

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sephience 250 mg перорален прах в саше
Sephience 1 000 mg перорален прах в саше

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Sephience 250 mg перорален прах в саше

Всяко саше съдържа 250 mg сепиаптерин (sepiapterin).

Sephience 1 000 mg перорален прах в саше

Всяко саше съдържа 1 000 mg сепиаптерин (sepiapterin).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Sephience 250 mg перорален прах в саше
Всяко саше съдържа 400 mg изомалтитол.

Sephience 1 000 mg перорален прах в саше
Всяко саше съдържа 1 600 mg изомалтитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален прах

Жълт до оранжев прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Sephience е показан за лечение на хиперфенилаланинемия (ХФА) при възрастни и педиатрични пациенти с фенилкетонурия (ФКУ).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението със Sephience трябва да бъде започнато и контролирано от лекар с опит в лечението на ФКУ.

Дозировка

Препоръчителната доза (mg/kg/ден) Sephience, която трябва да се прилага перорално веднъж дневно, зависи от възрастта и телесното тегло (вж. Таблица 1). Максималната препоръчителна доза е 60 mg/kg/ден. Препоръчителната доза Sephience при пациенти на възраст ≥ 2 години е

60 mg/kg/ден. Тя обаче може да се коригира до по-ниска доза, ако лекуващият лекар прецени, че това е необходимо или подходящо.

Таблица 1: Препоръчителна доза в зависимост от възрастта и телесното тегло на пациента

Възраст	Препоръчителна доза: (mg/kg) Sephience на ден
от 0 до <6 месеца	7,5 mg/kg/ден
от 6 до <12 месеца	15 mg/kg/ден
от 12 месеца до <2 години	30 mg/kg/ден
≥2 години	60 mg/kg/ден

Таблицы 2 до 5 по-долу предоставят информация за приложението по възрастови групи за пациенти с тегло 16 kg или по-малко при различни дози (7,5, 15, 30 и 60 mg/kg/ден).

Таблица 2: Препоръчителна доза Sephience перорален прах в саше по телесно тегло при педиатрични пациенти на възраст под 6 месеца

Доза	7,5 mg/kg/ден		
Възраст	от 0 до < 6 месеца		
Тегло (kg)	Обща доза (mg)	Брой сашета (250 mg)	Обем за прилагане (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

Таблица 3: Препоръчителна доза Sephience перорален прах в саше по телесно тегло при педиатрични пациенти на възраст от 6 до по-малко от 12 месеца

Доза	15 mg/kg/ден		
Възраст	от 6 месеца до < 12 месеца		
Тегло (kg)	Обща доза (mg)	Брой сашета (250 mg)	Обем за прилагане (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

Доза	15 mg/kg/ден		
Възраст	от 6 месеца до < 12 месеца		
Тегло (kg)	Обща доза (mg)	Брой сашета (250 mg)	Обем за прилагане (ml) (25 mg/ml)
11	165	1	6,6
12	180	1	7,2
13	195	1	7,8
14	210	1	8,4
15	225	1	9
16	240	1	9,6

Таблица 4: Препоръчителна доза Sephience перорален прах в саше по телесно тегло при педиатрични пациенти на възраст от 12 месеца до по-малко от 2 години

Доза	30 mg/kg/ден		
Възраст	от 12 месеца до < 2 години		
Тегло (kg)	Обща доза (mg)	Брой сашета (250 mg)	Обем за прилагане (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

Таблица 5: Препоръчителна доза Sephience перорален прах в саше по телесно тегло при педиатрични пациенти на възраст 2 и повече години

Доза	60 mg/kg/ден		
Възраст	≥2 години		
Тегло (kg)	Обща доза (mg)	Брой разтворени сашета (250 mg)	Обем за прилагане (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

* Вместо четири сашета от 250 mg, едно пълно саше от 1 000 mg може да се разбърка с 36 ml вода или ябълков сок. Тази смес трябва да се прилага със спринцовка в зависимост от обема за прилагане, посочен в таблица 5.

Препоръчителна доза Sephience перорален прах в саше по телесно тегло за пациенти на 2 и повече години и с тегло над 16 kg

Препоръчителната доза е 60 mg/kg/ден.

Изчислената дневна доза трябва да бъде закръглена до най-близкоторатно на 250 mg или 1 000 mg, според случая. Например изчислена доза от 1 251 mg до 1 374 mg трябва да се закръгли на 1 250 mg, съответстваща на 1 саше x 250 mg и 1 саше x 1 000 mg. Изчислена доза от 1 375 mg до 1 499 mg трябва да се закръгли на 1 500 mg, съответстваща на 2 сашета x 250 mg и 1 саше x 1 000 mg.

Пропусната доза

Пропусната доза трябва да се приеме възможно най-скоро. Обичайната схема на приложение трябва да бъде възобновена на следващия ден.

Прекратяване на лечението

В основното клинично проучване фаза 3 за определяне на отговора е използван праг от 15% или по-голямо намаление на нивата на фенилаланин в кръвта.

Липсват контролирани данни за ефикасност и безопасност за пациенти, при които не настъпва намаление с 15% или повече в нивата на фенилаланин в кръвта след получаване на сепиаптерин в продължение на 14 дни.

Определянето наличието на отговор при пациент с ФКУ и преустановяването на употребата на лекарствения продукт е по преценка на лекуващия лекар.

Специални популации

Старческа възраст

Безопасността и ефикасността на Sephience при пациенти на възраст 65 и повече години не са установени. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се предписва при пациенти на възраст 65 и повече години.

Бъбречно увреждане

Безопасността и ефикасността на Sephience при пациенти с бъбречно увреждане все още не са установени. Липсват данни (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на Sephience при пациенти с чернодробно увреждане все още не са установени. Липсват данни (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

В клиничните проучвания фаза 3 на Sephience при някои педиатрични пациенти се наблюдава хипофенилаланинемия, включително ниски нива на фенилаланин в кръвта многократно (вж. точка 4.8).

Начин на приложение

Перорално приложение

Sephience трябва да се прилага веднъж дневно с храна, дозиран на база mg/kg.

Sephience перорален прах се предлага в отделни сашета по 250 mg или 1 000 mg и трябва да се разбърка с вода, ябълков сок или малко количество мека храна, като ябълково пюре или конфитюр.

Sephience е предназначен за дългосрочна употреба.

За пациенти с тегло 16 kg или по-малко

Sephience трябва да се разбърка във вода или ябълков сок (9 ml за всяко саше от 250 mg; 36 ml за всяко саше от 1 000 mg), а част от тази смес, съответстваща на необходимата доза, трябва да се приложи перорално чрез спринцовка за перорални форми. Препаратът трябва да се разбърка добре в продължение на 30 или повече секунди, докато се превърне в хомогенна смес без бучки, преди да се изтегли в дозиращата спринцовка. Веднъж изтеглена, дозата трябва да се приложи незабавно. Ако не се приложи веднага, течната смес може да се приложи в рамките на 6 часа, когато се съхранява на стайна температура (под 25°C) или в рамките на 24 часа, когато се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Преди приложение препаратът трябва да се разбърка отново в продължение на поне 30 секунди. Спринцовката трябва да се изплакне с допълнително количество вода или ябълков сок (поне 15 ml), за да се премахне всякакво остатъчно съдържание и след това то трябва да се погълне незабавно.

За пациенти с тегло над 16 kg

Sephience трябва да се разбърка във вода или ябълков сок (9 ml за всяко саше от 250 mg; 20 ml за всяко саше от 1 000 mg) или в меки храни (общо 2 супени лъжици). Препаратът трябва да се разбърка добре в продължение на поне 30 секунди с вода или ябълков сок и в продължение на поне 60 секунди с меки храни, докато се превърне в хомогенна смес без бучки. Веднъж смесена, дозата трябва да се приложи незабавно. Ако не се приложи веднага, течната смес или меката храна може да се приложи в рамките на 6 часа или 24 часа, в зависимост от това дали се съхранява съответно на стайна температура (под 25°C) или в хладилника (2°C - 8°C). Преди приложение течната смес и меката храна трябва да се разбъркат отново в продължение на съответно поне 30 секунди и 60 секунди. Съдът трябва да се изплакне с допълнително количество вода или сок (поне 15 ml), за да се премахне всякакво остатъчно съдържание и след това то трябва да се погълне незабавно.

Приложение чрез сонда за ентéralно хранене

Sephience перорален прах може да се приложи чрез сонда за ентéralно хранене 6 Fg или 8 Fg след разбъркване с вода. Указанията на производителя на сондата за хранене трябва да се следват, преди да се приложи лекарственият продукт. За указания относно приготвянето на Sephience преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Прием на храна

Пациентите, лекувани със Sephience, трябва да се подлагат на редовни клинични оценки, за да съгласуват със своя лекуващ лекар какво да е подходящото количество фенилаланин, приемано с храната (като например наблюдение на нивата на фенилаланин и тирозин в кръвта и на хранителния прием).

Съпътстваща употреба на инхибитори на дихидрофолат редуктаза (DHFR)

Едновременно прилагане на сепиаптерин с инхибитори на DHFR (напр. триметоприм, метотрексат, пеметрексед, пралатрексат и триметрексат) може да изисква по-често наблюдение на нивата на фенилаланин в кръвта (вж. точка 4.5).

Дългосрочни данни за безопасност

Дългосрочните данни за безопасност при пациенти с ФКУ са ограничени (вж. точка 4.8 за оценените до момента нежелани реакции на сепиаптерин).

Помощни вещества с известно действие

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на саше, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Съдържание на изомалтитол

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Инхибитори на сепиаптерин редуктаза (SR)

Приложеният перорално сепиаптерин се абсорбира бързо и се преобразува екстензивно чрез SR и карбонил редуктаза в 7,8-дихидробиоптерин (BH2), който след това се преобразува едностранно в BH4 чрез DHFR. Едновременното приложение на инхибитор на SR се очаква да окаже минимален ефект върху биотрансформацията на сепиаптерин поради компенсаторния ефект на карбонил редуктазата. Отчетени са нормални нива на фенилаланин в кръвта при пациенти с дефицит на SR. Независимо от това се препоръчва да се подхожда с повишено внимание и да се извършва чест мониторинг на нивата на фенилаланин в кръвта, когато Sephience се прилага едновременно с инхибитори на SR, като сулфасалазин или сулфаметоксазол.

Инхибитори на DHFR

DHFR медира преобразуването на BH2 в BH4, като инхибирането на DHFR е възможно евентуално да доведе до намаляване на концентрацията на BH4. Въпреки това се очаква минимален ефект върху концентрацията на сепиаптерин поради съществуването на различни пътища на елиминиране. Трябва да се подхожда с внимание и да се извършва чест мониторинг на нивата на фенилаланин в кръвта при пациентите, когато сепиаптерин се прилага едновременно с инхибитор на DHFR, като триметоприм, метотрексат, пеметрексед, пралатрексат и триметрексат (вж. точка 4.4).

Вазодилататори

Препоръчва се внимание при съпътстващо приложение на Sephience с лекарствени продукти, които предизвикват вазодилатация чрез повлияване на метаболизма или действието на азотния оксид (NO), включително класически донори на NO (напр. глицерилтринитрат [GTN], изосорбиддинитрат [ISDN], натриев нитропрусид [SNP] и молсидомин), инхибитори на фосфодиестераза тип 5 (PDE-5) (напр. силденафил, варденафил или тадалафил) и миноксидил. В проучвания при животни приложен перорално BH4 в комбинация с инхибитор на PDE-5 не оказва ефект върху кръвното налягане.

Леводопа

Трябва да се подхожда с внимание при предписване на Sephience на пациенти на лечение с леводопа – да се наблюдават за неврологични нарушения, като обостряне на конвулсии, повишена възбудимост и раздразнителност, гърчове и тяхното обостряне.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничен обем данни от употребата на сепиаптерин при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Няма подходящи и добре контролирани проучвания със сепиаптерин при бременни жени. Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Serphience по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали сепиаптерин/съответните метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията със Serphience, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Не са провеждани клинични проучвания за ефекта на сепиаптерин върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Serphience не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Както е представено в таблицата по-долу, най-честите нежелани реакции са инфекция на горните дихателни пътища (19,8%), главоболие (15,3%), диария (14,9%), последвани от коремна болка (12,2%), промяна в цвета на изпражненията (4,5%) и хипофениаланинемия (2,7%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Списъкът с нежелани реакции на сепиаптерин се основава на данни от клинични проучвания. Честотата на нежеланите реакции, представени по-долу в табличен вид, е изчислена въз основа на сборни данни от 2-те основни клинични проучвания при пациенти с ФКУ (PTC923-MD-003-PKU и PTC923-MD-004-PKU). Тези данни включват 222 пациенти с експозиция на сепиаптерин до 60 mg/kg/ден, от които: 15 (6,8%) са били на възраст <2 години, 25 (11,3%) са били на възраст от 2 до <6 години, 46 (20,7%) са били на възраст от 6 до <12 години, 55 (24,8%) са били на възраст от 12 до <18 години и 81 (36,5%) са били на възраст ≥18 години, а средната продължителност на лечението е била 34,286 седмици.

Нежеланите реакции са изброени по-долу (Таблица 6) по системо-органен клас по MedDRA (СОК). В рамките на всеки СОК нежеланите реакции са подредени по намаляваща честота. Честотата се определя, както следва: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 6: Нежелани реакции

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Много чести	Инфекция на горните дихателни пътища
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария Коремна болка*
	Чести	Промяна в цвета на изпражненията
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хипофенилаланинемия

* Групиране на 3 предпочитани термина по MedDRA: коремна болка, болка в горната част на корема, дискомфорт в корема

Педиатрична популация

Като цяло, в клиничните проучвания при ФКУ сепиаптерин се понася добре от педиатрични пациенти. Честотата, типа и тежестта на нежеланите реакции при всички възрастови групи педиатрични пациенти са в съответствие с наблюдаваните при възрастни. Има ограничени данни за дългосрочна безопасност.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза / риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот при предозиране на Sephience. Лечението на предозиране на Sephience трябва да се състои от поддържащи медицински грижи, включително наблюдение на жизнените показатели и наблюдение на клиничния статус на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, разни продукти, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, АТС код: A16AX28

Механизъм на действие

Сепиаптерин е естествен прекурсор на ензимния кофактор ВН₄, критичен кофактор на фенилаланин хидроксилазата (РАН). Сепиаптерин действа като двоен фармакологичен шаперон (както сепиаптерин, така и ВН₄ имат свой собствен афинитет за свързване с вариант на РАН), включително варианти на РАН, които често се срещат при ФКУ и е известно, че са нечувствителни към ВН₄, за да се подобри активността на дефектния РАН ензим, като така се постига висока вътреклетъчна концентрация на ВН₄. Чрез повишаване на конформационната стабилност на неправилно нагънатия РАН ензим и увеличаване на вътреклетъчните

концентрации на ВН₄, сепиаптеринът е в състояние ефективно да намали нивата на фенилаланин в кръвта.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на сепиаптерин е оценена в четири клинични проучвания при пациенти с ФКУ.

Проучване 1 (PТС923-MD-003-PKU) е глобално, двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано клинично проучване в 2 части, проведено със 157 пациенти с ФКУ на всякаква възраст.

В Част 1 от проучването се изследва отговора към сепиаптерин след 14 дни открито лечение със сепиаптерин, последвано от минимум 14 дни период на почистване. 73,1% (114/156) от участниците в проучването показват $\geq 15\%$ намаление на нивата на фенилаланин в кръвта в отговор на сепиаптерин. Дозата сепиаптерин при пациенти на възраст ≥ 2 години е 60 mg/kg/ден.

Участниците са били инструктирани да продължат с обичайния си хранителен режим без промяна.

Пациенти на възраст ≥ 2 години, които са имали $\geq 15\%$ намаление на нивото на фенилаланин в кръвта, са категоризирани като отговарящи и продължават в Част 2 (n = 110). След периода на почистване от Част 1 пациентите са рандомизирани поравно да получават сепиаптерин 20 mg/kg на ден за Седмици 1 и 2, 40 mg/kg на ден за Седмици 3 и 4, 60 mg/kg на ден за Седмици 5 и 6 (n = 56), или плацебо (n = 54) за 6 седмици. Основната ефикасност е оценена чрез средната промяна в нивата на фенилаланин в кръвта в сравнение с изходното ниво до Седмици 5 и 6 в групата, лекувана със сепиаптерин, в сравнение със средната промяна в групата на плацебо при пациенти, които са показали $\geq 30\%$ намаление на нивата на фенилаланин в кръвта по време на Част 1. В Част 2 демографските данни са добре балансирани между 2-те терапевтични групи (Таблица 7). Медианата на възрастта към момента на даване на информираното съгласие е 14 години (диапазон: 2-54), а що се отнася до расата, участниците са предимно бели (91,8%). Повече от половината (65,5%) от 110-те участници са с диагноза ФКУ от раждането, а по-голямата част (82,7%) са с „биохимично дефинирана“ некласическа ФКУ.

Таблица 7: Демографски данни и характеристики на изходно ниво

	Участници само в Част 1 (N = 47)	Рандомизирани и лекувани участници в Част 2			Общо лекувани участници (N = 157)
		Сепиаптерин (N = 56)	Плацебо (N = 54)	Общо (N = 110)	
Възраст (години)					
N	47	56	54	110	157
Средна стойност (SD)	18,4 (15,07)	16,5 (11,12)	18,4 (10,65)	17,4 (10,88)	17,7 (12,24)
Медиана (мин., макс.)	15,0 (1,61)	13,0 (2,47)	15,0 (4, 4)	14,0 (2,54)	14,0 (1,61)
Възrastова категория, n (%)					
≥1 - <2 години	3 (6,4)	0	0	0	3 (1,9)
≥2 - <6 години	5 (10,6)	7 (12,5)	3 (5,6)	10 (9,1)	15 (9,6)
≥6 - <12 години	11 (23,4)	17 (30,4)	12 (22,2)	29 (26,4)	40 (25,5)
≥12 - <18 години	10 (21,3)	14 (25,0)	19 (35,2)	33 (30,0)	43 (27,4)
≥18 години	18 (38,3)	18 (32,1)	20 (37,0)	38 (34,5)	56 (35,7)

SD, стандартно отклонение

Разликата между 2-те терапевтични групи е статистически значима (p <0,0001) (Таблица 8).

Таблица 8: Средна промяна в нивата на фенилаланин в кръвта в сравнение с изходното ниво до Седмица 5 и Седмица 6 в Част 2 (група за първичен анализ с намаляване на фенилаланин $\geq 30\%$ в сравнение с изходното ниво по време на Част 1)

	Сепиаптерин (N = 49)	Плацебо (N = 49)	Разлика между сепиаптерин и плацебо	р- стойност
Изходно ниво*				
Средна стойност (SD)	646,11 (253,007)	654,04 (261,542)		
Седмици 5 и 6**				
Средна стойност (SD)	236,04 (174,942)	637,85 (259,886)		
Средна промяна спрямо изходното ниво ($\mu\text{mol/l}$)	-410,07 (204,442)	-16,19 (198,642)		
Средна процентна промяна спрямо изходното ниво (%)	-62,8%	1,4%		
Средна оценка по метода на най-малките квадрати (LS) за средната промяна спрямо изходното ниво				
Средна стойност по метода на LS (SE)	-415,75 (24,066)	-19,88 (24,223)	-395,87 (33,848)	<0,0001
95% ДИ	(-463,52, - 367,97)	(-67,97, 28,21)	(-463,07, - 328,66)	

ДИ, доверителен интервал; LS, най-малките квадрати; MMRM, смесен модел за повторни измервания; SD, стандартно отклонение; SE, стандартна грешка

* Базовото ниво е средната стойност на нивата на фенилаланин в кръвта в Ден -1 и Ден 1 в Част 2.

** Концентрациите на фенилаланин в кръвта се базират на средните стойности през Седмици 5 и 6.

Средните стойности по метода на LS, стандартните грешки, доверителните интервали и р-стойностите са от MMRM, като промяната в нивото на фенилаланин в кръвта в сравнение с изходното ниво до оценките след изходното ниво е променлива за отговор, а фиксираните ефекти за лечение са фенилаланин в кръвта на изходно ниво, стратата на фенилаланин на изходно ниво, визитата и взаимодействието лечение по визита.

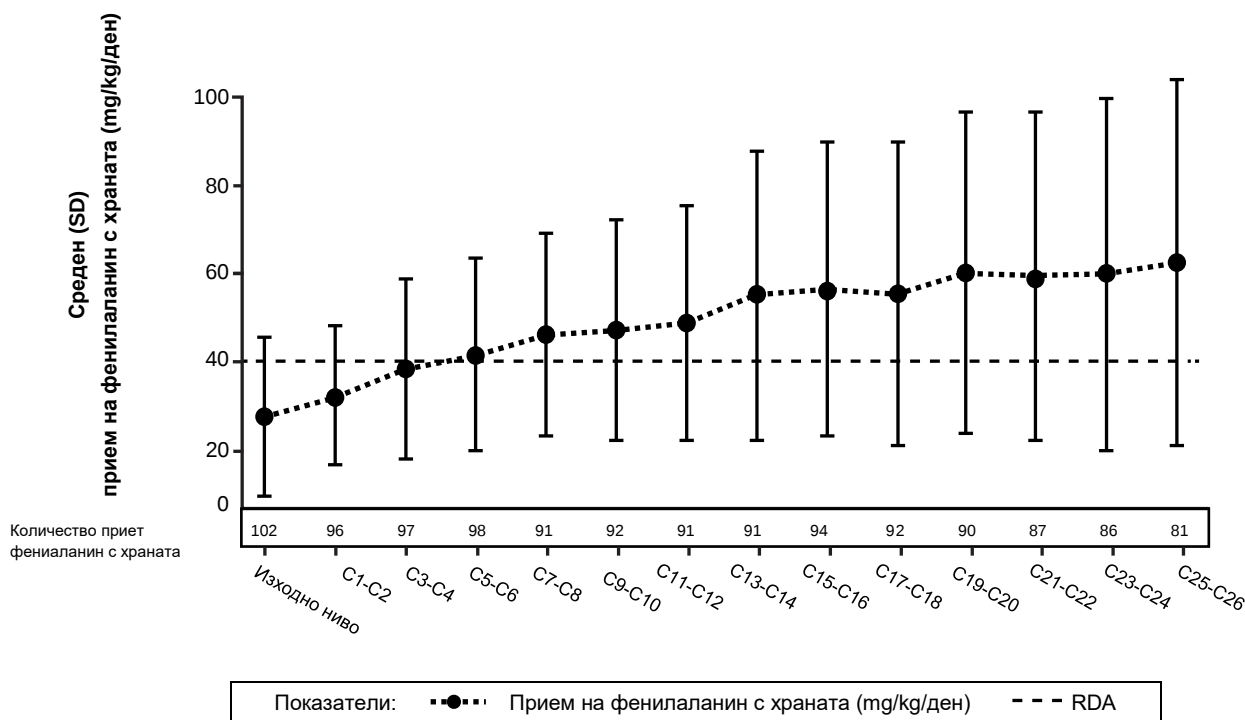
Подобни отговори са наблюдавани в популацията от пациенти с класическа ФКУ (кФКУ), с 69% намаление на фенилаланин в кръвта на Седмица 6 при участници, получаващи сепиаптерин (n = 6), спрямо увеличение от 3% при плацебо групата (n = 9).

Проучване 2 (PKU-002) е рандомизирано, двойнокръстосано, открито, активно-контролирано клинично проучване фаза 2 за доказване на ефикасност на сепиаптерин при пациенти с ФКУ. Проучването се състои от 6 групи с по 4 пациенти в група или общо 24 пациенти. Всяка група е рандомизирана да получава 7-дневно лечение със сепиаптерин 60 mg/kg/ден, сепиаптерин 20 mg/kg/ден и сапроптерин дихидрохлорид 20 mg/kg/ден, в произволен ред, последвано от 7-дневен период на почистване след всяко лечение. Предварително ефикасността е оценена чрез намаляване на концентрациите на фенилаланин в кръвта. Резултатите от първичния анализ за ефикасност на средните стойности за седмица показват, че лечението със сепиаптерин води до намаляване на концентрациите на фенилаланин в кръвта спрямо изходното ниво, което е статистически значимо за всички лечения (N = 24). По-голямата част от пациентите, получаващи лечение със сепиаптерин, независимо от дозата, са постигнали намаляване на плазмените нива на фенилаланин с най-малко 10%, 20% и 30% в сравнение с пациентите, получаващи сапроптерин 20 mg/kg/ден. Повече пациенти, получаващи сепиаптерин 60 mg/kg/ден, постигат нормализирани плазмени концентрации на фенилаланин ($<120 \mu\text{mol/l}$) и ниво на фенилаланин в кръвта в рамките на таргетния диапазон ($\leq 360 \mu\text{mol/l}$) в сравнение със сапроптерин 20 mg/kg/ден. При участници с кФКУ лечението със сепиаптерин (60 mg/kg/ден)

води до значително намаляване концентрацията на фенилаланин в кръвта спрямо изходното ниво.

Проучване 3 (PTC923-MD-004-PKU) е текущо, многоцентрово, открито клинично проучване фаза 3 за оценка на безопасността и поносимостта към приемания с храната фенилаланин по време на дългосрочно лечение със сепиаптерин при пациенти с ФКУ. Сто шестдесет и девет (169) пациенти са получили лечение със сепиаптерин 7,5 mg/kg/ден при участници на възраст от 0 до < 6 месеца, 15 mg/kg/ден при участници на възраст от 6 до < 12 месеца, 30 mg/kg/ден при участници на възраст от 12 месеца до < 2 години или 60 mg/kg/ден при участници на възраст $\geq$ 2 години. Междинните данни показват, че ежедневното приложение на сепиаптерин е свързано с приблизително 2,3-кратно увеличение на среднодневната консумация на фенилаланин (27,6 mg/kg/ден на изходно ниво спрямо 62,5 mg/kg/ден на Седмица 26), като същевременно се поддържат нива на фенилаланин <360 μ mol/l. По-голямата част от участниците достигат най-малко 15% (76,7% от участниците) или 30% (67,4% от участниците) намаление на фенилаланин в кръвта (Фигура 1).

Фигура 1: Среден (SD) прием на фенилаланин с храната във времето в периода на оценка на поносимостта към приеман с храната фенилаланин (популация за анализ на поносимостта към приеман с храната фенилаланин)



ФКУ, фенилкетонурия; ПДП, препоръчителен дневен прием; SD, стандартно отклонение; С, седмица
Забележка: Изходното ниво се определя като среднодневния прием на фенилаланин (mg/kg/ден) на Месец 1. ПДП е 0,8 g протеин/kg, което е еквивалентно на приблизително 40 mg/kg/ден фенилаланин. Нивата на фенилаланин в кръвта на изходно ниво представляват средната стойност от периода на предварителна оценка на Седмица 1-2. 1 g протеин е еквивалентен на приблизително 50 mg фенилаланин.

Тези данни показват, че лечението със сепиаптерин може да позволи частично освобождаване от силно ограничителната диета, към която трябва да се придържат пациентите с ФКУ.

Проучване 4 (PTC923-PKU-301) е фаза 3, открито, рандомизирано, активно-контролирано, кръстосано проучване в 2 части на сепиаптерин спрямо сапроптерин при участници с ФКУ на възраст $\geq$ 2 години.

В Част 1 от проучването участниците преминават 14-дневно открито лечение със сепиаптерин 60 mg/kg/ден за оценка на отговора, дефиниран като $\geq 20\%$ намаление на нивата на фенилаланин в кръвта спрямо изходното ниво. От 82 участници 67 (81,7%) са имали отговор със средно намаление на нивата на фенилаланин 415,5 $\mu\text{mol/l}$ (59,1% намаление спрямо изходното ниво). От тях 62 участници са получили правото да преминат в Част 2, като те са рандомизирани да получават една от две лекарствени комбинации: сапроптерин-сепиаптерин ($n = 30$) или сепиаптерин-сапроптерин ($n = 32$), като между лечението има 14 дни период на очистване. Първичната крайна точка за ефикасност в Част 2 е средната промяна в нивата на фенилаланин в кръвта до Седмици 3 и 4 спрямо изходното ниво. Първичният анализ показва статистически значима разлика в лечението в полза на лечението със сепиаптерин 60 mg/kg/ден спрямо сапроптерин 20 mg/kg/ден ($p < 0,0001$) при участници с намаление в нивата на фенилаланин $\geq 30\%$ в Част 1. Лечението със сепиаптерин води до бързо и трайно намаление в нивата на фенилаланин. До Ден 28 от лечението, изчислената по метода на най-малките квадрати (LS) средна промяна в нивата на фенилаланин в кръвта до Седмици 3 и 4 спрямо изходното ниво е -437,0 $\mu\text{mol/l}$ в групата на лечение със сепиаптерин и -256,6 $\mu\text{mol/l}$ в групата на лечение със сапроптерин, като средната LS разлика между лечението е -180,4 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,0001$). При участниците с отговор към BH_4 средната абсолютна стойност на концентрацията на фенилаланин намалява от 775,9 до 323,7 $\mu\text{mol/l}$ в групата на лечение със сепиаптерин, спрямо 854,1 до 552 $\mu\text{mol/l}$ в групата на лечение със сапроптерин дихидрохлорид (средна LS разлика: -214 $\mu\text{mol/l}$ [95% ДИ: -274,1, -153,9]; $p < 0,0001$). При пациентите, които са получавали BH_4 при включването в проучването, средната абсолютна стойност за концентрацията на фенилаланин намалява от 842,6 до 370,9 $\mu\text{mol/l}$ в групата на лечение със сепиаптерин, спрямо намаление от 910,8 до 629,0 $\mu\text{mol/l}$ в групата на лечение със сапроптерин дихидрохлорид (средна LS разлика: -248,5 $\mu\text{mol/l}$ [95% ДИ: -320,5, -176,5]; $p < 0,0001$). Сепиаптерин демонстрира статистически значимо по-голямо намаление на първичната крайна точка спрямо сапроптерин при цялата популация, поради което по-голям дял от пациентите постигат целевите нива на фенилаланин в кръвта.

Участници с анамнеза за алергии или нежелани реакции към синтетичен BH_4 са изключени от клиничните проучвания.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Saphience при една или повече подгрупи на педиатричната популация при ХФА (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение сепиаптерин се абсорбира бързо, като пиковите плазмени концентрации се постигат след около 1 до 3 часа и спадат бързо до под границата на количествено определяне (0,75 ng/ml) (обикновено до 12 часа). Максималната плазмена концентрация на сепиаптерин (C_{max}) е приблизително 2,80 ng/ml след дозата 60 mg/kg/ден в продължение на 7 дни с висококалорична диета с високо съдържание на мазнини. Не се наблюдава кумулиране на сепиаптерин след многократно прилагане.

В плазмата сепиаптерин се метаболизира екстензивно, за да образува фармакологично активния метаболит BH_4 . Привидният терминален полуживот на BH_4 е приблизително 5 часа. Както C_{max} , така и площта под кривата „концентрация-време“ на BH_4 от време нула до 24 часа след прилагане на дозата ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$) се увеличават с дозата, като увеличението е по-малко от пропорционално на дозата, когато дозата сепиаптерин е над 20 mg/kg. Няма кумулиране на BH_4 след многократни дози сепиаптерин до 60 mg/kg в продължение на 7 дни.

Ефект на храната

Когато сепиаптерин се прилага с нискокалорична храна с ниско съдържание на мазнини в дозовия диапазон от 20 до 60 mg/kg, експозицията на BH_4 е 1,69 до 1,72 пъти по-висока за C_{max} и 1,62 до 1,73 пъти по-висока за $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ в сравнение с приложението на гладно. Когато

сепиаптерин се прилага с висококалорична храна с високо съдържание на мазнини, експозицията на ВН₄ е 2,21 до 2,26 пъти по-висока за $C_{\max}$ и 2,51 до 2,84 пъти по-висока за AUC_{0-24h} в сравнение с приложението на гладно.

Сепиаптерин може да се приема еднократно с което и да е от храненията по всяко време на деня, но по едно и също време всеки ден.

Разпределение

Степента на свързване на сепиаптерин или ВН₄ с плазмените протеини е ниска и по-голямата част от сепиаптерин и ВН₄ в плазмата могат да оказват фармакологични ефекти. *In vitro* проучванията показват, че сепиаптерин се свързва (при средна стойност 15,4%) с плазмените протеини при наличие на 0,1% дитиотрейтол в диапазона на концентрация от 0,1 до 10 μ M. ВН₄ е 41,3% (при 2 μ M), 33,0% (при 5 μ M) и 24,1% (при 15 μ M) свързан с протеини в човешката плазма в присъствието на 0,5% β -меркаптоетанол.

При здрави участници се наблюдава повишена концентрация на ВН₄ в гръбначномозъчната течност след многократно перорално приложение на сепиаптерин.

Биотрансформация

Сепиаптерин се метаболизира чрез сепиаптерин редуктаза (SR)/карбонил редуктаза и DHFR в условията на 2-стъпков еднопосочен процес, за да се образува ВН₄. Предполага се, че метаболизмът на ВН₄ следва същия път като този на ендегенния ВН₄, който се окислява, докато играе ролята на коензим на хидроксилази на ароматни аминокиселини, като РАН, тирозин хидроксилаза, триптофан хидроксилаза и алкилглицерол монооксигеназа, и синтаза на азотен оксид, а някои метаболити, като 4 α -хидрокси-тетрахидробиоптерин и хиноиден дихидробиоптерин, могат да претърпят ресинтез, за да възстановят ВН₄, медиран от птерин-4 α -карбиноламин дехидратаза и дихидроптеридин редуктаза.

След единична перорална доза ¹⁴C-сепиаптерин при хора се наблюдава екстензивен метаболизъм на сепиаптерин. Основният метаболитен път включва окисление/дехидрогениране, редукция/окисление, окислително деаминиране, дехидратация, разцепване на страничната верига и метилиране и т.н., самостоятелно или в комбинация.

Елиминиране

След перорално приложение при здрави участници сепиаптерин се метаболизира екстензивно, като метаболитите се екскретират предимно във фекалиите. Сепиаптерин в плазмата намалява бързо след $C_{\max}$ до под границата на количествено определяне, обикновено до 12 часа след прилагане на дозата. ВН₄ в плазмата намалява моноекспоненциално след $C_{\max}$. Терминалният полуживот е приблизително 5 часа.

След единична перорална доза ¹⁴C-сепиаптерин при възрастни здрави участници средно 6,71% от приложената радиоактивност се откриват в урината и 26,18% във фецеса, с комбинирано общо възстановяване 32,9% за 240 часа. До голяма степен тази радиоактивност се възстановява в рамките на първите 48 часа след прилагане на дозата (28,2%). Общият бъбречен клирънс на радиоактивността, получена от ¹⁴C-сепиаптерин, е 1,54 l/h (25,6 ml/min). Образуването на летливи метаболити на сепиаптерин в стомашно-чревния тракт е потвърдено в *in vitro* проучване с помощта на човешка чревна микробиота.

Специални популации

Възраст

В клинични проучвания фаза 3 са включени пациенти с ФКУ на всякаква възраст. С изключение на алометричния ефект върху клирънса и обема на разпределение, не е установен допълнителен ефект на възрастта при популационното ФК проучване.

Етническа и расова принадлежност

При участници от азиатски произход са наблюдавани по-високи експозиции на ВН₄. В японското етно-бриджинг проучване са наблюдавани от 10% до 24% по-голяма AUC_{0-last} и от 14% до 29% по-висока C_{max} на ВН₄ при участници от японски произход в сравнение с не-японски произход в дозовия диапазон от 20 до 60 mg/kg сепиаптерин.

Бъбречно увреждане

ФК и безопасността на сепиаптерин не са проучвани при пациенти с бъбречно увреждане

Чернодробно увреждане

ФК и безопасността на сепиаптерин не са проучвани при пациенти с чернодробно увреждане.

Лекарствени взаимодействия

In vitro проучвания

In vitro проучвания показват, че е малко вероятно сепиаптерин и ВН₄ да подлежат на CYP450-медиран метаболизъм.

In vitro сепиаптерин не инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4, нито индуцира CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4.

In vivo проучвания

При здрави участници едновременното приложение на сепиаптерин (20 mg/kg) с единична доза куркумин (2 g), инхибитор на протеина на резистентност на рака на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP), леко повишава експозицията на ВН₄. Общите изчислени средногеометрични съотношения (geometric mean ratios, GMRs) (90% ДИ) за C_{max} на ВН₄ и площта под кривата концентрация-време от време нула до времето на последното количествено измерване (AUC_{0-last}) при едновременно приложение на сепиаптерин с куркумин в сравнение с монотерапия със сепиаптерин са съответно 1,24 (1,15–1,33) и 1,20 (1,13–1,28). Това леко повишение не се счита за клинично значимо.

Едновременното приложение на единична доза сепиаптерин при максималната терапевтична доза 60 mg/kg със субстрата на BCRP розувастатин (10 mg) не оказва ефект върху фармакокинетиката на розувастатин. Общите изчислени средногеометрични съотношения (90% ДИ) за C_{max} и AUC_{0-last} на розувастатин при едновременно приложение на розувастатин със сепиаптерин в сравнение със самостоятелно прилаган розувастатин са съответно 1,13 (1,00–1,28) и 1,02 (0,93–1,13).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

При плъхове след многократно перорално приложение се наблюдава свързана със сепиаптерин бъбречна тубулна дегенерация/регенерация, интерстициално възпаление и фиброза в резултат на отлагане на кристали в папиларните събирателни тубули. Тези находки са били частично обратими след 4-седмичен период на възстановяване и не е възникнала бъбречна токсичност при нива на експозиция на ВН₄, 2 пъти по-високи от клиничните нива на експозиция на ВН₄ при максималната препоръчителна доза при хора (МПДХ).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза (E460)

Изомалтитол (E953)
Манитол (E421)
Кроскармелоза натрий (E468)
Ксантанова гума (E415)
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)
Сукралоза (E955)
Магнезиев стеарат (E470)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

След реконституиране

Всяка доза трябва да се приложи веднага след реконституиране. Разтворът трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 24 часа, когато се съхранява в хладилник (2°C до 8°C), или в рамките на 6 часа на стайна температура (под 25°C).

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Саше от топлинно запечатано ламинирано алуминиево фолио: полиетилен терефталат, бял екструдирен полиетилен (връзка полиестер/фолиев), алуминиево фолио (бариера срещу влага) и топлинно запечатана йономерна смола (адхезив).

Всяка картонена опаковка съдържа 30 сашета с единична доза.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Указания за приложение чрез сонда за ентéralно хранене

- 1) Преди приложение се уверете, че сондата за ентéralно хранене (размер 6 Fr или 8 Fr) не е запушена.
- 2) Промийте сондата за ентéralно хранене с 10 ml вода.
- 3) Приложете необходимата доза Sephience перорален прах в рамките на 30 минути след смесване (вж. точка 4.2).
- 4) Промийте сондата за ентéralно хранене с най-малко 5 ml (спруветка с размер 6 Fr) или 15 ml (спруветка с размер 8 Fr) вода и приложете смива.

Този лекарствен продукт може да се прилага чрез силиконова и полиуретанова сонда за ентéralно хранене.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 юни 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза / риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Serphience 250 mg перорален прах в саше
сепиаптерин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 250 mg сепиаптерин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа изомалтитол (E953). За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорален прах
30 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Приложете всяка доза веднага след разтваряне. Изхвърлете сместа, ако не сте я използвали в рамките на 24 часа, когато се съхранява в хладилник (2°C до 8°C), или в рамките на 6 часа, ако се съхранява на стайна температура (под 25°C).

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1939/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Sephience 250 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

АЛУМИНИЕВО САШЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Serphience 250 mg перорален прах в саше
сепиаптерин
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

250 mg

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Serphience 1 000 mg перорален прах в саше
сепиаптерин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 1 000 mg сепиаптерин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа изомалтитол (E953). За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорален прах
30 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Приложете всяка доза веднага след реконституиране. Изхвърлете сместа, ако не сте я използвали в рамките на 24 часа, когато се съхранява в хладилник (2°C до 8°C), или в рамките на 6 часа, ако се съхранява на стайна температура (под 25°C).

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1939/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Sephience 1 000 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Алуминиево саше

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Serphience 1 000 mg перорален прах в саше
сепиаптерин
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 000 mg

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за пациента

Sephience 250 mg перорален прах в саше Sephience 1 000 mg перорален прах в саше сепиаптерин

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, дори ако признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Sephience и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Sephience
3. Как да приемате Sephience
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Sephience
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Sephience и за какво се използва

Sephience съдържа активното вещество сепиаптерин, което е синтетична версия на естественото вещество, необходимо за образуване на кофактор ВН4. Той е необходим на някои ензими (протеини) в организма за разграждане на аминокиселината фенилаланин до тирозин.

Sephience се използва за лечение на хиперфенилаланинемия (високи нива на фенилаланин в кръвта) при пациенти с фенилкетонурия (ФКУ) на всякаква възраст. Нашият организъм разгражда съдържащите се в храната протеини до аминокиселини. ФКУ е наследствено заболяване, при което хората не могат да разграждат аминокиселината фенилаланин, а това води до нейното натрупване в кръвта и мозъка, което може да бъде вредно.

Сепиаптерин помага на организма да разгражда фенилаланин, което му позволява да намали вредните излишни количества на фенилаланин в кръвта.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Sephience

Не приемайте Sephience

- ако сте алергични към сепиаптерин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Sephience.

Когато се лекувате със Sепhience, Вашият лекар или медицинска сестра редовно ще изследва кръвта Ви, за да проверява нивата на фенилаланин.

Има ограничен обем от данни за дългосрочната безопасност при пациенти с ФКУ (вижте точка 4 за оценените до момента нежелани реакции на Sепhience).

Други лекарства и Sепhience

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. **По-специално**, трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате някои лекарства, наречени „инхибитори на дихидрофолат редуктазата“, които включват антибиотици, имуносупресори и лекарства за лечение на рак (напр. триметоприм, метотрексат, пеметрексед, пралатрексат и триметрексат), лекарства, които предизвикват разширяване на кръвоносните съдове (като глицерилтринитрат, изосорбиддинитрат, натриев нитропрусид (SNP), молсидомин, миноксидил) или леводопа (използвано за лечение на болестта на Паркинсон). Употребата на тези лекарства може да наложи по-чест мониторинг на кръвните Ви показатели.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Като предпазна мярка, за предпочитане е да се избягва употребата на сепиаптерин, ако сте бременна или кърмите.

Не се очаква Sепhience да повлияе на фертилитета.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Sепhience да повлияе на способността за шофиране и работа с машини.

Sепhience съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на саше, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Sепhience съдържа изомалтитол (E953)

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Sепhience

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Sепhience се предлага под формата на прах, който се разтваря в течност, като вода или ябълков сок, или в мека храна, като сместа след това се приема през устата. Това лекарство може да се прилага и чрез сонда за ентерално хранене.

Каква доза Sепhience трябва да приемате

Дозата зависи от Вашата възраст и тегло в килограми (kg) и ще бъде изчислена от Вашия лекар, който я предписва за Вас (или Вашето дете). Въз основа на изчислената доза Вашият лекар ще Ви съобщи колко сашета трябва да приемате на ден.

Препоръчителната доза е:

Деца под 2 години

- На възраст под 6 месеца: 7,5 mg/kg телесно тегло веднъж дневно
- На възраст между 6 и 12 месеца: 15 mg/kg телесно тегло веднъж дневно
- На възраст между 12 и 24 месеца: 30 mg/kg телесно тегло веднъж дневно

Възрастни и деца на възраст над 2 години

Препоръчителната доза е 60 mg/kg телесно тегло веднъж дневно.

Как се приема Sephience

Sephience може да се смесва с вода, ябълков сок или меки храни, като ябълково пюре или конфитюри. Дозата се определя според възрастта и телесното тегло. Вашият лекар ще Ви каже:

- сашето с коя доза да използвате (250 mg или 1 000 mg)
- количеството вода, ябълков сок или меки храни, които трябва да се добавят към Sephience
- количеството, което ще трябва да приемете, за да получите предписаната Ви доза
- Ако е необходимо, Sephience може да се приложи чрез сонда за ентéralно хранене. За по-подробна информация как да направите това, моля, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Има 4 групи за приложение въз основа на възрастта и теглото.

1. За кърмачета на възраст под 12 месеца и с тегло 16 kg или по-малко (вижте Таблица 1)

- Приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар според предписаната Ви доза.
- За пациенти от тази дозова група ще се използва **едно** саше.
- Преди да отворите сашето Sephience перорален прах, го разклатете или потупайте върху твърда повърхност, за да се уверите, че прахът е на дъното.
- Отворете сашето Sephience перорален прах, като внимателно откъснете или отрежете горната му част.
- Разбъркайте съдържимото на **едно** саше от 250 mg в **9 ml** вода или ябълков сок.
- Бъркайте добре в продължение на 30 или повече секунди, за да няма бучки.
- След това сместа трябва да се приложи незабавно; в противен случай, сместа може да се съхранява до 24 часа в хладилник (2°C до 8°C) или до 6 часа, ако се съхранява на стайна температура (под 25°C).
- Ако не се приложи веднага, сместа трябва да се разбърка отново непосредствено преди приложение в продължение на най-малко 30 секунди или повече, докато стане хомогенна.
- Приложете необходимата доза (вижте Таблица 1) през устата, като използвате спринцовка, или през сондата за ентéralно хранене.
- Изплакнете спринцовката с допълнително количество вода или ябълков сок (най-малко 15 ml) и го погълнете, за да сте сигурни, че сте приели цялата доза.

Таблица 1: Изчисляване на дозата за деца под 12-месечна възраст според телесното им тегло

Тегло (kg)	Доза: 7,5 mg/kg/ден		Доза: 15 mg/kg/ден	
	Възраст: от 0 до по-малко от 6 месеца		Възраст: от 6 месеца до по-малко от 12 месеца	
	Брой сашета от 250 mg, които ще се използват	Обем за прилагане (ml)	Брой сашета от 250 mg, които ще се използват	Обем за прилагане (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

Тегло (kg)	Доза: 7,5 mg/kg/ден		Доза: 15 mg/kg/ден	
	Възраст: от 0 до по-малко от 6 месеца		Възраст: от 6 месеца до по-малко от 12 месеца	
	Брой сашета от 250 mg, които ще се използват	Обем за прилагане (ml)	Брой сашета от 250 mg, които ще се използват	Обем за прилагане (ml)
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. За деца на възраст от 12 месеца до по-малко от 2 години и с тегло 16 kg или по-малко (вижте Таблица 2)

- Приемайте това лекарство, точно както Ви е казал Вашият лекар според предписаната Ви доза.
- Преди да отворите сашето(ата) Sephience перорален прах, разклатете или потупайте върху твърда повърхност, за да се уверите, че прахът е на дъното.
- Отворете сашето(ата) Sephience перорален прах, като внимателно откъснете или отрежете горната му част.
- Разбъркайте съдържимото на всяко саше от 250 mg (вижте Таблица 2) с **9 ml** вода или ябълков сок. Когато се препоръчва прием на повече от едно саше, сашетата могат да се разбъркат със съответното количество вода или ябълков сок (напр. две сашета от 250 mg, смесени с 18 ml вода или ябълков сок).
- Бъркайте добре най-малко 30 или повече секунди, за да няма бучки в сместа.
- След разбъркване дозата трябва да се приложи незабавно; в противен случай, сместа може да се съхранява до 24 часа в хладилник (2°C до 8°C) или до 6 часа, когато се съхранява на стайна температура (под 25°C).
- Ако не се приложи веднага, сместа трябва да се разбърка отново непосредствено преди приложение в продължение на най-малко 30 секунди или повече, докато стане хомогенна.
- Приложете необходимата доза (вижте Таблица 2) през устата, като използвате спринцовка, или през сондата за ентéralно хранене.
- Изплакнете спринцовката с допълнително количество вода или ябълков сок (най-малко 15 ml) и го погълнете, за да сте сигурни, че сте приели цялата доза.

Таблица 2: Изчисляване на дозата за деца на възраст от 12 месеца до под 2 години според телесното им тегло

Тегло (kg)	Доза: 30 mg/kg/ден	
	Възраст: от 12 месеца до по-малко от 2 години	
	Брой сашета от 250 mg	Обем за прилагане (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. За деца на възраст над 2 години и с тегло 16 kg или по-малко (вижте Таблица 3)**
- Приемайте това лекарство, точно както Ви е казал Вашият лекар според предписаната Ви доза.
 - Преди да отворите сашето(ата) Sephience перорален прах, разклатете или потупайте върху твърда повърхност, за да се уверите, че прахът е на дъното.
 - Отворете сашето(ата) Sephience перорален прах, като внимателно откъснете или отрежете горната му част.
 - Разбъркайте всяко саше от 250 mg (вижте Таблица 3) с **9 ml** вода или ябълков сок. Сашетата могат да се разбъркат със съответното количество вода или ябълков сок (напр. две сашета от 250 mg се разбъркват с 18 ml вода или ябълков сок).
 - Бъркайте най-малко 30 или повече секунди, за да няма бучки в сместа.
 - След разбъркване дозата трябва да се приложи незабавно; в противен случай, сместа може да се съхранява до 24 часа в хладилник (2°C до 8°C) или до 6 часа, когато се съхранява на стайна температура (под 25°C).
 - Ако не се приложи веднага, сместа трябва да се разбърка отново непосредствено преди приложение в продължение на най-малко 30 секунди или повече, докато стане хомогенна.
 - Приложете необходимата доза (вижте Таблица 3) през устата, като използвате спринцовка или чаша, или през сондата за ентéralно хранене.
 - Изплакнете спринцовката с допълнително количество вода или ябълков сок (най-малко 15 ml) и го погълнете, за да сте сигурни, че сте приели цялата доза.

Таблица 3: Изчисляване на дозата за пациенти над 2-годишна възраст с тегло 16 kg или по-малко

Тегло (kg)	Доза: 60 mg/kg/ден	
	Възраст: 2 и повече години	
	Брой сашета от 250 mg	Обем за прилагане (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

* Вместо четири сашета от 250 mg може да се разбърка едно цяло саше от 1 000 mg с 36 ml вода или ябълков сок. Тази смес трябва да се приложи със спринцовка в обема, посочен в Таблица 3.

- 4. За пациенти на 2 или повече години и с тегло над 16 kg (вижте Таблица 4)**
- Приемайте това лекарство, точно както Ви е казал Вашият лекар според предписаната Ви доза.
 - Преди да отворите сашето(ата) Sephience перорален прах, разклатете или потупайте върху твърда повърхност, за да се уверите, че прахът е на дъното.
 - Отворете сашето(ата) Sephience перорален прах, като внимателно откъснете или отрежете горната му част.
 - Смесете всяко саше (вижте Таблица 4) с вода или ябълков сок (9 ml за всяко саше от 250 mg; 20 ml за всяко саше от 1 000 mg) или 2 супени лъжици ябълково пюре или конфитюр. Когато се препоръчва прием на повече от едно саше, сашетата могат да се разбъркат със съответното количество вода или ябълков сок (напр. две сашета от 250 mg, смесени с 9 ml вода или ябълков сок и едно саше от 1 000 mg, смесено с 20 ml вода или ябълков сок).

- Ако използвате вода или ябълков сок, разбъркайте добре за най-малко 30 секунди или повече, докато сместа няма бучки.
- Ако използвате ябълково пюре или конфитюр, разбъркайте добре за най-малко 60 секунди или повече, докато в сместа няма бучки.
- След разбъркване дозата трябва да се приложи незабавно; в противен случай, сместа може да се съхранява до 24 часа в хладилник (2°C до 8°C) или до 6 часа, когато се съхранява на стайна температура (под 25°C).
- Ако не се приема веднага, сместа трябва да се разбърка отново непосредствено преди приложение за най-малко 30 секунди или 60 секунди, както е посочено по-горе.
- Изпийте или приложете необходимата доза (вижте Таблица 4) през устата с помощта на стъклена или пластмасова чаша или дайте необходимата доза през сондата за ентéralно хранене.
- Изплакнете съда с допълнително количество вода или ябълков сок (най-малко 15 ml) и го глътнете, за да сте сигурни, че е приета цялата доза.

Таблица 4: Изчисляване на обема, необходим за прилагане на дозата за пациенти на възраст 2 и повече години и с тегло над 16 kg

Брой сашета от 250 mg	Брой сашета от 1 000 mg	Обем вода или ябълков сок (ml)
0	1	20
1	1	29
2	1	38
3	1	47
0	2	40
1	2	49
2	2	58
3	2	67
0	3	60
1	3	69
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

Ако сте пропуснали да приемете Sephience

Ако сте пропуснали да приемете дозата в определеното за целта време, приемете я веднага щом си спомните в същия ден или на следващия ден в обичайното време.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Sephience

Не спирайте приема на Sephience, без предварително да сте обсъдили това с Вашия лекар, тъй като нивата на фенилаланин в кръвта Ви могат да се повишат.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Инфекция в горните дихателни пътища (нос и гърло)
- Главоболие
- Диария
- Коремна болка

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Изпращения с необичаен цвят
- Ниски нива на фенилаланин (есенциална аминокиселина) в кръвта

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Saphience

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху сашето и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След смесване на лекарството го приемете незабавно. В противен случай сместа може да се съхранява до 24 часа в хладилник (2°C до 8°C) или до 6 часа на стайна температура (под 25°C).

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Saphience

- Активно вещество: сепиаптерин. Всяко саше съдържа 250 mg или 1 000 mg сепиаптерин.
- Други съставки: микрокристална целулоза (E460), изомалтитол (E953), манитол (E421), кроскармелоза натрий (E468), ксантанова гума (E415), колоиден силициев диоксид (E551), сукралоза (E955) и магнезиев стеарат (E470). Вижте точка 2 за допълнителна информация относно изомалтитол (E953) и натрий.

Как изглежда Saphience и какво съдържа опаковката

Пероралният прах е жълт до оранжев на цвят.

Прахът се съдържа в сашета за еднократна употреба по 250 mg или 1 000 mg сепиаптерин.

Saphience се предлага в картонени кутии, съдържащи 30 сашета по 250 mg или 1 000 mg.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**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

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.