

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sephience 250 mg πόσιμη κόνις σε φακελίσκο
Sephience 1.000 mg πόσιμη κόνις σε φακελίσκο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Sephience 250 mg πόσιμη κόνις σε φακελίσκο

Κάθε φακελίσκος περιέχει 250 mg σεπιαπτερίνης.

Sephience 1.000 mg πόσιμη κόνις σε φακελίσκο

Κάθε φακελίσκος περιέχει 1.000 mg σεπιαπτερίνης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Sephience 250 mg πόσιμη κόνις σε φακελίσκο
Κάθε φακελίσκος περιέχει 400 mg ισομαλιτιτόλης.

Sephience 1.000 mg πόσιμη κόνις σε φακελίσκο
Κάθε φακελίσκος περιέχει 1.600 mg ισομαλιτιτόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμη κόνις.

Κίτρινη έως πορτοκαλί κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Sephience ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπερφαινωλαλανιναιμίας (HPA) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με φαινυλκετονουρία (PKU).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας με Sephience πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της PKU.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση (mg/kg/ημέρα) του Sephience που θα χορηγείται από στόματος άπαξ ημερησίως βασίζεται στην ηλικία και το σωματικό βάρος (βλ. Πίνακα 1). Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 60 mg/kg/ημέρα. Η συνιστώμενη δόση Sephience σε ασθενείς ηλικίας ≥ 2 ετών είναι 60 mg/kg/ημέρα.

Ωστόσο, η δόση μπορεί να προσαρμοστεί σε χαμηλότερη δόση, εάν ο θεράπων ιατρός το κρίνει απαραίτητο ή κατάλληλο.

Πίνακας 1: Συνιστώμενη δόση με βάση την ηλικία και το σωματικό βάρος του ασθενούς

Ηλικία	Συνιστώμενη δόση (mg/kg) Sephience ανά ημέρα
0 έως < 6 μηνών	7,5 mg/kg/ημέρα
6 έως < 12 μηνών	15 mg/kg/ημέρα
12 μηνών έως < 2 ετών	30 mg/kg/ημέρα
≥ 2 ετών	60 mg/kg/ημέρα

Οι πίνακες 2 έως 5 παρακάτω παρέχουν πληροφορίες δοσολογίας ανά ηλικιακή ομάδα για ασθενείς που ζυγίζουν 16 kg ή λιγότερο σε διαφορετικές δόσεις (7,5, 15, 30 και 60 mg/kg/ημέρα).

Πίνακας 2: Συνιστώμενη δόση της πόσιμης κόνεως σε φακελίσκο Sephience ανά σωματικό βάρος σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 μηνών

Δόση	7,5 mg/kg/ημέρα		
Ηλικία	0 έως < 6 μηνών		
Βάρος (kg)	Συνολική δόση (mg)	Αριθμός φακελίσκων (250 mg)	Όγκος χορηγούμενης δόσης (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

Πίνακας 3: Συνιστώμενη δόση της πόσιμης κόνεως σε φακελίσκο Sephience ανά σωματικό βάρος σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 6 μηνών έως κάτω των 12 μηνών

Δόση	15 mg/kg/ημέρα		
Ηλικία	6 μηνών έως < 12 μηνών		
Βάρος (kg)	Συνολική δόση (mg)	Αριθμός φακελίσκων (250 mg)	Όγκος χορηγούμενης δόσης (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

Δόση	15 mg/kg/ημέρα		
Ηλικία	6 μηνών έως < 12 μηνών		
Βάρος (kg)	Συνολική δόση (mg)	Αριθμός φακελίσκων (250 mg)	Όγκος χορηγούμενης δόσης (mL) (25 mg/mL)
12	180	1	7,2
13	195	1	7,8
14	210	1	8,4
15	225	1	9
16	240	1	9,6

Πίνακας 4: Συνιστώμενη δόση της πόσιμης κόνεως σε φακελίσκο Sephience ανά σωματικό βάρος σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 12 μηνών έως κάτω των 2 ετών

Δόση	30 mg/kg/ημέρα		
Ηλικία	12 μηνών έως < 2 ετών		
Βάρος (kg)	Συνολική δόση (mg)	Αριθμός φακελίσκων (250 mg)	Όγκος χορηγούμενης δόσης (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

Πίνακας 5: Συνιστώμενη δόση της πόσιμης κόνεως σε φακελίσκο ανά σωματικό βάρος σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω

Δόση	60 mg/kg/ημέρα		
Ηλικία	≥ 2 ετών		
Βάρος (kg)	Συνολική δόση (mg)	Αριθμός διαλυμένων φακελίσκων (250 mg)	Όγκος χορηγούμενης δόσης (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

* Αντί για τέσσερις φακελίσκους των 250 mg, 1 πλήρης φακελίσκος των 1.000 mg μπορεί να αναμειγνύεται με 36 mL νερό ή χυμό μήλου. Αυτό το μείγμα θα πρέπει να χορηγείται με σύριγγα, σύμφωνα με τον χορηγούμενο όγκο δόσης που περιγράφεται λεπτομερώς στον Πίνακα 5.

Συνιστώμενη δόση πόσιμης κόνεως σε φακελίσκο Sephience ανά σωματικό βάρος για ασθενείς 2 ετών και άνω και βάρους 16 kg ή περισσότερο

Η συνιστώμενη δόση είναι 60 mg/kg/ημέρα.

Για δόσεις συντήρησης μεγαλύτερες ή ίσες με 1.000 mg, η υπολογιζόμενη ημερήσια δόση θα πρέπει να στρογγυλοποιείται στο πλησιέστερο πολλαπλάσιο των 250 mg ή 1.000 mg, κατά περίπτωση. Για παράδειγμα, μια υπολογισμένη δόση από 1.251 έως 1.374 mg θα πρέπει να στρογγυλοποιηθεί προς τα κάτω στα 1.250 mg που αντιστοιχούν σε 1 φακελίσκο των 250 mg και 1 φακελίσκο των 1.000 mg. Μια υπολογισμένη δόση από 1.375 έως 1.499 mg θα πρέπει να στρογγυλοποιείται έως τα 1.500 mg που αντιστοιχούν σε 2 φακελίσκους των 250 mg και 1 των 1.000 mg.

Παραλειφθείσα δόση

Μια δόση που παραλείφθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται το συντομότερο δυνατό. Το κανονικό δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να συνεχιστεί την επόμενη ημέρα.

Διακοπή της θεραπείας

Στη βασική κλινική μελέτη Φάσης 3, χρησιμοποιήθηκε ένα όριο 15% ή μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων φαινυλαλανίνης (Phe) στο αίμα για τον προσδιορισμό της ανταπόκρισης.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ελεγχόμενης αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν μείωση 15% ή μεγαλύτερη μείωση στα επίπεδα Phe στο αίμα μετά τη λήψη σεπιαπερίνης για 14 ημέρες.

Ο προσδιορισμός της ανταπόκρισης για έναν ασθενή με PKU και η διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος είναι στη διακριτική ευχέρεια του θεράποντος ιατρού.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Sephience σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω δεν έχουν τεκμηριωθεί. Απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Sephience σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 5.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Sephience σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στις κλινικές μελέτες Φάσης 3 του Sephience, ορισμένοι παιδιατρικοί ασθενείς παρουσίασαν υποφαινυλαλανιναιμία συμπεριλαμβανομένων ορισμένων ασθενών με πολλαπλά χαμηλά επίπεδα Phe στο αίμα (βλ. παράγραφο 4.8).

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το Sephience θα πρέπει να χορηγείται μία φορά την ημέρα με γεύμα, χρησιμοποιώντας τη δοσολογία mg/kg.

Η πόσιμη κόνις Sephience διατίθεται σε μεμονωμένους φακελίσκους των 250 mg ή 1.000 mg και θα πρέπει να αναμειγνύεται σε νερό, χυμό μήλου ή μια μικρή ποσότητα μαλακών τροφών, όπως σάλτσα μήλου και μαρμελάδες.

Το Sephience προορίζεται για μακροχρόνια χρήση.

Ασθενείς που ζυγίζουν λιγότερο από 16 kg

Το Sephience θα πρέπει να αναμειγνύεται με νερό ή χυμό μήλου (9 mL για κάθε φακελίσκο των 250 mg, 36 mL για κάθε φακελίσκο των 1.000 mg) και ένα μέρος αυτού του μείγματος που αντιστοιχεί σε μια απαιτούμενη δόση θα πρέπει να χορηγείται από στόματος μέσω μιας δοσιμετρικής σύριγγας. Το παρασκεύασμα θα πρέπει να αναμειγνύεται καλά για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα μέχρι να γίνει ομοιόμορφο και χωρίς σβόλους, πριν αναρροφηθεί στη δοσιμετρική σύριγγα. Μόλις αναμειχθεί, η δόση θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως. Εάν δεν χορηγηθεί αμέσως, το υγρό μείγμα μπορεί να χορηγηθεί εντός 6 ωρών ή 24 ωρών, όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω των 25 °C) ή σε ψυγείο (2 °C-8 °C), αντίστοιχα. Το παρασκεύασμα θα πρέπει να αναμειχθεί για άλλη μια φορά για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα, πριν από τη χορήγηση. Η σύριγγα πρέπει να ξεπλένεται με επιπλέον νερό ή χυμό (τουλάχιστον 15 mL) για να αφαιρούνται οποιαδήποτε υπολείμματα και να καταπίνονται αμέσως.

Ασθενείς που ζυγίζουν 16 kg ή περισσότερο

Το Sephience θα πρέπει να αναμειγνύεται με νερό ή χυμό μήλου (9 mL για κάθε φακελίσκο των 250 mg, 20 mL για κάθε φακελίσκο των 1.000 mg) ή μαλακές τροφές (2 κουταλιές της σούπας συνολικά). Το παρασκεύασμα θα πρέπει να αναμειγνύεται καλά για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα με νερό ή χυμό μήλου και για τουλάχιστον 60 δευτερόλεπτα με μαλακές τροφές μέχρι να γίνει ομοιόμορφο και χωρίς σβόλους. Μόλις αναμειχθεί, χορηγήστε αμέσως τη δόση. Εάν δεν χορηγηθούν αμέσως, τα μείγματα υγρών και μαλακών τροφών μπορούν να χορηγηθούν εντός 6 ωρών ή 24 ωρών όταν φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω των 25 °C) ή σε ψυγείο (2 °C-8 °C), αντίστοιχα. Τα υγρό μείγμα και τα μείγματα μαλακών τροφών θα πρέπει να αναμειγνύονται για άλλη μια φορά για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα και 60 δευτερόλεπτα, αντίστοιχα, πριν από τη χορήγηση. Το δοχείο θα πρέπει να ξεπλένεται με επιπλέον νερό ή χυμό (τουλάχιστον 15 mL) για να αφαιρούνται οποιαδήποτε υπολείμματα και να καταπίνονται αμέσως.

Χορήγηση μέσω σωλήνα εντερικής σίτισης

Η πόσιμη κόνις Sephience μπορεί να χορηγηθεί μέσω σωλήνα εντερικής σίτισης 6 Fr ή 8 Fr μετά την ανάμειξη με νερό. Πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες του κατασκευαστή του σωλήνα σίτισης πριν από τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος. Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία του Sephience πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διατροφική πρόσληψη

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Sephience θα πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικές κλινικές αξιολογήσεις για να ευθυγραμμίζονται με τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψής τους σχετικά με την κατάλληλη πρόσληψη διατροφικής Phe (όπως παρακολούθηση των επιπέδων Phe και τυροσίνης στο αίμα και διατροφική πρόσληψη).

Συγχορήγηση με αναστολείς της αναγωγής του διυδροφυλλικού οξέος (DHFR)

Η συγχορήγηση της σεπιαπτερίνης με αναστολείς του DHFR (π.χ. τριμεθοπρίμη, μεθοτρεξάτη, πεμετρεξίδη, πραλατρεξάτη και τριμετρεξάτη) μπορεί να απαιτεί πιο συχνή παρακολούθηση των επιπέδων Phe στο αίμα (βλ. παράγραφο 4.5).

Δεδομένα μακροπρόθεσμης ασφάλειας

Τα δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας σε ασθενείς με PKU είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 4.8 για ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αξιολογηθεί έως σήμερα για τη σεπιαπτερίνη).

Έκδοχα με γνωστή δράση

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Το φαρμακευτικό προϊόν αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φακελίσκο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Περιεκτικότητα σε Ισομαλιτόλη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας σε γλυκόζη δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς αναγωγής της σεπιαπτερίνης (SR)

Η χορηγούμενη από στόματος σεπιαπτερίνη απορροφάται γρήγορα και μετατρέπεται γρήγορα και εκτενώς από SR και καρβονυλ-αναγωγή σε 7,8-διυδροβιοπτερίνη (BH2), η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται μονοκατευθυντικά σε BH4 από το DHFR. Η συγχορήγηση ενός αναστολέα SR αναμένεται να έχει ελάχιστη επίδραση στον βιομετασχηματισμό της σεπιαπτερίνης λόγω της αντισταθμιστικής επίδρασης της καρβονυλ-αναγωγής. Φυσιολογικά επίπεδα Phe στο αίμα αναφέρθηκαν σε ασθενείς με ανεπάρκεια SR. Ωστόσο, συνιστάται προσοχή και συχνότερη παρακολούθηση της Phe στο αίμα όταν το Sephience συγχορηγείται με αναστολείς SR, όπως η σουλφασαλαζίνη ή η σουλφामεθοξαζόλη.

Αναστολείς DHFR

Το DHFR μεσολαβεί στη μετατροπή του BH2 σε BH4, η αναστολή του DHFR θα μπορούσε ενδεχομένως να οδηγήσει σε χαμηλότερη συγκέντρωση BH4. Ωστόσο, η επίδραση στη συγκέντρωση της σεπιαπτερίνης αναμένεται να είναι ελάχιστη λόγω της ύπαρξης πολλαπλών οδών αποβολής. Απαιτούνται προσοχή και συχνότερη παρακολούθηση της Phe στο αίμα σε ασθενείς όταν η σεπιαπτερίνη συγχορηγείται με αναστολέα DHFR, όπως τριμεθοπρίμη, μεθοτρεξάτη, πεμετρεξίδη, πραλατρεξάτη και τριμετρεξάτη (βλ. παράγραφο 4.4).

Αγγειοδιασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση του Sephience με φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν αγγειοδιαστολή, επηρεάζοντας τον μεταβολισμό ή τη δράση του νιτρικού οξειδίου (NO), συμπεριλαμβανομένων των κλασσικών δοτών NO (π.χ. τρινιτρική γλυκερίνη [GTN], δινιτρική ισοσορβίδη [ISDN], νιτροπρωσσικό νάτριο [SNP] και μολσιδομίνη), αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE-5) (π.χ. σιλденаφίλη, βαρδεναφίλη ή ταδαλαφίλη) και μινοξιδίλη. Σε μελέτες σε ζώα, το BH4 που χορηγήθηκε από του στόματος σε συνδυασμό με αναστολέα PDE-5 δεν είχε καμία επίδραση στην αρτηριακή πίεση.

Λεβοντόπα

Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση Sephience σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με λεβοντόπα για την παρακολούθηση των νευρολογικών διαταραχών όπως η επιδείνωση των ακούσιων μυικών σπασμών, η αυξημένη διέγερση και ευερεθιστότητα, οι επιληπτικές κρίσεις και η επιδείνωση των επιληπτικών κρίσεων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της σεπιαπερίνης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες με τη σεπιαπερίνη σε έγκυες γυναίκες.

Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Sephience κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η σεπιαπερίνη/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία με το Sephience, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες για την επίδραση της σεπιαπερίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση επιβλαβή επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Sephience δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Όπως παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν: λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού (19,8%), κεφαλαλγία (15,3%), διάρροια (14,9%), ακολουθούμενη από κοιλιακό άλγος (12,2%), κόπρανα αποχρωματισμένα (4,5%) και υποφαινωλαανιαιμία (2,7%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η επιλογή των ανεπιθύμητων ενεργειών της σεπιαπερίνης βασίστηκε στα διαθέσιμα στοιχεία από κλινικές δοκιμές. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως παρουσιάζεται παρακάτω με τη μορφή πίνακα, υπολογίστηκε με βάση τα συγκεντρωτικά δεδομένα από τις 2 προεγκριτικές κλινικές μελέτες σε ασθενείς με PKU (μελέτη PTC923-MD-003-PKU και μελέτη PTC923-MD-004-PKU). Αυτά τα δεδομένα περιέλαβαν 222 ασθενείς που εκτέθηκαν στη σεπιαπερίνη έως 60 mg/kg/ημέρα από τους οποίους: 15 (6,8%) ήταν < 2 ετών, 25 (11,3%) ήταν 2 έως < 6 ετών, 46 (20,7%) ήταν 6 έως < 12 ετών, 55 (24,8%) ήταν 12 έως < 18 ετών και 81 (36,5%) ήταν ≥ 18 ετών και η διάμεση διάρκεια της θεραπείας (σε εβδομάδες) ήταν 34,286.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω (Πίνακας 6) ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) σύμφωνα με τη MedDRA. Εντός κάθε SOC, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με φθίνουσα συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 6: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη MedDRA	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
Γαστρεντερικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Διάρροια
	Συχνές	Κοιλιακό άλγος* Αποχρωματισμένα κόπρανα
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Συχνές	Υποφαινυλαανιναιμία

* Ομαδοποίηση 3 προτιμώμενων όρων της MedDRA: κοιλιακό άλγος, κοιλιακό άλγος άνω κοιλίας, κοιλιακή δυσφορία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Συνολικά, στις κλινικές μελέτες για την PKU, η σεπιαπερίνη ήταν καλά ανεκτή σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα ανεπιθύμητων ενεργειών σε όλες τις ηλικιακές ομάδες παιδιατρικών ασθενών ήταν σύμφωνες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες. Τα δεδομένα μακροπρόθεσμης ασφάλειας είναι περιορισμένα.

Αναφορά πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν διατίθεται ειδικό αντίδοτο για υπερδοσολογία με το Sephience. Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με Sephience θα πρέπει να περιλαμβάνει υποστηρικτική ιατρική φροντίδα, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και της παρατήρησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα προϊόντα πεπτικής οδού και μεταβολισμού, Διάφορα προϊόντα πεπτικής οδού και μεταβολισμού, κωδικός ATC: A16AX28

Μηχανισμός δράσης

Η σεπιαπερίνη είναι ένα φυσικό πρόδρομο μόριο του ενζυμικού συμπαράγοντα BH₄, ενός κρίσιμου συμπαράγοντα για την υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης (PAH). Η σεπιαπερίνη δρα φαρμακολογικά ως διπλά λειτουργικό μόριο συνόδος (σεπιαπερίνη και BH₄ έкаστη με τη δική της συγγένεια δέσμευσης σε μια παραλλαγή της PAH), συμπεριλαμβανομένων των παραλλαγών της PAH που απαντώνται συχνά στην PKU και είναι γνωστό ότι δεν είναι ευαίσθητες στην BH₄, για τη βελτίωση της δραστηριότητας του ελαττωματικού ενζύμου της PAH, επιτυγχάνοντας υψηλή συγκέντρωση της BH₄ ενδοκυτταρικά. Με την ενίσχυση της δομικής σταθερότητας του εσφαλμένα αναδιπλωμένου ενζύμου της PAH και την αύξηση των ενδοκυττάρων συγκεντρώσεων της BH₄, η σεπιαπερίνη μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά τα επίπεδα Phe στο αίμα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της σεπιαπτερίνης αξιολογήθηκε σε τρεις κλινικές μελέτες σε ασθενείς με PKU.

Η **Μελέτη 1 (PTC923-MD-003-PKU)** ήταν μια 2 μερών, παγκόσμια, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη 157 ασθενών όλων των ηλικιών με PKU.

Στο Μέρος 1 της μελέτης ελέγχθηκε η ανταπόκριση στη σεπιαπτερίνη, με 14 ημέρες ανοικτής επισήμανσης με σεπιαπτερίνη ακολουθούμενη από τουλάχιστον 14 ημέρες έκπλυσης της σεπιαπτερίνης. Επιπλέον, το 73,1% (114/156) των συμμετεχόντων στη μελέτη επέδειξαν μείωση $\geq 15\%$ στα επίπεδα της Phe στο αίμα ως ανταπόκριση στη σεπιαπτερίνη. Η δόση της σεπιαπτερίνης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 2 ετών ήταν 60 mg/kg/ημέρα.

Οι ασθενείς έλαβαν οδηγίες να συνεχίσουν τη συνήθη διατροφή τους χωρίς τροποποίηση. Οι ασθενείς ηλικίας ≥ 2 ετών που παρουσίασαν μείωση $\geq 15\%$ των επιπέδων Phe στο αίμα ταξινομήθηκαν ως ανταποκρινόμενοι και συνέχισαν στο Μέρος 2 (n = 110). Μετά την περίοδο έκπλυσης από το Μέρος 1, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν εξίσου είτε σε σεπιαπτερίνη 20 mg/kg/ημέρα για τις Εβδομάδες 1 και 2, 40 mg/kg/ημέρα για τις Εβδομάδες 3 και 4, 60 mg/kg/ημέρα για τις Εβδομάδες 5 και 6 (n = 56) ή σε εικονικό φάρμακο (n = 54) για 6 εβδομάδες. Η κύρια αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση τη μέση μεταβολή των επιπέδων Phe στο αίμα από την έναρξη έως τις Εβδομάδες 5 και 6 στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με σεπιαπτερίνη σε σύγκριση με τη μέση μεταβολή στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς που επέδειξαν μείωση $\geq 30\%$ στα επίπεδα Phe στο αίμα κατά τη διάρκεια του Μέρους 1. Στο Μέρος 2, τα δημογραφικά στοιχεία ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των 2 σκελών θεραπείας (Πίνακας 7). Η διάμεση ηλικία κατά τον χρόνο λήψης της συναίνεσης μετά από ενημέρωση ήταν τα 14 έτη (εύρος: 2-54) και οι συμμετέχοντες, όσον αφορά τη φυλή, ήταν κυρίως λευκοί (91,8%). Περισσότεροι από τους μισούς (65,5%) από τους 110 συμμετέχοντες είχαν διάγνωση PKU κατά τη γέννηση και η πλειονότητα (82,7%) είχε «βιοχημικά καθορισμένη» μη κλασική PKU.

Πίνακας 7: Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά έναρξης

	Συμμετέχοντες μόνο στο Μέρος 1 (n = 47)	Τυχαιοποιημένοι και υπό θεραπεία συμμετέχοντες στο Μέρος 2			Συνολικά θεραπευμένοι συμμετέχοντες ς (n = 157)
		Σεπιαπτερίνη (n = 56)	Εικονικό φάρμακο (n = 54)	Συνολικά (n = 110)	
Ηλικία (έτη)					
n	47	56	54	110	157
Μέση τιμή (SD)	18,4 (15,07)	16,5 (11,12)	18,4 (10,65)	17,4 (10,88)	17,7 (12,24)
Διάμεση τιμή (ελάχιστη, μέγιστη)	15,0 (1, 61)	13,0 (2, 47)	15,0 (4, 54)	14,0 (2, 54)	14,0 (1, 61)
Ηλικιακή κατηγορία, n (%)					
≥ 1 - < 2 ετών	3 (6,4)	0	0	0	3 (1,9)
≥ 2 - < 6 ετών	5 (10,6)	7 (12,5)	3 (5,6)	10 (9,1)	15 (9,6)
≥ 6 - < 12 ετών	11 (23,4)	17 (30,4)	12 (22,2)	29 (26,4)	40 (25,5)
≥ 12 - < 18 ετών	10 (21,3)	14 (25,0)	19 (35,2)	33 (30,0)	43 (27,4)
> 18 ετών	18 (38,3)	18 (32,1)	20 (37,0)	38 (34,5)	56 (35,7)

SD, τυπική απόκλιση

Η διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων θεραπείας ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,0001$) (Πίνακας 8).

Πίνακας 8: Μέση μεταβολή των επιπέδων της Phe στο αίμα από την έναρξη έως την Εβδομάδα 5 και την Εβδομάδα 6 στο Μέρος 2 (ομάδα κύριας ανάλυσης με μείωση της Phe από την έναρξη $\geq 30\%$ κατά τη διάρκεια του Μέρους 1)

	Σεπιαπτερίνη (n = 49)	Εικονικό φάρμακο (n = 49)	Διαφορά της σεπιαπτερίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου	Τιμή p
Έναρξη				
Μέση τιμή (SD)	646,11 (253,007)	654,04 (261,542)		
Εβδομάδες 5 και 6**				
Μέση τιμή (SD)	236,04 (174,942)	637,85 (259,886)		
Μέση μεταβολή από την έναρξη ($\mu\text{mol/L}$)	-410,07 (204,442)	-16,19 (198,642)		
Μέση ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη (%)	-62,8%	1,4%		
Μέση εκτίμηση LS για τη μέση μεταβολή από την έναρξη				
Μέση LS (SE)	-415,75 (24,066)	-19,88 (24,223)	-395,87 (33,848)	< 0,0001
95% ΔΕ	(-463,52, -367,97)	(-67,97, 28,21)	(-463,07, -328,66)	

ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, LS: ελαχίστων τετραγώνων, MMRM: μεικτό μοντέλο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, Phe: φαινυλαλανίνη, SD: τυπική απόκλιση, SE: τυπικό σφάλμα

* Η Έναρξη είναι ο μέσος όρος των επιπέδων Phe στο αίμα την Ημέρα -1 και την Ημέρα 1 στο Μέρος 2.

** Οι συγκεντρώσεις της Phe στο αίμα βασίστηκαν σε μέσες τιμές κατά τη διάρκεια των Εβδομάδων 5 και 6. Οι μέσες τιμές LS, τα τυπικά σφάλματα, τα διαστήματα εμπιστοσύνης και οι τιμές p προέρχονταν από ένα MMRM με τη μεταβολή της Phe στο αίμα από την έναρξη έως τις αξιολογήσεις μετά την έναρξη ως μεταβλητή ανταπόκρισης και σταθερές επιδράσεις για τη θεραπεία, την Phe στο αίμα κατά την έναρξη, το στρώμα Phe κατά την έναρξη, την επίσκεψη και την αλληλεπίδραση θεραπείας ανά επίσκεψη.

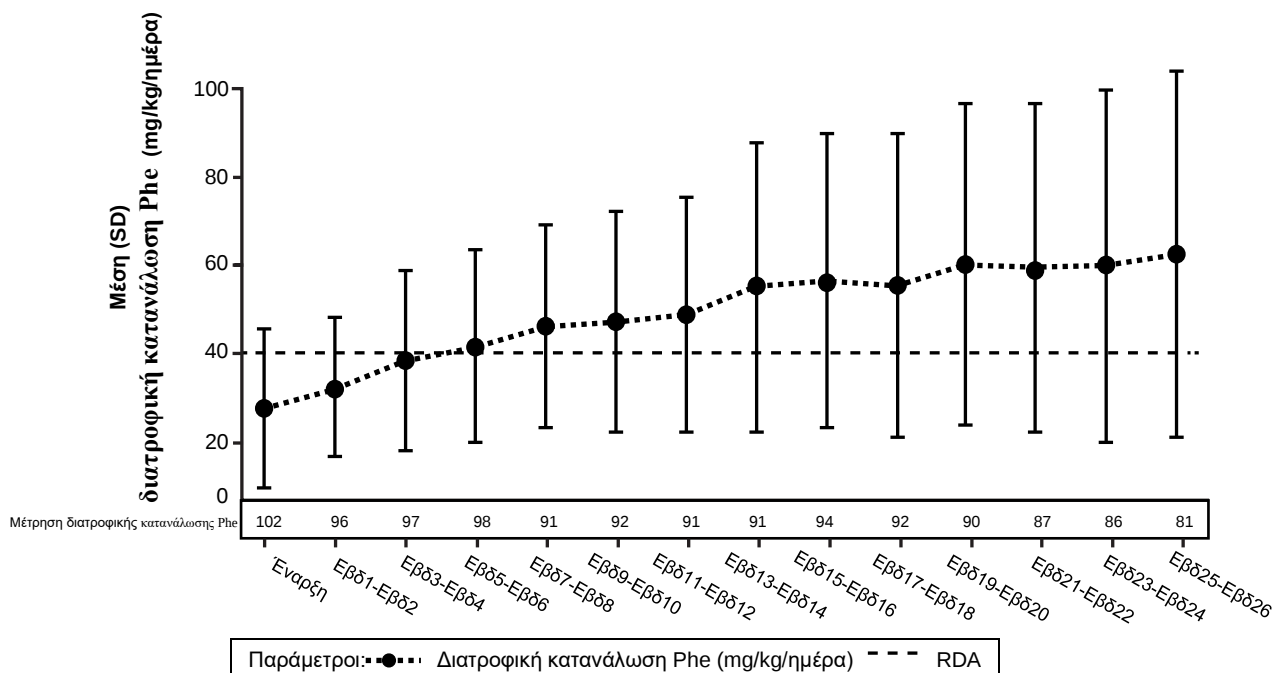
Παρόμοιες ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν στον πληθυσμό των ασθενών με κλασική PKU (cPKU), με μείωση 69% της Phe στο αίμα την Εβδομάδα 6 σε ασθενείς που λάμβαναν σεπιαπτερίνη (n = 6) έναντι αύξησης 3% μετά το εικονικό φάρμακο (n = 9).

Η Μελέτη 2 (PKU-002) ήταν μια Φάσης 2, τυχαιοποιημένη, διπλά διασταυρωμένη, ανοικτής επισημάνσης, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, κλινική μελέτη απόδειξης των εικαζόμενων χαρακτηριστικών για τη σεπιαπτερίνη σε ασθενείς με PKU.

Η μελέτη αποτελούνταν από 6 ομάδες ακολουθιών 4 ασθενών ανά ομάδα για συνολικά 24 ασθενείς. Κάθε ομάδα ακολουθίας τυχαιοποιήθηκε για να λάβει θεραπείες 7 ημερών με σεπιαπτερίνη 60 mg/kg/ημέρα, σεπιαπτερίνη 20 mg/kg/ημέρα και διυδροχλωρική σαπροπτερίνη 20 mg/kg/ημέρα, με τυχαία σειρά, ακολουθούμενη από έκπλυση 7 ημερών μετά από κάθε θεραπεία. Η προκαταρκτική αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε από τη μείωση των συγκεντρώσεων Phe στο αίμα. Τα αποτελέσματα της κύριας εβδομαδιαίας μέσης ανάλυσης αποτελεσματικότητας κατέδειξαν ότι η θεραπεία με σεπιαπτερίνη οδήγησε σε μείωση των συγκεντρώσεων Phe στο αίμα σε σχέση με την έναρξη, η οποία ήταν στατιστικά σημαντική για όλες τις θεραπείες (n = 24). Ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σεπιαπτερίνη, ανεξάρτητα από τη δόση, παρουσίασε μειώσεις της Phe στο πλάσμα τουλάχιστον 10%, 20% και 30% σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν σαπροπτερίνη 20 mg/kg/ημέρα. Περισσότεροι ασθενείς που λάμβαναν σεπιαπτερίνη 60 mg/kg/ημέρα πέτυχαν κανονικοποιημένες συγκεντρώσεις Phe στο πλάσμα ($< 120 \mu\text{mol/L}$) και Phe στο αίμα εντός του στοχευόμενου εύρους ($\leq 360 \mu\text{mol/L}$) σε σύγκριση με τη σαπροπτερίνη 20 mg/kg/ημέρα. Σε ασθενείς με cPKU, η θεραπεία με σεπιαπτερίνη (60 mg/kg/ημέρα) οδήγησε σε σημαντική μείωση της συγκέντρωσης της Phe στο αίμα σε σχέση με την έναρξη.

Η Μελέτη 3 (PTC923-MD-004-PKU) είναι μια εν εξελίξει, Φάσης 3, πολυκεντρική, ανοικτής επισημάνσης κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της διατροφικής ανοχής της Phe κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας με σεπιαπτερίνη σε ασθενείς με PKU. Εκατόν εξήντα εννέα (169) ασθενείς έλαβαν θεραπεία με σεπιαπτερίνη 7,5 mg/kg/ημέρα σε συμμετέχοντες ηλικίας 0 έως < 6 μηνών, 15 mg/kg/ημέρα σε συμμετέχοντες ηλικίας 6 έως < 12 μηνών, 30 mg/kg/ημέρα σε συμμετέχοντες ηλικίας 12 μηνών έως < 2 ετών ή 60 mg/kg/ημέρα σε συμμετέχοντες ηλικίας ≥ 2 ετών. Τα ενδιάμεσα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ημερήσια χορήγηση σεπιαπτερίνης σχετίζεται με περίπου 2,3 φορές αύξηση της μέσης ημερήσιας κατανάλωσης Phe (27,6 mg/kg/ημέρα κατά την έναρξη έναντι 62,5 mg/kg/ημέρα την Εβδομάδα 26) διατηρώντας παράλληλα τα επίπεδα Phe < 360 μmol/L. Η πλειονότητα των ασθενών πέτυχε μείωση της Phe στο αίμα κατά τουλάχιστον 15% (76,7% των συμμετεχόντων) ή κατά τουλάχιστον 30% (67,4% των συμμετεχόντων) (Εικόνα 1).

Εικόνα 1: Μέση (SD) διατροφική κατανάλωση Phe με την πάροδο του χρόνου κατά την αξιολόγηση διατροφικής ανοχής Phe (ομάδα ανάλυσης διατροφικής ανοχής Phe)



Phe: φαινυλαλανίνη, PKU: φαινυλκετονουρία, RDA: συνιστώμενη ημερήσια ανοχή, SD: τυπική απόκλιση, Εβδ.: εβδομάδα

Σημείωση: Ως έναρξη ορίζεται ο μέσος όρος της ημερήσιας κατανάλωσης διατροφικής Phe (mg/kg/ημέρα) τον Μήνα 1. Η RDA είναι 0,8 g πρωτεΐνης/kg, που είναι ισοδύναμη με περίπου 40 mg/kg/ημέρα Phe. Τα επίπεδα Phe στο αίμα κατά την έναρξη είναι ο μέσος όρος της περιόδου πριν από την αξιολόγηση την Εβδομάδα 1-2. 1 g πρωτεΐνης είναι ισοδύναμο με περίπου 50 mg Phe.

Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η θεραπεία με σεπιαπτερίνη μπορεί να επιτρέψει την απελευθέρωση της εξαιρετικά περιοριστικής διατροφής που πρέπει να τηρούν οι ασθενείς με PKU.

Οι ασθενείς με ιστορικό αλλεργιών ή ανεπιθύμητων ενεργειών στη συνθετική BH4 αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Sephience σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην HPA (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση, η σεπιαπερίνη απορροφάται γρήγορα και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα εμφανίζονται σε περίπου 1 έως 3 ώρες και μειώνονται κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης (0,75 ng/mL) γρήγορα (γενικά μέσα σε 12 ώρες). Η μέγιστη συγκέντρωση της σεπιαπερίνης στο πλάσμα (C_{max}) ήταν περίπου 2,80 ng/mL μετά τη δόση των 60 mg/kg/ημέρα για 7 ημέρες με διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλής θερμιδικής αξίας. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση της σεπιαπερίνης μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσης.

Η σεπιαπερίνη στο πλάσμα μεταβολίζεται εκτεταμένα για να σχηματίσει τον φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη BH₄. Ο φαινόμενος τελικός χρόνος ημιζωής για την BH₄ είναι περίπου 5 ώρες. Τόσο η τιμή C_{max} της BH₄, όσο και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου από τον χρόνο μηδέν έως τις 24 ώρες μετά τη δόση (AUC_{0-24h}) αυξήθηκαν με τη δόση, ενώ η αύξηση ήταν μικρότερη συγκριτικά με την αναλογική αύξηση της δόσης όταν η δόση της σεπιαπερίνης ήταν πάνω από 20 mg/kg. Δεν υπάρχει συσσώρευση της BH₄ μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις σεπιαπερίνης έως 60 mg/kg για 7 ημέρες.

Επίδραση της τροφής

Όταν η σεπιαπερίνη χορηγήθηκε με γεύμα χαμηλό σε λιπαρά και θερμιδική αξία στο εύρος δόσεων από 20 έως 60 mg/kg, οι εκθέσεις στην BH₄ ήταν 1,69 έως 1,72 φορές υψηλότερες για την C_{max} και 1,62 έως 1,73 φορές υψηλότερες για την AUC_{0-24h} σε σύγκριση με τη χορήγηση υπό συνθήκες νηστείας. Όταν η σεπιαπερίνη χορηγήθηκε με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και θερμίδες, οι εκθέσεις στην BH₄ ήταν 2,21 έως 2,26 φορές υψηλότερες για την C_{max} και 2,51 έως 2,84 φορές υψηλότερες για την AUC_{0-24h} σε σύγκριση με τη χορήγηση υπό συνθήκες νηστείας.

Η σεπιαπερίνη μπορεί να λαμβάνεται με οποιοδήποτε γεύμα οποιαδήποτε ώρα της ημέρας την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Κατανομή

Η πρόσδεση της σεπιαπερίνης ή της BH₄ στην πρωτεΐνη του πλάσματος είναι χαμηλή και η πλειονότητα της σεπιαπερίνης και της BH₄ στο πλάσμα έχουν την ελευθερία να ασκούν φαρμακολογικές επιδράσεις. *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η σεπιαπερίνη δεσμεύεται (μέση τιμή 15,4%) στην πρωτεΐνη του πλάσματος παρουσία 0,1% διθειοθρεϊτόλης στο εύρος συγκέντρωσης από 0,1 έως 10 μM. Η BH₄ ήταν 41,3% (στα 2 μM), 33,0% (στα 5 μM) και 24,1% (στα 15 μM) δεσμευμένη σε πρωτεΐνη στο ανθρώπινο πλάσμα παρουσία 0,5% β-μερκαπτοαιθανόλης.

Σε υγιή άτομα, παρατηρήθηκε αυξημένη συγκέντρωση της BH₄ στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό μετά από επαναλαμβανόμενη από στόματος χορήγηση σεπιαπερίνης.

Βιομετασχηματισμός

Η σεπιαπερίνη μεταβολίζεται από SR/καρβονυλ-αναγωγή και DHFR σε μια μονής κατεύθυνσης διαδικασία 2 βημάτων για τον σχηματισμό BH₄. Ο μεταβολισμός της BH₄ θεωρείται ότι ακολουθεί την ίδια οδό με την ενδογενή BH₄, οξειδώνεται ενώ δρα ως συνένζυμο για αρωματικές αμινοξικές υδροξυλάσες, όπως η PAH, η υδροξυλάση της τυροσίνης, η υδροξυλάση τρυπτοφάνης και η μονοοξυγενάση αλκυλγλυκερόλης και η συνθάση νιτρικού οξειδίου, και ορισμένοι μεταβολίτες, όπως η 4α-υδροξυ-τετραϋδροβιοπερίνη και η κινονοξειδής διυδροβιοπερίνη, θα μπορούσαν να ανακυκλωθούν για να αναγεννήσουν την BH₄ που διαμεσολαβείται από την αφυδροατάση της περίνης-4α-καρβινολαμίνης και την αναγωγή της διυδροπεριδίνης.

Παρατηρήθηκε εκτενής μεταβολισμός της σεπιαπερίνης στον άνθρωπο μετά από εφάπαξ από στόματος δόση ¹⁴C-σεπιαπερίνης. Η κύρια μεταβολική οδός περιλάμβανε οξείδωση/αφυδρογονοποίηση, αναγωγή/οξείδωση, οξειδωτική απαμίνωση, αφυδάτωση, διάσπαση της πλευρικής αλυσίδας και μεθυλίωση κ.λπ., μεμονωμένα ή σε συνδυασμό.

Αποβολή

Μετά την από στόματος χορήγηση σε υγιείς ανθρώπους συμμετέχοντες, η σεπιαπερίνη μεταβολίστηκε εκτεταμένα με τους μεταβολίτες να απεκκρίνονται κυρίως στα κόπρανα. Η σεπιαπερίνη πλάσματος μειώθηκε ταχέως μετά το C_{max} σε επίπεδα κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης, γενικά 12 ώρες μετά τη δόση. Η BH₄ πλάσματος μειώθηκε μονοεκθετικά μετά το C_{max} . Ο τελικός χρόνος ημιζωής ήταν περίπου 5 ώρες.

Μετά από εφάπαξ από στόματος δόση ¹⁴C-σεπιαπερίνης σε ενήλικες υγιείς συμμετέχοντες, ανακτήθηκε μέση δόση ραδιενέργειας 6,71% στα ούρα και 26,18% στα κόπρανα με συνδυασμένη συνολική ανάκτηση 32,9% σε 240 ώρες. Η πλειονότητα αυτών των επιπέδων ραδιενέργειας ανακτήθηκε εντός των πρώτων 48 ωρών μετά τη δόση (28,2%). Η συνολική νεφρική κάθαρση της ραδιενέργειας που προέρχεται από ¹⁴C-σεπιαπερίνη ήταν 1,54 L/h (25,6 mL/min). Ο σχηματισμός πτητικών μεταβολιτών από τη σεπιαπερίνη στον γαστρεντερικό σωλήνα επιβεβαιώθηκε σε μια *in vitro* μελέτη με τη χρήση της ανθρώπινης εντερικής μικροχλωρίδας.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία

Ασθενείς PKU όλων των ηλικιών συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες Φάσης 3. Εκτός από την αλλομετρική επίδραση στην κάθαρση και τον όγκο κατανομής, δεν προσδιορίστηκε περαιτέρω επίδραση στην ηλικία στη μελέτη ΦΚ πληθυσμού.

Εθνότητα και φυλή

Παρατηρήθηκαν υψηλότερες εκθέσεις στην BH₄ για τους Ασιάτες ασθενείς. Στην ιαπωνική μελέτη εθνο-γεφύρωσης, 10% έως 24% υψηλότερη AUC_{0-last} και 14% έως 29% υψηλότερη C_{max} της BH₄ παρατηρήθηκαν σε Ιάπωνες σε σύγκριση με τους μη Ιάπωνες ασθενείς στο εύρος δόσης της σεπιαπερίνης από 20 έως 60 mg/kg.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ΦΚ και η ασφάλεια της σεπιαπερίνης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Η ΦΚ και η ασφάλεια της σεπιαπερίνης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

In vitro μελέτες

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η σεπιαπερίνη και η BH₄ είναι απίθανο να συνδέονται με τον CYP450-διαμεσολαβούμενο μεταβολισμό.

In vitro, η σεπιαπερίνη δεν ανέστειλε τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP3A4 ή δεν επάγει τα CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4.

In vivo μελέτες

Σε υγιή άτομα, η συγχορήγηση σεπιαπερίνης (20 mg/kg) με μία εφάπαξ δόση κουρκουμίνης (2 g) που αποτελεί αναστολέα της πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP) αύξησε ελαφρώς τις εκθέσεις του BH₄. Οι συνολικοί εκτιμώμενοι γεωμετρικοί μέσοι λόγοι (GMR) (90% CI) για τη C_{max} της BH₄ και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου από τον χρόνο μηδέν έως τον χρόνο της τελευταίας ποσοτικοποιήσιμης μέτρησης (AUC_{0-last}) όταν η σεπιαπερίνη συγχορηγήθηκε με κουρκουμίνη σε σύγκριση με τη σεπιαπερίνη μόνο ήταν 1,24 (1,15-1,33) και 1,20 (1,13-1,28), αντίστοιχα. Αυτή η μέτρια αύξηση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

Η συγχορήγηση μίας εφάπαξ δόσης σεπιαπερίνης στη μέγιστη θεραπευτική δόση των 60 mg/kg με το υπόστρωμα της BCRP ροσουβαστατίνη (10 mg) δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης. Τα συνολικά εκτιμώμενα GMR (90% CI) για τη ροσουβαστατίνη C_{max} και την

AUC_{0-last} όταν η ροσουβαστατίνη συγχωρηγήθηκε με σεπιαπερίνη σε σύγκριση με τη ροσουβαστατίνη ως μονοθεραπεία ήταν 1,13 (1,00-1,28) και 1,02 (0,93-1,13), αντίστοιχα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Σε αρουραίους, μετά από επαναλαμβανόμενη από στόματος χορήγηση, παρατηρήθηκε εκφύλιση/αναγέννηση των νεφρικών σωληναρίων που σχετίζονται με τη σεπιαπερίνη, διάμεση φλεγμονή και ίνωση ως αποτέλεσμα της εναπόθεσης κρυστάλλων στα θηλώδη σωληνάρια συλλογής. Αυτά τα ευρήματα ήταν μερικώς αναστρέψιμα μετά από μια περίοδο ανάρρωσης 4 εβδομάδων και δεν παρουσιάστηκε νεφρική τοξικότητα στα επίπεδα έκθεσης της BH4 2 φορές των κλινικών επιπέδων έκθεσης της BH4 στη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση (MRHD).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
Ισομαλιτιτόλη (E953)
Μαννιτόλη (E421)
Νατριούχος κροσκαρμελλόζη (E468)
Κόμμι ξανθάνης (E415)
Ανυδρο κολλοειδές πυρίτιο ή κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου (E551)
Σουκραλόζη (E955)
Στεατικό μαγνήσιο (E470)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Μετά την ανασύσταση

Κάθε δόση θα πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την ανασύσταση. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται εάν δεν χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών όταν φυλάσσεται σε ψυγείο (2 °C-8 °C) ή εντός 6 ωρών σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Θερμοσφραγισμένος φακελίσκος από πλαστικοποιημένο φύλλο αλουμινίου:

Τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο, λευκό εξωθημένο πολυαιθυλένιο (δεσμός πολυεστέρα/αλουμινίου), αλουμινόχαρτο (φραγμός υγρασίας) και θερμοσφραγισμένη ιονομερής ρητίνη (συγκολλητική).

Κάθε χάρτινη συσκευασία περιέχει 30 φακελίσκους μονής δόσης.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Οδηγίες για χορήγηση μέσω σωλήνα εντερικής σίτισης

- 1) Βεβαιωθείτε ότι ο σωλήνας εντερικής σίτισης (μέγεθος 6 Fr ή 8 Fr) δεν παρεμποδίζεται πριν από τη χορήγηση.
- 2) Εκπλύνετε τον εντερικό σωλήνα σίτισης με 10 mL νερού.
- 3) Χορηγήστε την απαιτούμενη δόση της πόσιμης κόνεως Sephience εντός 30 λεπτών από την ανάμειξη (βλ. παράγραφο 4.2).
- 4) Εκπλύνετε τον εντερικό σωλήνα σίτισης με τουλάχιστον 5 mL (σωλήνας 6 Fr) ή 15 mL (σωλήνας 8 Fr) νερού και χορηγήστε την έκπλυση.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι συμβατό για χρήση με εντερικό σωλήνα σίτισης σιλικόνης και πολυουρεθάνης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΟΝΕΝΙΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Serphience 250 mg πόσιμη κόνις σε φακελίσκο
σεπιαπτερίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φακελίσκος περιέχει 250 mg σεπιαπτερίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει ισομαλτιτόλη (E953). Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμη κόνις
30 φακελίσκοι

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Χορηγείτε κάθε δόση αμέσως μετά την ανασύσταση. Απορρίψτε το μείγμα εάν δεν χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών όταν διατηρείται στο ψυγείο (2 °C-8 °C) ή εντός 6 ωρών εάν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1939/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Sephience 250 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΑΛΟΥΜΙΝΕΝΙΟΣ ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Serphience 250 mg πόσιμη κόνις σε φακελίσκο
σεπιαπτερίνη
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

250 mg

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΟΝΕΝΙΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Serphience 1.000 mg πόσιμη κόνις σε φακελίσκο
σεπιαπτερίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φακελίσκος περιέχει 1.000 mg σεπιαπτερίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει ισομαλτιτόλη (E953). Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμη κόνις
30 φακελίσκοι

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Χορηγείτε κάθε δόση αμέσως μετά την ανασύσταση. Απορρίψτε το μείγμα εάν δεν χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών όταν διατηρείται στο ψυγείο (2 °C-8 °C) ή εντός 6 ωρών εάν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1939/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Sephience 1.000 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΑΛΟΥΜΙΝΕΝΙΟΣ ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Serphience 1.000 mg πόσιμη κόνις σε φακελίσκο
σεπιαπτερίνη
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1.000 mg

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Sephience 250 mg πόσιμη κόνις σε φακελίσκο
Sephience 1.000 mg πόσιμη κόνις σε φακελίσκο
σεπιαπτερίνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Sephience και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Sephience
3. Πώς να πάρετε το Sephience
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Sephience
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Sephience και ποια είναι η χρήση του

Το Sephience περιέχει τη δραστική ουσία σεπιαπτερίνη, η οποία είναι μια τεχνητή έκδοση μιας φυσικής ουσίας που απαιτείται για την παραγωγή του συμπράγοντα BH4. Αυτός απαιτείται από ορισμένα ένζυμα (πρωτεΐνες) στο σώμα για να διασπάσουν το αμινοξύ Phe σε τυροσίνη.

Το Sephience χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπερφαινωλαλιναιμίας (υψηλά επίπεδα Phe στο αίμα) σε ασθενείς όλων των ηλικιών με φαινοκυκετονουρία (PKU). Το σώμα μας διασπά την πρωτεΐνη που λαμβάνουμε από τα τρόφιμα σε αμινοξέα. Η PKU είναι μια κληρονομική νόσος όπου οι άνθρωποι δεν μπορούν να διασπάσουν το αμινοξύ Phe, προκαλώντας συσσώρευση στο αίμα και στον εγκέφαλο, που μπορεί να είναι επιβλαβής.

Η σεπιαπτερίνη βοηθά το σώμα να διασπάσει το Phe, το οποίο του επιτρέπει να μειώσει την επιβλαβή περίσσεια της φαινοαλανίνης στο αίμα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Sephience

Μην πάρετε το Sephience

- σε περίπτωση αλλεργίας στη σεπιαπτερίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Sephience.

Όταν λαμβάνετε θεραπεία με Saphience, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα εξετάζει τακτικά το αίμα σας για να ελέγχει τα επίπεδα Phe σας.

Τα δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας σε ασθενείς με PKU είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 4 για ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αξιολογηθεί έως σήμερα για το Saphience).

Άλλα φάρμακα και Saphience

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. **Συγκεκριμένα**, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε ορισμένα φάρμακα που ονομάζονται «αναστολείς διυδροφυλλικού οξέος» (DHFR) που περιλαμβάνουν αντιβιοτικά, ανοσοκατασταλτικά και φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου (π.χ. τριμεθοπρίμη, μεθοτρεξάτη, πεμετρεξίδη, πραλατρεξάτη και τριμετρεξάτη), φάρμακα που προκαλούν διαστολή των αιμοφόρων αγγείων (όπως τρινιτρική γλυκερίνη (GTN), δινιτρική ισοσορβίδη (ISDN), νιτροπρωσσικό νάτριο (SNP), μολσιδομίνη, μινοξιδίλη) ή λεβοντόπα (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της νόσου του Parkinson). Κατά τη χρήση αυτών των φαρμάκων μπορεί να απαιτείται συχνότερη παρακολούθηση του αίματος.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορείτε να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Προληπτικά, είναι προτιμότερο να αποφεύγετε τη χρήση της σεπιαπερίνης εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε.

Το Saphience δεν αναμένεται να επηρεάσει τη γονιμότητα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Saphience δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Saphience περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φακελίσκο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Το Saphience περιέχει ισομαλτιτόλη (E953)

Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν να πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Saphience

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Το Saphience είναι διαθέσιμο ως κόνις που διαλύεται σε υγρό, όπως νερό ή χυμό μήλου ή άλλες μαλακές τροφές και το μείγμα στη συνέχεια λαμβάνεται από το στόμα. Το φάρμακο μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω σωλήνα εντερικής σίτισης.

Πόσο Saphience να πάρετε

Η δόση, η οποία εξαρτάται από την ηλικία και το βάρος σας σε κιλά (kg), θα υπολογιστεί από τον γιατρό σας που την συνταγογραφεί για εσάς (ή το παιδί σας). Με βάση αυτήν την υπολογισμένη δόση, ο γιατρός σας θα σας υποδείξει πόσους φακελίσκους θα πρέπει να παίρνετε καθημερινά.

Η συνιστώμενη δόση είναι:

Παιδιά κάτω των 2 ετών

- Ηλικία κάτω των 6 μηνών: 7,5 mg/kg σωματικού βάρους μία φορά την ημέρα
- Ηλικία μεταξύ 6 και 12 μηνών: 15 mg/kg σωματικού βάρους μία φορά την ημέρα
- Ηλικία μεταξύ 12 και 24 μηνών: 30 mg/kg σωματικού βάρους μία φορά την ημέρα

Ενήλικες και παιδιά άνω των 2 ετών

Η συνιστώμενη δόση είναι 60 mg/kg σωματικού βάρους μία φορά την ημέρα.

Πώς να πάρετε το Sephience

Το Sephience μπορεί να αναμειχθεί με νερό, χυμό μήλου ή μαλακές τροφές, όπως σάλτσα μήλου ή μαρμελάδα. Η δόση βασίζεται στην ηλικία και το σωματικό βάρος. Ο γιατρός σας θα σας καθορίσει:

- Ποια δόση φακελίσκου να χρησιμοποιήσετε (250 mg ή 1.000 mg)
- Την ποσότητα νερού, χυμού μήλου ή μαλακών τροφών που πρέπει να προστεθεί στο Sephience
- Την ποσότητα που θα χρειαστεί να πάρετε για τη συνταγογραφημένη δόση σας
- Εάν είναι απαραίτητο, το Sephience μπορεί να χορηγηθεί μέσω σωλήνα σίτισης. Για λεπτομέρειες πώς να το κάνετε, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Υπάρχουν 4 ομάδες δοσολογίας με βάση την ηλικία και το βάρος.

1. Για βρέφη ηλικίας κάτω των 12 μηνών και βάρους 16 kg ή μικρότερου (βλ. Πίνακα 1)

- Να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας με βάση τη συνταγογραφημένη δόση σας.
- Θα χρησιμοποιηθεί ένας φακελίσκος για ασθενείς σε αυτήν την ομάδα δοσολογίας.
- Πριν ανοίξετε τον φακελίσκο πόσιμης κόνεως Sephience, ανακινήστε ή χτυπήστε τον ελαφρά σε σκληρή επιφάνεια για να βεβαιωθείτε ότι η σκόνη βρίσκεται στο κάτω μέρος.
- Ανοίξτε τον φακελίσκο της πόσιμης κόνεως Sephience σχίζοντας ή κόβοντας προσεκτικά το επάνω μέρος του φακελίσκου.
- Αναμείξτε έναν φακελίσκο των 250 mg σε 9 mL νερού ή χυμού μήλου.
- Αναμείξτε καλά για 30 δευτερόλεπτα ή περισσότερο μέχρι το μείγμα να μην έχει σβώλους.
- Μετά την ανάμειξη, το μείγμα θα πρέπει να χορηγείται αμέσως. Εάν όχι, το μείγμα μπορεί να φυλαχθεί για έως και 24 ώρες σε ψυγείο (2 °C-8 °C) ή για 6 ώρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.
- Εάν δεν χορηγηθεί αμέσως, το μείγμα θα πρέπει να αναμειχθεί ξανά, ακριβώς πριν από τη χορήγηση, για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα ή περισσότερο, μέχρι το μείγμα να μην έχει σβώλους.
- Χορηγήστε την απαιτούμενη δόση (βλ. Πίνακα 1) στο στόμα χρησιμοποιώντας μια σύριγγα ή μέσα στον εντερικό σωλήνα σίτισης.
- Ξεπλύνετε τη σύριγγα με επιπλέον νερό ή χυμό μήλου (τουλάχιστον 15 mL) και καταπιείτε το για να βεβαιωθείτε ότι λαμβάνεται πλήρης δόση.

Πίνακας 1: Πώς να υπολογίσετε τη δόση για παιδιά ηλικίας κάτω των 12 μηνών με βάση το σωματικό βάρος

Βάρος (kg)	Δόση: 7,5 mg/kg/ημέρα		Δόση: 15 mg/kg/ημέρα	
	Ηλικία: 0 έως κάτω των 6 μηνών		Ηλικία: 6 μηνών έως κάτω των 12 μηνών	
	Αριθμός φακελίσκων 250 mg που θα χρησιμοποιηθούν	Όγκος προς χορήγηση (mL)	Αριθμός φακελίσκων 250 mg που θα χρησιμοποιηθούν	Όγκος προς χορήγηση (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. Για παιδιά ηλικίας 12 μηνών έως κάτω των 2 ετών και βάρους 16 kg ή μικρότερου (βλ. Πίνακα 2)

- Να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας με βάση τη συνταγογραφημένη σας.
- Πριν ανοίξετε τον/τους φακελίσκο(ους) πόσιμης κόνεως Sephience, ανακινήστε ή χτυπήστε τον ελαφρά σε σκληρή επιφάνεια για να βεβαιωθείτε ότι η σκόνη βρίσκεται στο κάτω μέρος.
- Ανοίξτε τον/τους φακελίσκο(ους) της πόσιμης κόνεως Sephience σχίζοντας ή κόβοντας προσεκτικά το επάνω μέρος του φακελίσκου.
- Αναμείξτε κάθε φακελίσκο των 250 mg (βλ. Πίνακα 2) με **9 mL** νερού ή χυμού μήλου. Όταν συνιστώνται περισσότεροι από ένας φακελίσκοι, οι φακελίσκοι μπορούν να αναμειχθούν μαζί με την αντίστοιχη ποσότητα νερού ή χυμού μήλου (π.χ. δύο φακελίσκοι των 250 mg αναμειγνύονται με 18 mL νερού ή χυμού μήλου).
- Αναμείξτε καλά για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα ή περισσότερο μέχρι το μείγμα να μην έχει σβώλους.
- Μόλις αναμειχθεί, η δόση θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως. Εάν όχι, το μείγμα μπορεί να φυλαχθεί για έως και 24 ώρες σε ψυγείο (2 °C-8 °C) ή για 6 ώρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.
- Εάν δεν ληφθεί αμέσως, το μείγμα θα πρέπει να αναμειχθεί ξανά, ακριβώς πριν από τη χορήγηση, για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα ή περισσότερο μέχρι το μείγμα να μην έχει σβώλους.
- Χορηγήστε την απαιτούμενη δόση (βλ. Πίνακα 2) στο στόμα χρησιμοποιώντας μια σύριγγα ή μέσα στον εντερικό σωλήνα σίτισης.
- Ξεπλύνετε τη σύριγγα με επιπλέον νερό ή χυμό μήλου (τουλάχιστον 15 mL) και καταπιείτε το για να βεβαιωθείτε ότι λαμβάνεται πλήρης δόση.

Πίνακας 2: Πώς να υπολογίσετε τη δόση για παιδιά ηλικίας 12 μηνών έως κάτω των 2 ετών με βάση το σωματικό βάρος

Βάρος (kg)	Δόση: 30 mg/kg/ημέρα	
	Ηλικία: 12 μηνών έως κάτω των 2 ετών	
	Αριθμός φακελίσκων των 250 mg	Όγκος προς χορήγηση (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. Για παιδιά ηλικίας άνω των 2 ετών και βάρους 16 kg ή μικρότερου (βλ. Πίνακα 3)

- Να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας με βάση τη συνταγογραφημένη δόση σας.
- Πριν ανοίξετε τον/τους φακελίσκο(ους) πόσιμης κόνεως Sephience, ανακινήστε ή χτυπήστε τον ελαφρά σε σκληρή επιφάνεια για να βεβαιωθείτε ότι η σκόνη βρίσκεται στο κάτω μέρος.

- Ανοίξτε τον/τους φακελίσκο(ους) της πόσιμης κόνεως Sephience σχίζοντας/κόβοντας προσεκτικά το επάνω μέρος του φακελίσκου.
- Αναμείξτε κάθε φακελίσκο των 250 mg (βλ. Πίνακα 3) με **9 mL** νερού ή χυμού μήλου. Οι φακελίσκοι μπορούν να αναμειχθούν μαζί με την αντίστοιχη ποσότητα νερού ή χυμού μήλου (π.χ. δύο φακελίσκοι των 250 mg αναμειγνύονται με 18 mL νερού ή χυμού μήλου).
- Αναμείξτε καλά για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα ή περισσότερο μέχρι το μείγμα να μην έχει σβώλους.
- Μόλις αναμειχθεί, η δόση θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως. Εάν όχι, το μείγμα μπορεί να φυλαχθεί για έως και 24 ώρες σε ψυγείο (2 °C-8 °C) ή για 6 ώρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.
- Εάν δεν ληφθεί αμέσως, το μείγμα θα πρέπει να αναμειχθεί ξανά, ακριβώς πριν από τη χορήγηση, για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα ή περισσότερο μέχρι το μείγμα να μην έχει σβώλους.
- Χορηγήστε την απαιτούμενη δόση (βλ. Πίνακα 3) στο στόμα χρησιμοποιώντας μια σύριγγα ή μέσα στον εντερικό σωλήνα σίτισης.
- Ξεπλύνετε τη σύριγγα με επιπλέον νερό ή χυμό μήλου (τουλάχιστον 15 mL) και καταπιείτε το για να βεβαιωθείτε ότι λαμβάνεται πλήρης δόση.

Πίνακας 3: Πώς να υπολογίσετε τη δόση για ασθενείς άνω των 2 ετών που ζυγίζουν 16 kg ή λιγότερο

Βάρος (kg)	Δόση: 60 mg/kg/ημέρα	
	Ηλικία: 2 ετών και άνω	
	Αριθμός φακελίσκων των 250 mg	Όγκος προς χορήγηση (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

* Αντί για τα τέσσερις φακελίσκους των 250 mg, ένας πλήρης φακελίσκος των 1.000 mg μπορεί να αναμειχθεί με 36 mL νερού ή χυμού μήλου. Αυτό το μείγμα πρέπει να χορηγείται με σύριγγα, σύμφωνα με τον όγκο που περιγράφεται λεπτομερώς στον Πίνακα 3.

4. Για ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω και βάρους 16 kg και άνω (βλ. Πίνακα 4)

- Να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας με βάση τη συνταγογραφημένη δόση σας.
- Πριν ανοίξετε τον/τους φακελίσκο(ους) πόσιμης κόνεως Sephience, ανακινήστε ή χτυπήστε τον ελαφρά σε σκληρή επιφάνεια για να βεβαιωθείτε ότι η σκόνη βρίσκεται στο κάτω μέρος.
- Ανοίξτε τον/τους φακελίσκο(ους) της πόσιμης κόνεως Sephience σχίζοντας/κόβοντας προσεκτικά το επάνω μέρος του φακελίσκου.
- Αναμείξτε κάθε φακελίσκο (βλ. Πίνακα 4) με νερό ή χυμό μήλου (9 mL για κάθε φακελίσκο των 250 mg, 20 mL για κάθε φακελίσκο των 1.000 mg) ή 2 κουταλιές της σούπας σάλτσα μήλου ή μαρμελάδα. Όταν συνιστώνται περισσότεροι από ένας φακελίσκοι, οι φακελίσκοι μπορούν να αναμειχθούν μαζί με την αντίστοιχη ποσότητα νερού ή χυμού μήλου (π.χ. ένας φακελίσκος των 250 mg αναμειγνύεται με 9 mL νερού ή χυμού μήλου και ένας φακελίσκος των 1.000 mg αναμειγνύεται με 20 mL νερού ή χυμού μήλου).
- Εάν χρησιμοποιείτε νερό ή χυμό μήλου, αναμείξτε καλά για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα ή περισσότερο μέχρι το μείγμα να μην έχει σβώλους.

- Εάν χρησιμοποιείτε σάλτσα μήλου ή μαρμελάδα, αναμειξτε καλά για τουλάχιστον 60 δευτερόλεπτα ή περισσότερο μέχρι το μείγμα να μην έχει σβώλους.
- Μόλις αναμειχθεί, η δόση θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως. Εάν όχι, το μείγμα μπορεί να φυλαχθεί για έως και 24 ώρες σε ψυγείο (2 °C-8 °C) ή για 6 ώρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.
- Εάν δεν ληφθεί αμέσως, το μείγμα θα πρέπει να αναμειχθεί ξανά, ακριβώς πριν από τη χορήγηση, για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα ή 60 δευτερόλεπτα όπως παραπάνω.
- Πιείτε ή χορηγήστε την απαιτούμενη δόση (βλ. Πίνακα 4) στο στόμα με ποτήρι ή πλαστικό κύπελλο, ή χορηγήστε την απαιτούμενη δόση στον εντερικό σωλήνα σίτισης.
- Ξεπλύνετε το δοχείο με επιπλέον νερό ή χυμό μήλου (τουλάχιστον 15 mL) και καταπιείτε το για να βεβαιωθείτε ότι έχει ληφθεί ολόκληρη η δόση.

Πίνακας 4: Πώς να υπολογίσετε τον απαιτούμενο όγκο της δόσης για ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω και βάρους 16 kg ή περισσότερο

Αριθμός φακελίσκων των 250 mg	Αριθμός φακελίσκων των 1.000 mg	Όγκος νερού ή χυμού μύλου που πρέπει να προστεθεί (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

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Sephience

Εάν ξεχάσετε να πάρετε τη δόση την κατάλληλη ώρα, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε την ίδια ημέρα ή την επόμενη ημέρα κανονικά.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Sephience

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Sephience χωρίς προηγούμενη συζήτηση με τον γιατρό σας, καθώς τα επίπεδα φαινολαανίνης στο αίμα σας μπορεί να αυξηθούν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (μύτη και λαιμός)
- Κεφαλαλγία
- Διάρροια
- Πόνος στην κοιλιακή χώρα (κοιλιά)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Ασυνήθιστα χρωματιστά κόπρανα
- Χαμηλά επίπεδα φαινυλαλανίνης (ενός απαραίτητου αμινοξέος) στο αίμα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Sephience

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στον φακελίσκο και στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μετά την ανάμειξη του φαρμάκου, πάρτε το αμέσως. Εάν όχι, το μείγμα μπορεί να φυλαχθεί για έως και 24 ώρες σε ψυγείο (2 °C-8 °C) ή εντός 6 ωρών σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Sephience

- Η δραστική ουσία είναι η σεπιαπερίνη. Κάθε φακελίσκος περιέχει 250 mg ή 1.000 mg σεπιαπερίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), ισομαλτιτόλη (E953), μαγνήσιο (E421), νατρίου χλωρίδιο (E468), κόμμι ξανθάνης (E415), κολοειδές άνυδρο πυρίτιο ή κολοειδές διοξείδιο του πυριτίου (E551), σουκραλόζη (E955) και στεατικό μαγνήσιο (E470). Βλέπε παράγραφο 2 για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την ισομαλτιτόλη (E953) και το νάτριο.

Εμφάνιση του Sephience και περιεχόμενα της συσκευασίας

Η πόσιμη κόνις έχει κίτρινο έως πορτοκαλί χρώμα.

Η κόνις γεμίζεται σε φακελίσκους μίας χρήσης που περιέχουν 250 mg ή 1.000 mg σεπιαπερίνης.

Το Sephience διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 30 φακελίσκους των 250 mg ή των 1.000 mg.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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	FR
PTC Therapeutics International Ltd. (Ireland)	PTC Therapeutics France
Tel: +353 (0)1 447 5165	Tél: +33(0)1 76 70 10 01
medinfo@ptcbio.com	medinfo@ptcbio.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.