovredno randomizirani na 20 mg/kg sepiapterina na dan v 1. in 2. tednu, 40 mg/kg na dan v 3. in 4. tednu, 60 mg/kg na dan v 5. in 6. tednu (n = 56) ali placebo (n = 54). Primarna učinkovitost je bila ocenjena s povprečno spremembo ravni Phe v krvi od izhodišča do 5. in 6. tedna v skupini, zdravljeni s sepiapterinom, v primerjavi s povprečno spremembo v skupini s placebom pri bolnikih, ki so v 1. delu pokazali ≥ 30 -odstotno zmanjšanje ravni Phe v krvi. V 2. delu je bila demografija dobro uravnotežena med dvema skupinama zdravljenja (preglednica 7). Mediana starosti v času prostovoljnega soglasja s privolitvijo je bila 14 let (razpon: 2–54), udeleženci pa so bili v smislu rase pretežno beli (91,8 %). Več kot polovica (65,5 %) od 110 udeležencev je imela diagnozo PKU ob rojstvu, večina (82,7 %) pa je imela »biokemično opredeljeno« neklasično PKU.

Preglednica 7: Demografske značilnosti in izhodiščne značilnosti

	Udeleženci v 1. delu (n = 47)	Randomizirani in zdravljeni udeleženci v 2. delu			Skupno št. obravnavanih udeležencev (n = 157)
		Sepiapterin (n = 56)	Placebo (n = 54)	Skupaj (n = 110)	
Starost (leta)					
n	47	56	54	110	157

	Udeleženci v 1. delu (n = 47)	Randomizirani in zdravljeni udeleženci v 2. delu			Skupno št. obravnavanih udeležencev (n = 157)
		Sepiapterin (n = 56)	Placebo (n = 54)	Skupaj (n = 110)	
Povprečje (SO)	18,4 (15,07)	16,5 (11,12)	18,4 (10,65)	17,4 (10,88)	17,7 (12,24)
Mediana (min., maks.)	15,0 (1,61)	13,0 (2,47)	15,0 (4,54)	14,0 (2,54)	14,0 (1,61)
Starostna kategorija, n (%)					
≥ 1 do < 2 leti	3 (6,4)	0	0	0	3 (1,9)
≥ 2 do < 6 let	5 (10,6)	7 (12,5)	3 (5,6)	10 (9,1)	15 (9,6)
≥ 6 do < 12 let	11 (23,4)	17 (30,4)	12 (22,2)	29 (26,4)	40 (25,5)
≥ 12 do < 18 let	10 (21,3)	14 (25,0)	19 (35,2)	33 (30,0)	43 (27,4)
≥ 18 let	18 (38,3)	18 (32,1)	20 (37,0)	38 (34,5)	56 (35,7)

SO = standardni odklon

Razlika med obema skupinama zdravljenja je bila statistično pomembna ($p < 0,0001$) (preglednica 8).

Preglednica 8: Povprečna sprememba ravni Phe v krvi od izhodišča do 5. tedna in 6. tedna v 2. delu (primarna analiza določena z zmanjšanjem ravni Phe od izhodišča ≥ 30 % v 1. delu)

	Sepiapterin (n = 49)	Placebo (n = 49)	Razlika med sepiapterinom in placebom	p-vrednost
Izhodišče*				
Povprečje (SO)	646,11 (253,007)	654,04 (261,542)		
5. in 6. teden**				
Povprečje (SO)	236,04 (174,942)	637,85 (259,886)		
Povprečna sprememba od izhodišča (μmol/l)	-410,07 (204,442)	-16,19 (198,642)		
Povprečna sprememba odstotka od izhodišča (%)	-62,8 %	1,4 %		
Povprečna ocena MNK za povprečno spremembo od izhodišča				
Povprečje MNK (SN)	-415,75 (24,066)	-19,88 (24,223)	-395,87 (33,848)	< 0,0001
95-odstotni IZ	(-463,52; -367,97)	(-67,97; 28,21)	(-463,07; -328,66)	

IZ, interval zaupanja; MNK, metoda najmanjših kvadratov; MMVM, mešani model z večkratnimi meritvami; Phe, fenilalanin; SO, standardni odklon; SN, standardna napaka

* Izhodišče je povprečje ravni Phe v krvi za dan -1 in dan 1 v 2. delu

** Koncentracije Phe v krvi so temeljile na povprečnih vrednostih v 5. in 6. tednu.

Povprečja MNK, standardne napake, intervali zaupanja in p-vrednosti so bili iz MMVM, pri čemer je bila sprememba vrednosti Phe v krvi od izhodišča do ocen po izhodišču uporabljena kot spremenljivka odziva, skupaj s fiksnimi učinki na zdravljenje, izhodiščno vrednostjo ravni Phe v krvi, podskupino z izhodiščno vrednostjo Phe, obiskom in medsebojnim delovanjem med obiskom in zdravljenjem.

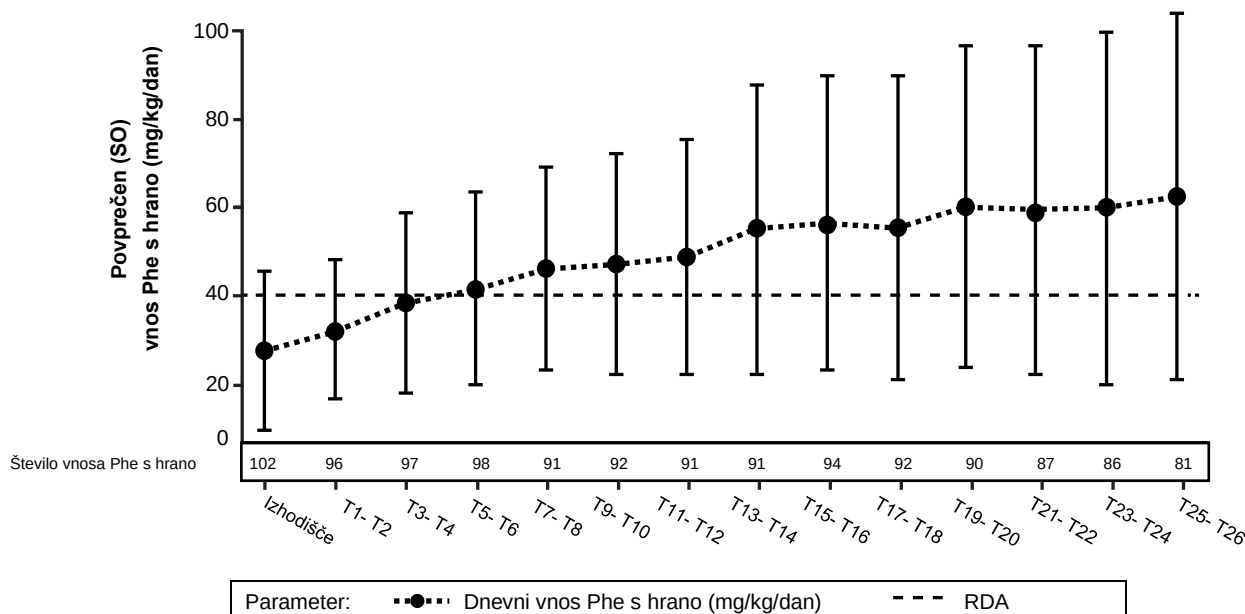
Podobne odzive so opazili pri populaciji bolnikov s klasično PKU (cPKU), pri čemer so pri preiskovancih, ki so prejeli sepiapterin ($n = 6$), v 6. tednu opazili zmanjšanje za 69 %, pri uporabi placeba ($n = 9$) pa povečanje za 3 %.

Študija 2 (PKU-002) je bila randomizirana, dvojno navzkrižna, odprta, aktivno nadzorovana klinična študija sepiapterina 2. faze z dokazovanjem koncepta pri bolnikih s PKU.

Študija je bila sestavljena iz 6 zaporednih skupin po 4 bolnike na skupino za skupno 24 bolnikov. Vsaka zaporedna skupina je bila randomizirana za 7-dnevno zdravljenje s sepiapterinom 60 mg/kg/dan, sepiapterinom 20 mg/kg/dan in sapropterin dihidrokloridom 20 mg/kg/dan v naključnem vrstnem redu, ki mu sledi 7-dnevno izpiranje po vsakem zdravljenju. Predhodna učinkovitost je bila ocenjena z zmanjšanjem koncentracij Phe v krvi. Rezultati primarne tedenske povprečne analize učinkovitosti so pokazali, da je zdravljenje s sepiapterinom povzročilo zmanjšanje koncentracij Phe v krvi glede na izhodiščno vrednost, ki je bila statistično pomembna za vsa zdravljenja ($n = 24$). Pri večjem deležu bolnikov, ki so prejeli sepiapterin, ne glede na odmere, je prišlo do zmanjšanja vrednosti Phe v plazmi za vsaj 10 %, 20 % oz. 30 % v primerjavi z bolniki, ki so prejeli sapropterin 20 mg/kg/dan. Več bolnikov, ki so prejeli sepiapterin 60 mg/kg/dan, je doseglo normalizirane plazemske koncentracije Phe ($< 120 \mu\text{mol/l}$) in Phe v krvi v ciljnem območju ($\leq 360 \mu\text{mol/l}$) v primerjavi s sapropterinom 20 mg/kg/dan. Pri preiskovancih s cPKU je zdravljenje s sepiapterinom (60 mg/kg/dan) povzročilo znatno zmanjšanje koncentracije Phe v krvi glede na izhodiščno vrednost.

Študija 3 (PTC923-MD-004-PKU) je še trajajoča multicentrična, odprta klinična študija 3. faze za oceno varnosti in prehranske tolerance Phe pri dolgotrajnem zdravljenju s sepiapterinom pri bolnikih s PKU. Stodevettinšestdeset (169) bolnikov je prejelo zdravljenje s sepiapterinom, pri čemer so udeleženci, stari od 0 do < 6 mesecev prejeli 7,5 mg/kg/dan, udeleženci, stari od 6 do < 12 mesecev 15 mg/kg/dan, udeleženci, stari od 12 mesecev do < 2 leti 30 mg/kg/dan, udeleženci, stari ≥ 2 leti, pa 60 mg/kg/dan. Vmesni podatki kažejo, da je dnevna uporaba sepiapterina povezana s približno 2,3-kratnim povečanjem povprečnega dnevnega vnosa Phe (27,6 mg/kg/dan ob izhodišču v primerjavi z 62,5 mg/kg/dan v 26. tednu), pri čemer se ohranja raven Phe $< 360 \mu\text{mol/l}$. Večina preiskovancev je dosegla vsaj 15-odstotno (76,7 % udeležencev) ali 30-odstotno (67,4 % udeležencev) zmanjšanje vrednosti Phe v krvi (slika 1).

Slika 1: Povprečen (SO) vnos Phe s prehrano skozi čas med ocenjevanjem prehranske tolerance Phe (komplet za analizo prehranske tolerance Phe)



Phe, fenilalanin; PKU, fenilketonurija; PDV, priporočeni dnevni vnos; SO, standardni odklon; T, teden
Opomba: Izhodišče je opredeljeno kot povprečje dnevnega prehranskega vnosa Phe (mg/kg/dan) v 1. mesecu. PDV je 0,8 g beljakovin/kg, kar ustreza približno 40 mg/kg/dan Phe. Izhodiščna raven Phe v krvi je povprečje predhodno ocenjenega obdobja tedna 1–2. 1 g proteina ustreza približno 50 mg Phe.

Ti podatki kažejo, da lahko zdravljenje s sepiapterinom omogoči omilitev zelo restriktivne prehrane, ki jo morajo upoštevati bolniki s PKU.

Osebe z anamnezo alergij ali neželenih učinkov na sintetični BH₄ so bile izključene iz kliničnih študij.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Sephience za eno ali več podskupin pediatrične populacije za hiperfenilalaninemijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se sepiapterin hitro absorbira, najvišje koncentracije v plazmi pa se pojavijo v približno 1 do 3 urah in se hitro znižajo pod mejo kvantifikacije (0,75 ng/ml) (običajno v 12 urah). Največja koncentracija sepiapterina v plazmi ($C_{\max}$) je bila približno 2,80 ng/ml po odmerku 60 mg/kg/dan v obdobju 7 dni pri prehrani z visoko vsebnostjo maščob in visokim številom kalorij. Po večkratnem odmerjanju niso opazili kopičenja sepiapterina.

Plazemski sepiapterin se obsežno presnavlja in ob tem tvori farmakološko aktiven metabolit BH₄. Navidezni končni razpolovni čas za BH₄ je približno 5 ur. Tako BH₄ $C_{\max}$ kot območje pod krivuljo koncentracije-časa od časa nič do 24 ur po odmerku (AUC_{0-24h}) sta se povečala z odmerkom, medtem ko je bilo povečanje manj kot sorazmerno z odmerkom, ko je bil odmerek sepiapterina nad 20 mg/kg. Po ponavljajočih se odmerkih sepiapterina do 60 mg/kg v obdobju 7 dni ni kopičenja BH₄.

Učinek hrane

Pri dajanju sepiapterina z nizkokaloričnim obrokom z nizko vsebnostjo maščob v razponu odmerkov od 20 do 60 mg/kg so bile izpostavljenosti BH₄ 1,69- do 1,72-krat višje za $C_{\max}$ in 1,62- do 1,73-krat višje za AUC_{0-24h} v primerjavi z dajanjem v pogojih na tešče. Pri dajanju sepiapterina z obrokom z visoko vsebnostjo maščob, visokokaloričnim obrokom, je bila izpostavljenost BH₄ 2,21- do 2,26-krat večja za $C_{\max}$ in 2,51- do 2,84-krat večja za AUC_{0-24h} v primerjavi z dajanjem v pogojih na tešče.

Sepiapterin se lahko jemlje s katerim koli obrokom ob katerem koli času dneva ob istem času vsak dan.

Porazdelitev

Vezava sepiapterina ali BH₄ na beljakovine v plazmi je nizka, večina sepiapterina in BH₄ v plazmi pa lahko ima farmakološke učinke. Študije *in vitro* kažejo, da je sepiapterin vezan (povprečje 15,4 %) na beljakovine v plazmi v prisotnosti 0,1-odstotnega ditiotreitola v koncentracijskem območju od 0,1 do 10 μ M. Vezava BH₄ na beljakovine v človeški plazmi je bila 41,3 % (pri 2 μ M), 33,0 % (pri 5 μ M) in 24,1 % (pri 15 μ M) v prisotnosti 0,5-odstotnega β -merkaptotetanolata.

Pri zdravih osebah so po večkratni peroralni uporabi sepiapterina opazili povišano koncentracijo BH₄ v cerebrospinalni tekočini.

Biotransformacija

Sepiapterin se presnavlja s SR/karbonilno reduktazo in DHFR v dvostopenjskem enosmernem postopku za tvorjenje BH₄. Domneva se, da presnova BH₄ sledi isti poti kot endogeni BH₄, ki se oksidira med delovanjem kot koencim za aromatske aminokislinske hidroksilaze, kot so PAH, tirozin hidroksilaza, triptofan hidroksilaza in alkilglicerolna monooksigenaza ter dušikova oksidna sintaza in nekatere metabolite, kot so 4 α -hidroksi-tetrahidrobiopterin in kinonoidni dihidropterin, ki se lahko reciklirajo za regeneracijo BH₄, ki ga posreduje pterin-4 α -karbinolamina dehidrataza in dihidropteridin reduktaza.

Obsežno presnovo sepiapterina so opazili pri ljudeh po enkratnem peroralnem odmerku ¹⁴C-sepiapterina. Glavna presnovna pot je vključevala oksidacijo/dehidrogenacijo, redukcijo/oksidacijo, oksidativno deaminacijo, dehidracijo, cepitev stranske verige in metilacijo itn., samostojno ali v kombinaciji.

Izločanje

Po peroralni uporabi pri zdravih ljudeh se je sepiapterin obsežno presnavljal, pri čemer so se metaboliti izločali predvsem v blatu. Plazemski sepiapterin se je po doseženi $C_{\max}$ hitro zmanjšal pod mejo kvantifikacije, običajno do 12 ur po odmerku. Plazma BH_4 se je po doseženi $C_{\max}$ monoeksponentno zmanjšala. Končni razpolovni čas je bil približno 5 ur.

Po enkratnem peroralnem odmerku ^{14}C -sepiapterina pri odraslih zdravih preiskovancih je bila v urinu 6,71-odstotna odmerjena radioaktivnost, v blatu pa 26,18-odstotna, skupno izločanje pa je bilo 32,9-odstotno v 240 urah. Večina teh radioaktivnosti je bila odmerjena v prvih 48 urah po odmerku (28,2 %). Skupni ledvični očistek radioaktivnosti, izhajajoče iz ^{14}C -sepiapterina, je bil 1,54 l/h (25,6 ml/min). Oblikovanje hlapnih metabolitov iz sepiapterina v prebavnem traktu je bilo potrjeno v študiji *in vitro* z uporabo človeške črevesne mikrobiote.

Posebne populacije

Starost

V klinične študije 3. faze so bili vključeni bolniki s PKU iz vseh starostnih skupin. Razen alometričnega učinka na očistek in volumen porazdelitve v populacijski farmakokinetični študiji ni bil ugotovljen noben dodaten vpliv starosti.

Etnična pripadnost in rasa

Pri azijskih preiskovancih so opazili povečanje izpostavljenosti BH_4 . V japonski etno primerjalni študiji (ethno-bridging) so opazili za 10 % do 24 % večjo AUC_{0-last} in za 14 % do 29 % večjo $C_{\max}$ BH_4 v primerjavi z ne-japonskimi preiskovanci v razponu odmerkov sepiapterina od 20 do 60 mg/kg.

Okvara ledvic

FK in varnosti sepiapterina pri bolnikih z okvaro ledvic niso proučevali.

Okvara jeter

FK in varnosti sepiapterina pri bolnikih z okvaro jeter niso proučevali.

Medsebojno delovanje zdravil

Študije in vitro

Študije *in vitro* kažejo, da sepiapterin in BH_4 verjetno ne vplivata na presnovo, preko encima CYP450. V *in vitro* pogojih sepiapterin ni zaviral CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A4 ali induciral CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4.

Študije in vivo

Pri zdravih preiskovancih se je zaradi sočasne uporabe sepiapterina (20 mg/kg) z enkratnim odmerkom zaviralca beljakovine odpornosti pri raku dojke (BCRP) kurkumina (2 g) nekoliko povečala izpostavljenost BH_4 . Skupni ocenjeni razmerji geometrijskih sredin (GMR) (90-odstotni IZ) za $C_{\max}$ BH_4 in površino pod krivuljo koncentracija-čas od časa nič do časa zadnje izmerljive koncentracije (AUC_{0-last}), ko je bil sepiapterin uporabljen sočasno s kurkuminom v primerjavi samo s sepiapterinom, sta bili 1,24 (1,15–1,33) oziroma 1,20 (1,13–1,28). Ta zmeren porast se ocenjuje kot klinično nepomemben.

Sočasna uporaba enkratnega odmerka sepiapterina pri največjem terapevtskem odmerku 60 mg/kg z rosuvastatinom, substratom BCRP (10 mg), ni vplivala na FK rosuvastatina. Skupni ocenjeni razmerji geometrijskih sredin (GMR) (90-odstotni IZ) za rosuvastatin $C_{\max}$ in AUC_{0-last} , kadar je bil rosuvastatin uporabljen sočasno s sepiapterinom, v primerjavi samo z rosuvastatinom sta bili 1,13 (1,00–1,28) oziroma 1,02 (0,93–1,13).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah so po večkratnem peroralnem dajanju opazili degeneracijo/regeneracijo ledvičnih tubulov, povezanih s sepiapterinom, intersticijsko vnetje in fibrozo kot posledico odlaganja kristalov v zbiralnih tubulih ledvične papile. Te ugotovitve so bile delno reverzibilne po 4-tedenskem obdobju okrevanja in pri ravneh izpostavljenosti BH₄, ki so bile 2-kratnik ravni klinične izpostavljenosti BH₄ pri največjem priporočenem odmerku za ljudi (MRHD), ni prišlo do toksičnosti za ledvice.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Mikrokristalna celuloza (E460)

Izomalt (E953)

Manitol (E421)

Natrijev karmelozat, premreženi (E468)

Ksantanski gumi (E415)

Brezvodni koloidni silicijev dioksid ali koloidni silicijev dioksid (E551)

Sukraloza (E955)

Magnezijev stearat (E470)

6.2 Inkompatibilnosti

Jih ni.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Po rekonstituciji

Vsak odmerek je treba dati takoj po rekonstituciji. Rekonstituirano raztopino je treba zavreči, če je ne uporabite v 24 urah pri hrambi v hladilniku (2 °C–8 °C) ali v 6 urah pri temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Toplotno zatesnjena laminirana vrečica iz aluminijaste folije:

Polietilen tereftalat, beli ekstrudiran polietilen (vezni sloj poliestere/folija), aluminijasta folija (zaščita pred vlago) in toplotno zatesnjena ionomerna smola (adhezivna).

Vsaka škatla vsebuje 30 enoodmernih vrečic.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodila za dajanje preko črevesne cevke za hranjenje

- 1) Pred uporabo se prepričajte, da ni ovir za črevesno cevko za hranjenje (velikosti 6 Fr ali 8 Fr).
- 2) Izperite črevesno cevko za hranjenje z 10 ml vode.
- 3) Potreben odmerek peroralnega praška zdravila Sephience dajte v 30 minutah po mešanju (glejte poglavje 4.2).
- 4) Črevesno cevko za hranjenje izperite z vsaj 5 ml (cevka velikosti 6 Fr) ali 15 ml (cevka velikosti 8 Fr) vode in to vodo uporabite pri dovajanju.

To zdravilo je združljivo z uporabo silikonske in poliuretanske črevesne cevke za hranjenje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Sephience 250 mg peroralni prašek v vrečici
sepiapterin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica vsebuje 250 mg sepiapterina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje izomalt (E953). Za več informacij glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralni prašek
30 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Vsak odmerek dajte takoj po rekonstituciji. Mešanico je treba zavreči, če je ne uporabite v 24 urah pri hrambi v hladilniku (2 °C–8 °C) ali v 6 urah pri hrambi pri temperaturi do 25 °C.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1939/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sephience 250 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

ALUMINIJASTA VREČICA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Sephience 250 mg, peroralni prašek v vrečici
sepiapterin
Peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

250 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Škatla****1. IME ZDRAVILA**

Sephience 1000 mg peroralni prašek v vrečici
sepiapterin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica vsebuje 1000 mg sepiapterina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje izomalt (E953). Za več informacij glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Peroralni prašek
30 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Vsak odmerek dajte takoj po rekonstituciji. Mešanico je treba zavreči, če je ne uporabite v 24 urah pri hrambi v hladilniku (2 °C–8 °C) ali v 6 urah pri hrambi pri temperaturi do 25 °C.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1939/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sephience 1000 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Aluminijasta vrečica

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Sephience 1000 mg peroralni prašek v vrečici
sepiapterin
Peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1000 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Sephience 250 mg, peroralni prašek v vrečici
Sephience 1000 mg, peroralni prašek v vrečici
sepiapterin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Sephience in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sephience
3. Kako jemati zdravilo Sephience
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Sephience
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Sephience in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Sephience vsebuje učinkovino sepiapterin, ki je umetna različica naravne snovi, ki je potrebna za proizvodnjo kofaktorja BH4. Tega potrebujejo določeni encimi (beljakovine) v telesu za razgradnjo aminokisline Phe v tirozin.

Zdravilo Sephience se uporablja za zdravljenje hiperfenilalaninemije (visoka raven Phe v krvi) pri bolnikih vseh starosti s fenilketonurijo (PKU). Naše telo razgradi beljakovine v živilih v aminokisline. PKU je podedovana bolezen, pri kateri ljudje ne morejo razgraditi aminokisline Phe, kar povzroča kopičenje v krvi in možganih, kar je lahko škodljivo.

Sepiapterin telesu pomaga pri razgradnji Phe, kar omogoča zmanjšanje škodljivega presežka fenilalanina v krvi.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sephience

Ne jemljite zdravila Sephience

- če ste alergični na sepiapterin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Sephience se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Med zdravljenjem z zdravilom Sephience bo zdravnik ali medicinska sestra redno preverjala raven Phe v vaši krvi.

Podatki o dolgoročni varnosti za bolnike s PKU so omejeni (glejte poglavje 4, v katerem so navedeni neželeni učinki, ki so jih do zdaj ocenili za zdravilo Sephience).

Druga zdravila in zdravilo Sephience

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zlasti morate obvestiti svojega zdravnika, če uporabljate zdravila, imenovana »zaviralci dihidrofolata (DHFR)«, ki vključujejo antibiotike, imunosupresive in zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje raka (npr. trimetoprim, metotreksat, pemetreksed, pralatreksat in trimetreksat), zdravila, ki povzročajo razširitev krvnih žil (kot so gliceril trinitrat (GTN), izosorbid dinitrat (ISDN), natrijev nitroprusid (SNP), molsidomin, minoksidil), ali levodopo (uporablja se za zdravljenje Parkinsonove bolezni). Pri uporabi teh zdravil bo morda potrebno pogostejše spremljanje vaše krvi.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Kot previdnostni ukrep se je bolje izogniti uporabi sepiapterina, če ste noseči ali dojite.

Zdravilo Sephience ne vpliva na plodnost.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovati, da bi zdravilo Sephience vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Sephience vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vrečico, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Zdravilo Sephience vsebuje izomalt (E953)

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Sephience

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Sephience je na voljo v obliki praška, ki se raztopi v tekočini, na primer v vodi ali jabolčnem soku ali drugi mehki hrani, nato pa se mešanica zaužije skozi usta. Zdravilo se lahko daje tudi prek črevesne cevke za hranjenje.

Koliko zdravila Sephience je treba vzeti

Odmerek, ki je odvisen od vaše starosti in teže v kilogramih (kg), bo izračunal vaš zdravnik, ki vam bo zdravilo predpisal (ali vašemu otroku). Na podlagi izračunanega odmerka vam bo zdravnik določil, koliko vrečic morate vzeti dnevno.

Priporočeni odmerek je:

Otroci, mlajši od 2 let

- Starost do 6 mesecev: 7,5 mg/kg telesne teže enkrat na dan
- Starost od 6 do 12 mesecev: 15 mg/kg telesne teže enkrat na dan
- Starost od 12 do 24 mesecev: 30 mg/kg telesne teže enkrat na dan

Odrasli in otroci, starejši od 2 let

Priporočeni odmerek je 60 mg/kg telesne teže enkrat na dan.

Kako jemati zdravilo Saphience

Zdravilo Saphience lahko zmešate v vodi, jabolčnem soku ali mehkih živilih, kot sta jabolčna čežana ali marmelada. Odmerek temelji na starosti in telesni teži. Zdravnik vam bo povedal:

- Kateri odmerek vrečice morate uporabiti (250 mg ali 1000 mg);
- Kakšna je količina vode, jabolčnega soka ali mehke hrane, ki jo je treba dodati zdravilu Saphience;
- Količino, ki jo boste morali vzeti za predpisani odmerek.
- Po potrebi se lahko zdravilo Saphience daje prek črevesne cevke za hranjenje. Glede podrobnosti, kako to storiti, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Obstajajo 4 skupine odmerjanja glede na starost in težo.

1. Za dojenčke, mlajše od 12 mesecev, ki tehtajo 16 kg ali manj (glejte preglednico 1)

- Zdravilo uporabljajte natančno po navodilih zdravnika v skladu s predpisanim odmerkom.
- Pri bolnikih v tej skupini odmerjanja bo uporabljena **ena** vrečica.
- Preden odprete vrečico s peroralnim praškom Saphience, jo pretresite ali z njo udarite ob trdo površino, da se prepričate, da je prašek na dnu.
- Odprite vrečico s peroralnim praškom zdravila Saphience tako, da previdno pretrgate ali prerežete vrh vrečice.
- Zmešajte **eno** 250-miligramsko vrečico v **9 ml** vode ali jabolčnega soka.
- Dobro mešajte 30 sekund ali več, tako da zmes ne bo imela grudic.
- Po mešanju je treba zmes uporabiti takoj; v nasprotnem primeru lahko zmes hranite največ 24 ur v hladilniku (2 °C–8 °C) ali 6 ur, če jo shranite pri temperaturah do 25 °C.
- Če zmesi ne uporabimo takoj, jo je treba tik pred dajanjem ponovno mešati vsaj 30 sekund ali dokler v mešanici ni več grudic.
- Zahtevani odmerek (glejte preglednico 1) dajte v usta z brizgo ali v črevesno cevko za hranjenje.
- Da zagotovite popolno dovajanje odmerka, vsebnik sperite z dodatno vodo ali sokom (vsaj 15 ml) in vsebino takoj pogoltnite.

Preglednica 1: Kako izračunati odmerek za otroke, mlajše od 12 mesecev, po telesni teži

Teža (kg)	Odmerek: 7,5 mg/kg/dan		Odmerek: 15 mg/kg/dan	
	Starost: od 0 do manj kot 6 mesecev		Starost: od 6 mesecev do manj kot 12 mesecev	
	Število 250-mg vrečic, ki jih je treba uporabiti	Volumen, ki ga je treba dati (ml)	Število 250-mg vrečic, ki jih je treba uporabiti	Volumen, ki ga je treba dati (ml)
2	1	0,6	1	1,2
3	1	0,9	1	1,8
4	1	1,2	1	2,4
5	1	1,5	1	3
6	1	1,8	1	3,6
7	1	2,1	1	4,2
8	1	2,4	1	4,8
9	1	2,7	1	5,4
10	1	3	1	6
11	1	3,3	1	6,6
12	1	3,6	1	7,2
13	1	3,9	1	7,8
14	1	4,2	1	8,4
15	1	4,5	1	9
16	1	4,8	1	9,6

2. Za otroke, stare od 12 mesecev do manj kot 2 leti, ki tehtajo 16 kg ali manj (glejte preglednico 2)

- Zdravilo uporabljajte natančno po navodilih zdravnika v skladu s predpisanim odmerkom.

- Preden odprete vrečico/-e s peroralnim praškom Sephience, jo pretresite ali z njo udarite ob trdo površino, da se prepričate, da je prašek na dnu.
- Odprite vrečico/-e s peroralnim praškom zdravila Sephience tako, da previdno pretrgate ali prerežete vrh vrečice.
- Vsako 250-miligramsko vrečico (glejte preglednico 2) zmešajte z **9 ml** vode ali jabolčnega soka. Če je priporočenih več kot ena vrečica, lahko vrečice zmešate z ustrezno količino vode ali jabolčnega soka (npr. dve 250-mg vrečici zmešate z 18 ml vode ali jabolčnega soka).
- Dobro mešajte vsaj 30 sekund, tako da zmes ne bo imela grudic.
- Po mešanju je treba odmerek uporabiti takoj; v nasprotnem primeru lahko zmes hranite največ 24 ur v hladilniku (2 °C–8 °C) ali 6 ur, če jo shranite pri temperaturah do 25 °C.
- Če zmesi ne uporabimo takoj, jo je treba tik pred dajanjem ponovno mešati vsaj 30 sekund ali dokler v mešanici ni več grudic.
- Zahtevani odmerek (glejte preglednico 2) dajte v usta z brizgo ali v črevesno cevko za hranjenje.
- Da zagotovite popolno dovajanje odmerka, vsebnik sperite z dodatno vodo ali sokom (vsaj 15 ml) in vsebino takoj pogoltnite.

Preglednica 2: Kako izračunati odmerek za otroke, stare od 12 mesecev do manj kot 2 leti, po telesni teži

Teža (kg)	Odmerek: 30 mg/kg/dan	
	Starost: od 12 mesecev do manj kot 2 leti	
	Število vrečic 250 mg	Volumen, ki ga je treba dati (ml)
2	1	2,4
3	1	3,6
4	1	4,8
5	1	6
6	1	7,2
7	1	8,4
8	1	9,6
9	2	10,8
10	2	12
11	2	13,2
12	2	14,4
13	2	15,6
14	2	16,8
15	2	18
16	2	19,2

3. Za otroke, starejše od 2 let, ki tehtajo 16 kg ali manj (glejte preglednico 3)

- Zdravilo uporabljajte natančno po navodilih zdravnika v skladu s predpisanim odmerkom.
- Preden odprete vrečico/-e s peroralnim praškom Sephience, jo pretresite ali z njo udarite ob trdo površino, da se prepričate, da je prašek na dnu.
- Odprite vrečico/-e s peroralnim praškom zdravila Sephience tako, da previdno pretrgate/prerežete vrh vrečice.
- Vsako 250-miligramsko vrečico (glejte preglednico 3) zmešajte z **9 ml** vode ali jabolčnega soka. Vrečice lahko zmešate z ustrezno količino vode ali jabolčnega soka (npr. dve 250-mg vrečici zmešate z 18 ml vode ali jabolčnega soka).
- Dobro mešajte vsaj 30 sekund, tako da zmes ne bo imela grudic.
- Po mešanju je treba odmerek uporabiti takoj; v nasprotnem primeru lahko zmes hranite največ 24 ur v hladilniku (2 °C–8 °C) ali 6 urah, če jo shranite pri temperaturah do 25 °C.
- Če zmesi ne uporabimo takoj, jo je treba tik pred dajanjem ponovno mešati vsaj 30 sekund ali dokler v mešanici ni več grudic.
- Zahtevani odmerek (glejte preglednico 3) dajte v usta z brizgo ali v črevesno cevko za hranjenje.

- Da zagotovite popolno dovajanje odmerka, vsebnik sperite z dodatno vodo ali sokom (vsaj 15 ml) *in vsebino takoj pogoltnite.*

Preglednica 3: Kako izračunati odmerek za bolnike, starejše od 2 let, ki tehtajo 16 kg ali manj

Teža (kg)	Odmerek: 60 mg/kg/dan	
	Starost: 2 leti in več	
	Število 250-miligramskih vrečic	Volumen, ki ga je treba dati (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

* Namesto štirih 250-miligramskih vrečic je možno eno polno 1000-miligramsko vrečico zmešati z 36 ml vode ali jabolčnega soka. To mešanico je treba dati z brizgo v skladu z volumnom, opredeljenim v preglednici 3.

4. Za bolnike, stare 2 leti ali več, ki tehtajo 16 kg ali več (glejte preglednico 4)

- Zdravilo uporabljajte natančno po navodilih zdravnika v skladu s predpisanim odmerkom.
- Preden odprete vrečico/-e s peroralnim praškom Sephience, jo pretresite ali z njo udarite ob trdo površino, da se prepričate, da je prašek na dnu.
- Odprite vrečico/-e s peroralnim praškom zdravila Sephience tako, da previdno pretrgate/prerežete vrh vrečice.
- Vsako vrečico (glejte preglednico 4) zmešajte z vodo ali jabolčnim sokom (9 ml za vsako 250-miligramsko vrečico; 20 ml za vsako 1000-miligramsko vrečico) ali 2 žlici jabolčne čežane ali marmelade. Če je priporočenih več kot ena vrečica, lahko vrečice zmešate z ustrezno količino vode ali jabolčnega soka (npr. eno 250-mg vrečico zmešate z 9 ml vode ali jabolčnega soka in eno 1000 mg vrečico zmešate z 20 ml vode ali jabolčnega soka).
- Če uporabljate vodo ali jabolčni sok, dobro mešajte vsaj 30 sekund ali več, tako da zmes ne bo vsebovala grudic.
- Če uporabljate jabolčno čežano ali marmelado, dobro mešajte vsaj 60 sekund ali več, tako da zmes ne bo vsebovala grudic.
- Po mešanju je treba odmerek uporabiti takoj; v nasprotnem primeru lahko zmes hranite največ 24 ur v hladilniku (2 °C–8 °C) ali v 6 urah, če jo shranite pri temperaturah do 25 °C.
- Če zmesi ne uporabimo takoj, jo je treba tik pred dajanjem ponovno mešati vsaj 30 ali 60 sekund, kot je navedeno zgoraj.
- Spijte ali dajte zahtevani odmerek (glejte preglednico 4) v usta s steklenim ali plastičnim kozarčkom ali pa ga dajte v črevesno cevko za hranjenje.
- Vsebnik sperite z dodatno vodo ali jabolčnim sokom (vsaj 15 ml) in ga pogoltnite, da se prepričate, da ste vzeli polni odmerek.

Preglednica 4: Kako izračunati volumen, potreben za odmerek za bolnike, stare 2 leti in več, ki tehtajo 16 kg ali več

Število 250-miligramskih vrečic	Število 1000-miligramskih vrečic	Volumen vode ali jabolčnega soka, ki se doda (ml)
0	1	20
1	1	29
2	1	38
3	1	47

Število 250-miligramskih vrečic	Število 1000-miligramskih vrečic	Volumen vode ali jabolčnega soka, ki se doda (ml)
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

Če ste pozabili vzeti zdravilo Sephience

Če ste pozabili vzeti odmerek ob pravem času, ga vzemite takoj, ko se spomnite, še isti dan, ali naslednji dan kot običajno.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Sephience

Ne prenehajte jemati zdravila Sephience brez predhodnega pogovora s svojim zdravnikom, saj se lahko raven fenilalanina v krvi poveča.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- Okužba zgornjih dihal (nos in žrelo)
- Glavobol
- Driska
- Bolečine v trebuhu (abdomnu)

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- Blato nenavadne barve
- Nizke ravni fenilalanina (esencialne aminokisline) v krvi

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Sephience

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vrečici in škatli. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po mešanju zdravila ga vzemite takoj. V nasprotnem primeru lahko mešanico hranite največ 24 ur v hladilniku (2 °C–8 °C) ali 6 urah pri temperaturah do 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Sephience

- Učinkovina je sepiapterin. Ena vrečica vsebuje 250 mg ali 1000 mg sepiapterina.
- Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza (E460), izomalt (E953), manitol (E421), natrijev karmelozat, premreženi (E468), ksantanski gumi (E415), brezvodni koloidni silicijev dioksid ali koloidni silicijev dioksid (E551), sukraloza (E955) in magnezijev stearat (E470). Za dodatne informacije o izomaltitolu (E953) in natriju glejte poglavje 2.

Izgled zdravila Sephience in vsebina pakiranja

Peroralni prašek je rumene do oranžne barve. Prašek je v vrečicah za enkratno uporabo, ki vsebujejo 250 mg ali 1000 mg sepiapterina.

Zdravilo Sephience je na voljo v škatlah, ki vsebujejo 30 vrečic po 250 mg ali 1000 mg.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.