

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sephience 250 mg polvo oral en sobre
Sephience 1000 mg polvo oral en sobre

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sephience 250 mg polvo oral en sobre

Cada sobre contiene 250 mg de sepiapterina.

Sephience 1000 mg polvo oral en sobre

Cada sobre contiene 1000 mg de sepiapterina.

Excipiente(s) con efecto conocido

Sephience 250 mg polvo oral en sobre

Cada sobre contiene 400 mg de isomaltosa.

Sephience 1000 mg polvo oral en sobre

Cada sobre contiene 1600 mg de isomaltosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo oral.

Polvo de color amarillo a naranja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Sephience está indicado para el tratamiento de la hiperfenilalaninemia (HPA, por sus siglas en inglés) en pacientes adultos y pediátricos con fenilcetonuria (PKU, por sus siglas en inglés).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Sephience debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la PKU.

Posología

La dosis recomendada (mg/kg/día) de Sephience que se administrará por vía oral una vez al día se basa en la edad y el peso corporal (ver Tabla 1). La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día. La dosis recomendada de Sephience en pacientes de ≥ 2 años es de 60 mg/kg/día. Sin embargo, la dosis puede ajustarse a una dosis más baja si el médico que trata al paciente lo considera necesario o adecuado.

Tabla 1: Dosis recomendada según la edad y el peso corporal del paciente

Edad	Dosis recomendada (mg/kg) de Sephience al día
De 0 a <6 meses	7,5 mg/kg/día
De 6 a <12 meses	15 mg/kg/día
De 12 meses a <2 años	30 mg/kg/día
≥2 años	60 mg/kg/día

Las Tablas 2 a 5 siguientes proporcionan información sobre la posología por grupo de edad para pacientes que pesen, como máximo, 16 kg a diferentes dosis (7,5, 15, 30 y 60 mg/kg/día).

Tabla 2: Dosis recomendada de Sephience polvo oral en sobre por peso corporal en pacientes pediátricos menores de 6 meses

Dosis	7,5 mg/kg/día		
Edad	De 0 a <6 meses		
Peso (kg)	Dosis total (mg)	Número de sobres (250 mg)	Volumen que se debe administrar (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

Tabla 3: Dosis recomendada de Sephience polvo oral en sobre por peso corporal en pacientes pediátricos de 6 meses a menos de 12 meses

Dosis	15 mg/kg/día		
Edad	De 6 meses a <12 meses		
Peso (kg)	Dosis total (mg)	Número de sobres (250 mg)	Volumen que se debe administrar (ml) (25 mg/ml)
2	30	1	1,2
3	45	1	1,8
4	60	1	2,4
5	75	1	3
6	90	1	3,6
7	105	1	4,2
8	120	1	4,8
9	135	1	5,4
10	150	1	6
11	165	1	6,6
12	180	1	7,2
13	195	1	7,8

Dosis	15 mg/kg/día		
Edad	De 6 meses a <12 meses		
Peso (kg)	Dosis total (mg)	Número de sobres (250 mg)	Volumen que se debe administrar (ml) (25 mg/ml)
14	210	1	8,4
15	225	1	9
16	240	1	9,6

Tabla 4: Dosis recomendada de Sephience polvo oral en sobre por peso corporal en pacientes pediátricos de 12 meses a menos de 2 años

Dosis	30 mg/kg/día		
Edad	De 12 meses a <2 años		
Peso (kg)	Dosis total (mg)	Número de sobres (250 mg)	Volumen que se debe administrar (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

Tabla 5: Dosis recomendada de Sephience polvo oral en sobre por peso corporal en pacientes pediátricos de 2 años o más

Dosis	60 mg/kg/día		
Edad	≥2 años		
Peso (kg)	Dosis total (mg)	Número de sobres disueltos (250 mg)	Volumen que se debe administrar (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

* En lugar de cuatro sobres de 250 mg, se puede mezclar 1 sobre completo de 1000 mg con 36 ml de agua o zumo de manzana. Esta mezcla se debe administrar con una jeringa, en función del volumen que se debe administrar que se detalla en la Tabla 5.

Dosis recomendada de Sephience polvo oral en sobre por peso corporal para pacientes de 2 años o más y con un peso de más de 16 kg

La dosis recomendada es 60 mg/kg/día.

La dosis diaria calculada se debe redondear al múltiplo más cercano de 250 mg o 1000 mg, según corresponda. Por ejemplo, una dosis calculada de 1251 a 1374 mg se debe redondear a 1250 mg, que corresponden a 1 sobre de 250 mg y 1 sobre de 1000 mg. Una dosis calculada de 1375 a 1499 mg se debe redondear por exceso a 1500 mg, que corresponde a 2 sobres de 250 mg y 1 sobre de 1000 mg.

Dosis omitida

La dosis olvidada se debe tomar lo antes posible. La pauta posológica normal se debe reanudar al día siguiente.

Interrupción del tratamiento

En el estudio clínico fundamental de fase III, para determinar la respuesta se utilizó un umbral de reducción del 15 % o superior en los niveles de fenilalanina (Phe, por su abreviatura en inglés) en sangre

No se dispone de datos controlados de seguridad y eficacia en pacientes que no tuvieron una reducción del 15 % o superior en los niveles de Phe en sangre después de recibir sepiapterina durante 14 días.

La determinación de la capacidad de respuesta de un paciente con PKU y la interrupción del uso del medicamento quedan a criterio del médico responsable del tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Sephience en pacientes de 65 años o más. Se debe tener precaución al recetarlo en pacientes de 65 años o más.

Insuficiencia renal

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Sephience en pacientes con insuficiencia renal. No se dispone de datos (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Sephience en pacientes con insuficiencia hepática. No se dispone de datos (ver sección 5.2).

Población pediátrica

En los estudios de fase III de Sephience, algunos pacientes pediátricos experimentaron hipofenilalaninemia, incluidos algunos pacientes con múltiples niveles bajos de Phe en sangre (ver sección 4.8).

Forma de administración

Vía oral.

Sephience se debe administrar una vez al día con una comida, utilizando la posología de mg/kg.

Sephience polvo oral se presenta en sobres individuales de 250 mg o 1000 mg y se debe mezclar con agua, zumo de manzana o una pequeña cantidad de alimentos blandos, como compota de manzana y mermelada.

Sephience está previsto para un uso prolongado

Para pacientes que pesen 16 kg o menos

Sephience se debe mezclar con agua o zumo de manzana (9 ml por sobre de 250 mg; 36 ml por sobre de 1000 mg), y una parte de esta mezcla correspondiente a la dosis requerida se debe administrar por vía oral mediante una jeringa de dosificación oral. El preparado se debe mezclar bien durante al menos 30 segundos hasta que quede uniforme y sin grumos antes de introducirlo en la jeringa de dosificación. Una vez mezclado, la dosis se debe administrar inmediatamente. Si no se administra inmediatamente, la mezcla líquida puede administrarse en un plazo de 6 horas o 24 horas, cuando se conserva a temperatura ambiente (por debajo de 25 °C) o en el frigorífico (2 °C - 8 °C), respectivamente. El preparado se debe mezclar de nuevo durante al menos 30 segundos antes de la administración. La jeringa se debe enjuagar con más agua o zumo (al menos 15 ml) para retirar cualquier residuo y el contenido se debe tragar inmediatamente.

Para pacientes que pesen más de 16 kg

Sephience se debe mezclar con agua o zumo de manzana (9 ml por cada sobre de 250 mg; 20 ml por cada sobre de 1000 mg) o alimentos blandos (2 cucharadas en total). El preparado se debe mezclar bien durante al menos 30 segundos con agua o zumo de manzana y durante al menos 60 segundos con alimentos blandos hasta que esté uniforme y no tenga grumos. Una vez mezclado, la dosis se debe administrar inmediatamente. Si no se administran inmediatamente, las mezclas de líquidos y alimentos blandos se pueden administrar en un plazo de 6 horas o 24 horas, cuando se conservan a temperatura ambiente (menos de 25 °C) o en el frigorífico (2 °C – 8 °C), respectivamente. La mezcla líquida y las mezclas de alimentos blandos se deben mezclar de nuevo durante al menos 30 segundos y 60 segundos, respectivamente, antes de su administración. El recipiente se debe enjuagar con más agua o zumo (al menos 15 ml) para retirar cualquier residuo y el contenido se debe tragar inmediatamente.

Administración mediante sonda de administración enteral

Sephience polvo oral puede administrarse mediante sonda de administración enteral de 6 Fr u 8 Fr después de mezclarse con agua. Las instrucciones del fabricante se deben seguir antes de la administración de medicamentos a través de la sonda de alimentación. Para consultar las instrucciones de preparación de Sephience antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ingesta alimenticia

Los pacientes tratados con Sephience se deben someter a evaluaciones clínicas periódicas para coordinar con su profesional sanitario la ingesta adecuada de Phe en la dieta (como la monitorización de los niveles sanguíneos de Phe y tirosina, y la ingesta nutricional).

Uso concomitante con inhibidores de la dihidrofolato reductasa (DHFR)

La administración conjunta de sepiapterina con inhibidores de la DHFR (p. ej., trimetoprima, metotrexato, pemetrexed, pralatrexato y trimetrexato) puede requerir una monitorización más frecuente de los niveles de Phe en sangre (ver sección 4.5).

Datos de seguridad a largo plazo

Los datos de seguridad a largo plazo de los pacientes con PKU son limitados (ver sección 4.8 para consultar las reacciones adversas evaluadas hasta la fecha para sepiapterina).

Excipientes con efecto conocido

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por sobre; esto es, esencialmente, “exento de sodio”.

Contenido de isomaltosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la sepiapterina reductasa (SR)

La sepiapterina de administración oral se absorbe rápidamente y se convierte de forma rápida y extensa por la SR y la carbonil reductasa en 7,8-dihidrobipterina (BH2), lo que se convierte unidireccionalmente en BH4 a través de la DHFR. Se espera que la administración conjunta de un inhibidor de la SR tenga un efecto mínimo en la biotransformación de la sepiapterina debido al efecto compensatorio de la carbonil reductasa. Se describieron valores normales de Phe en sangre en pacientes con deficiencia de SR. Sin embargo, se recomienda una vigilancia más estrecha y frecuente de la Phe sanguínea cuando se administra Sephience junto con inhibidores de la SR, como la sulfasalazina o el sulfametoxazol.

Inhibidores de la DHFR

La DHFR media en la conversión de BH2 en BH4 y la inhibición de la DHFR podría dar lugar a una menor concentración de BH4. Sin embargo, se espera que el impacto en la concentración de sepiapterina sea mínimo debido a la existencia de varias vías para la eliminación. Se requiere precaución y una vigilancia más frecuente de la Phe en sangre en los pacientes cuando la sepiapterina se administra conjuntamente con un inhibidor de la DHFR, como trimetoprima, metotrexato, pemetrexed, pralatrexato y trimetrexato) (ver sección 4.4).

Medicamentos vasodilatadores

Se recomienda extremar la precaución durante el uso concomitante de Sephience con medicamentos que causan vasodilatación con afectación del metabolismo o la acción del óxido nítrico (NO), incluidos donantes clásicos de NO (p. ej., nitroglicerina [GTN], dinitrato de isosorbida [ISDN], nitroprusiato de sodio [SNP] y molsidomina), inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5) (p. ej., sildenafil, vardenafil o tadalafil), y minoxidil. En estudios con animales, BH4 administrado por vía oral en combinación con la inhibición de PDE-5 no tuvo ningún efecto sobre la presión arterial.

Levodopa

Se debe extremar la precaución al recetar Sephience a pacientes que reciben tratamiento con levodopa para supervisar trastornos neurológicos como exacerbación de las convulsiones, aumento de la excitabilidad y la irritabilidad, crisis convulsivas y exacerbación de las crisis convulsivas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de sepiapterina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No hay estudios adecuados y bien controlados con sepiapterina en mujeres embarazadas.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Sephience durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la sepiapterina/metabolitos se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Sephience tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han realizado estudios clínicos sobre el efecto de la sepiapterina sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Sephience sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Como se presenta en la tabla siguiente, las reacciones adversas más frecuentes fueron infección de las vías respiratorias superiores (19,8 %), dolor de cabeza (15,3 %) y diarrea (14,9 %), seguidas de dolor abdominal (12,2 %), heces con cambio de color (4,5 %) y hipofenilalaninemia (2,7 %).

Tabla de reacciones adversas

La selección de las reacciones adversas a sepiapterina se basó en la evidencia de ensayos clínicos. La frecuencia de las reacciones adversas, tal como se presenta en la siguiente lista tabulada, se calculó basándose en los datos agrupados de 2 estudios clínicos fundamentales en pacientes con PKU (estudios PTC923-MD-003-PKU y PTC923-MD-004-PKU). Estos datos incluyeron a 222 pacientes expuestos a sepiapterina con hasta 60 mg/kg/día, de los cuales 15 (6,8 %) tenían <2 años, 25 (11,3 %) tenían entre 2 y <6 años, 46 (20,7 %) tenían entre 6 y <12 años, 55 (24,8 %) tenían entre 12 y <18 años y 81 (36,5 %) tenían ≥18 años, y la mediana de la duración del tratamiento (en semanas) fue de 34,286.

A continuación, se enumeran las reacciones adversas (Tabla 6) según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) del MedDRA. Dentro de cada SOC, las reacciones adversas se presentan en orden de frecuencia decreciente. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100); raras (≥ 1/10000 a < 1/1000); muy raras (< 1/10000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 6: Reacciones adversas

MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección de las vías respiratorias superiores
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Dolor de cabeza
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea Dolor abdominal *
	Frecuentes	Heces con cambio de color

MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipofenilalaninemia

* Agrupación de 3 términos preferidos del MedDRA: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen y molestia abdominal.

Población pediátrica

En general, en los estudios clínicos de PKU, sepiapterina fue bien tolerada en pacientes pediátricos. La frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en todos los grupos de edad de pacientes pediátricos fueron coherentes con los de los adultos. Los datos de seguridad a largo plazo son limitados.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay ningún antídoto específico disponible para la sobredosis con Sephience. El tratamiento de la sobredosis con Sephience debe consistir en atención médica de apoyo que incluye la monitorización de las constantes vitales y la observación del estado clínico del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos para el tracto alimentario y metabolismo, Productos varios para el tracto alimentario y el metabolismo, código ATC: A16AX28

Mecanismo de acción

La sepiapterina es un precursor natural del cofactor enzimático BH₄, un cofactor crítico de la fenilalanina hidroxilasa (PAH). La sepiapterina actúa como una doble chaperona farmacológica (sepiapterina y BH₄, cada una con su propia afinidad de unión a la variante de PAH), incluyendo variantes de PAH que se encuentran comúnmente en la PKU y que se sabe que son insensibles a BH₄, para mejorar la actividad de la enzima PAH defectuosa, logrando una alta concentración intracelular de BH₄. Al mejorar la estabilidad conformacional de la enzima de PAH mal plegada y aumentar las concentraciones intracelulares de BH₄, la sepiapterina es capaz de reducir eficazmente los niveles de Phe en sangre.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de sepiapterina se evaluó en cuatro estudios clínicos en pacientes con PKU.

El **estudio 1 (PTC923-MD-003-PKU)** fue un estudio clínico de 2 partes, a nivel mundial, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de 157 pacientes de todas las edades con PKU.

En la parte 1 del estudio se evaluó la respuesta a sepiapterina, con 14 días de tratamiento sin enmascaramiento con sepiapterina seguidos de un mínimo de 14 días de reposo farmacológico de sepiapterina. Además, el 73,1 % (114/156) de los participantes del estudio demostró una reducción

≥ 15 % en los niveles de Phe en sangre en respuesta a la sepiapterina. La dosis de sepiapterina en pacientes de ≥ 2 años de edad fue de 60 mg/kg/día.

Se indicó a los sujetos que continuaran con su dieta habitual sin modificaciones.

Los pacientes ≥ 2 años que experimentaron una reducción ≥ 15 % en los niveles de Phe en sangre se clasificaron como sensibles y continuaron en la parte 2 (n = 110). Después del periodo de reposo farmacológico de la parte 1, los pacientes se aleatorizaron por igual para recibir 20 mg/kg/día de sepiapterina durante las semanas 1 y 2, 40 mg/kg/día durante las semanas 3 y 4, 60 mg/kg/día durante las semanas 5 y 6 (n = 56) o placebo (n = 54) durante 6 semanas. La eficacia primaria se evaluó mediante el cambio medio en los niveles de Phe en sangre desde el inicio hasta las semanas 5 y 6 en el grupo tratado con sepiapterina en comparación con el cambio medio en el grupo de placebo en pacientes que mostraron una reducción ≥ 30 % en los niveles de Phe en sangre durante la parte 1. En la parte 2, los datos demográficos estaban bien equilibrados entre los 2 grupos de tratamiento (Tabla 7). La mediana de edad en el momento del consentimiento informado era de 14 años (intervalo: 2-54) y los participantes, en relación con la raza, eran predominantemente blancos (91,8 %). Más de la mitad (65,5 %) de los 110 participantes tenían PKU diagnosticada en el momento del nacimiento, y la mayoría (82,7 %) tenían PKU no clásica “definida bioquímicamente”.

Tabla 7: Datos demográficos y características basales

	Participantes en la parte 1 solamente (N = 47)	Participantes aleatorizados y tratados en la parte 2			Participantes tratados en total (N = 157)
		Sepiapterina (N = 56)	Placebo (N = 54)	Total (N = 110)	
Edad (años)					
N	47	56	54	110	157
Media (DE)	18,4 (15,07)	16,5 (11,12)	18,4 (10,65)	17,4 (10,88)	17,7 (12,24)
Mediana (mín., máx.)	15,0 (1, 61)	13,0 (2, 47)	15,0 (4, 54)	14,0 (2, 54)	14,0 (1, 61)
Categoría de edad, n (%)					
≥ 1 - <2 años	3 (6,4)	0	0	0	3 (1,9)
≥ 2 - <6 años	5 (10,6)	7 (12,5)	3 (5,6)	10 (9,1)	15 (9,6)
≥ 6 - <12 años	11 (23,4)	17 (30,4)	12 (22,2)	29 (26,4)	40 (25,5)
≥ 12 - <18 años	10 (21,3)	14 (25,0)	19 (35,2)	33 (30,0)	43 (27,4)
≥ 18 años	18 (38,3)	18 (32,1)	20 (37,0)	38 (34,5)	56 (35,7)

DE, desviación estándar.

La diferencia entre los 2 grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa (p <0,0001) (Tabla 8).

Tabla 8: Cambio medio en los niveles de Phe en sangre desde el inicio hasta la semana 5 y la semana 6 en la parte 2 (grupo de análisis principal con reducción de Phe con respecto al inicio ≥ 30 % durante la parte 1)

	Sepiapterina (N = 49)	Placebo (N = 49)	Diferencia entre sepiapterina y placebo	Valor de p
Valor inicial*				
Media (DE)	646,11 (253,007)	654,04 (261,542)		
Semanas 5 y 6**				
Media (DE)	236,04 (174,942)	637,85 (259,886)		

	Sepiapterina (N = 49)	Placebo (N = 49)	Diferencia entre sepiapterina y placebo	Valor de p
Cambio medio con respecto al inicio (μmol/l)	-410,07 (204,442)	-16,19 (198,642)		
Cambio porcentual medio con respecto al inicio (%)	-62,8 %	1,4 %		
Estimación de la media de MC para el cambio medio con respecto al inicio				
Media de MC (EE)	-415,75 (24,066)	-19,88 (24,223)	-395,87 (33,848)	<0,0001
IC del 95 %	(-463,52, -367,97)	(-67,97, 28,21)	(-463,07, -328,66)	

IC, intervalo de confianza; MC, mínimos cuadrados; MMRM, modelo mixto para medidas repetidas; Phe, fenilalanina; DE, desviación estándar; EE, error estándar

* El valor inicial es el promedio de los niveles de Phe en sangre del día -1 y del día 1 en la parte 2.

** Las concentraciones de Phe en sangre se basaron en valores promedio durante las semanas 5 y 6.

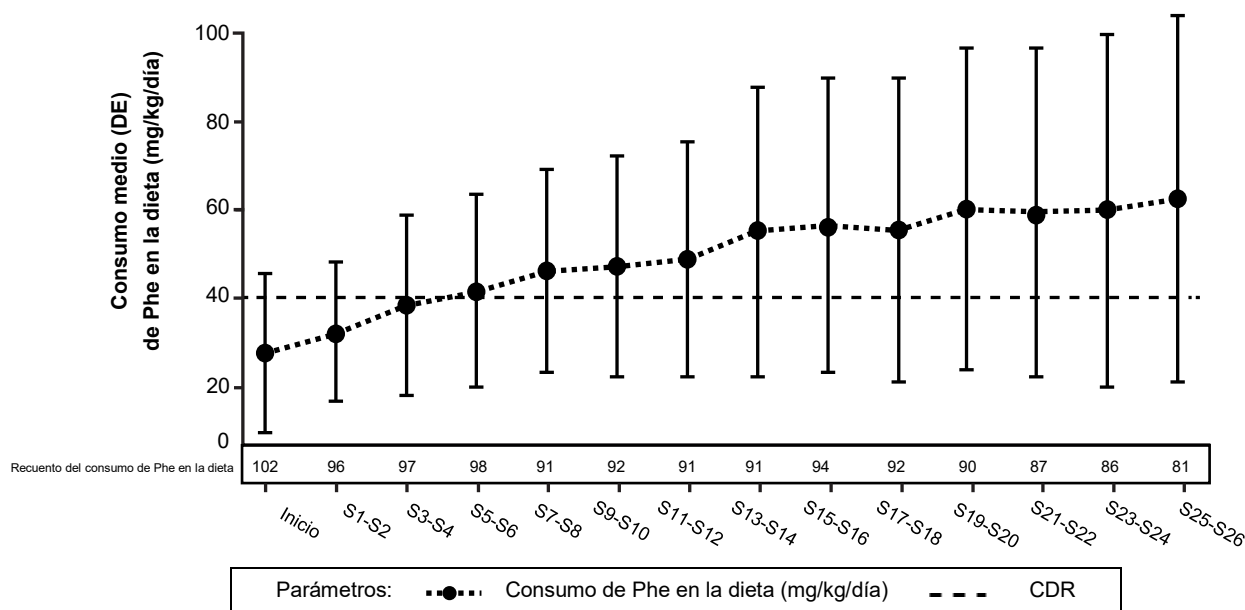
Las medias de MC, los errores estándar, los intervalos de confianza y los valores de p procedían de un MMRM con el cambio en la Phe en sangre desde el inicio hasta las evaluaciones posteriores al inicio como variable de respuesta y efectos fijos para el tratamiento, Phe en sangre al inicio, estrato de Phe al inicio, visita e interacción de tratamiento por visita.

Se observaron respuestas similares en la población de pacientes con PKU clásica (cPKU), con una reducción del 69 % en la Phe en sangre en la semana 6 en los sujetos que recibieron sepiapterina (n = 6) frente a un aumento del 3 % después del placebo (n = 9).

El **estudio 2 (PKU-002)** fue un estudio clínico de prueba de concepto de fase II, aleatorizado, con doble cruce, abierto y controlado con principio activo de sepiapterina en pacientes con PKU. El estudio consistió en 6 grupos secuenciales de 4 pacientes por grupo, con un total de 24 pacientes. Cada grupo secuencial se aleatorizó para recibir tratamientos de 7 días con 60 mg/kg/día de sepiapterina, 20 mg/kg/día de sepiapterina y 20 mg/kg/día de dihidrocloruro de sapropterina, en orden aleatorio, seguido de un reposo farmacológico de 7 días después de cada tratamiento. La eficacia preliminar se evaluó mediante la reducción de las concentraciones de Phe en sangre. Los resultados del análisis de la media semanal de eficacia primaria demostraron que el tratamiento con sepiapterina produjo una disminución de las concentraciones de Phe en sangre con respecto al valor inicial que fue estadísticamente significativo para todos los tratamientos (N = 24). Una mayor proporción de pacientes que recibieron tratamiento con sepiapterina, independientemente de la dosis, experimentó reducciones de Phe en plasma de al menos el 10 %, 20 % y 30 % en comparación con los pacientes que recibieron 20 mg/kg/día de sapropterina. Hubo más pacientes que recibieron 60 mg/kg/día de sepiapterina que alcanzaron concentraciones plasmáticas normales de Phe ($<120 \mu\text{mol/l}$) y dentro del rango deseado ($\leq 360 \mu\text{mol/l}$) en comparación con los que recibieron 20 mg/kg/día de sapropterina. En sujetos con cPKU, el tratamiento con sepiapterina (60 mg/kg/día) produjo una disminución significativa de la concentración de Phe en sangre con respecto al inicio.

El **estudio 3 (PTC923-MD-004-PKU)** es un estudio clínico de fase III, multicéntrico y abierto en curso para evaluar la seguridad y la tolerancia a la Phe en la dieta durante el tratamiento a largo plazo con sepiapterina en pacientes con PKU. Ciento sesenta y nueve (169) pacientes recibieron tratamiento con dosis diarias de sepiapterina 7,5 mg/kg/día en participantes de 0 a <6 meses, 15 mg/kg/día en participantes de 6 a <12 meses, 30 mg/kg/día en participantes de 12 meses a <2 años o 60 mg/kg/día en participantes de ≥ 2 años. Los datos provisionales indican que la administración diaria de sepiapterina se asocia a un aumento aproximado de 2,3 veces en el consumo medio diario de Phe (27,6 mg/kg/día al inicio frente a 62,5 mg/kg/día en la semana 26) al tiempo que se mantienen niveles de Phe $<360 \mu\text{mol/l}$. La mayoría de los sujetos alcanzaron al menos una reducción del 15 % (76,7 % de los participantes) o del 30 % (67,4 % de los participantes) en los niveles de Phe en sangre (Figura 1).

Figura 1: Consumo medio (DE) de Phe en la dieta a lo largo del tiempo durante la evaluación de la tolerancia a la Phe en la dieta (grupo de análisis de tolerancia a la Phe en la dieta)



Phe, fenilalanina; PK, fenilcetonuria; CDR, cantidad diaria recomendada; DE, desviación estándar; S, semana. Nota: El valor inicial se define como el promedio del consumo diario de Phe en la dieta (mg/kg/día) en el mes 1. La CDR es 0,8 g de proteína/kg, que es equivalente a aproximadamente 40 mg/kg/día de Phe. El nivel sanguíneo de Phe al inicio es la media del periodo previo a la evaluación de la semana 1-2. 1 g de proteína es equivalente a aproximadamente 50 mg de Phe.

Estos datos indican que el tratamiento con sepiapterina puede permitir flexibilidad en la dieta altamente restrictiva que deben seguir los pacientes con PKU.

El **estudio 4 (PTC923-PKU-301)** fue un estudio cruzado de fase III, de 2 partes, abierto, aleatorizado y controlado con principio activo de sepiapterina frente a sapropterina en participantes con PKU de ≥ 2 años de edad.

En la parte 1 del estudio, los participantes recibieron tratamiento abierto durante 14 días con 60 mg/kg/día de sepiapterina para evaluar su capacidad de respuesta, definida como una reducción ≥ 20 % en los niveles de Phe en sangre con respecto al valor inicial. De los 82 participantes, 67 (81,7 %) presentaron respuesta, alcanzando una reducción media de los niveles de Phe en sangre de 415,5 $\mu\text{mol/l}$ (reducción del 59,1 % con respecto al inicio). De ellos, 62 participantes cumplieron los requisitos para la parte 2, en la que fueron aleatorizados a un de las dos secuencias: sapropterina-sepiapterina ($n = 30$) o sepiapterina-sapropterina ($n = 32$), cada tratamiento separado por un reposo farmacológico de 14 días. El criterio de valoración principal de la eficacia para la parte 2 fue el cambio medio en los niveles de Phe en sangre desde el inicio hasta las semanas 3 y 4. El análisis principal reveló una diferencia entre tratamientos estadísticamente significativa a favor de 60 mg/kg/día de sepiapterina frente a 20 mg/kg/día de sapropterina ($p < 0,0001$) en participantes que demostraron una reducción ≥ 30 % en los niveles de Phe en la parte 1. El tratamiento con sepiapterina provocó una reducción rápida y sostenida en los niveles de Phe. El día 28 de tratamiento, el cambio en la media de MC de los niveles de Phe en sangre desde el inicio hasta las semanas 3 y 4 fue de -437,0 $\mu\text{mol/l}$ con sepiapterina y de -256,6 $\mu\text{mol/l}$ con sapropterina, dando lugar a una diferencia media de MC entre tratamientos de -180,4 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,0001$). En participantes con respuesta a BH_4 , la concentración media absoluta de Phe disminuyó de 775,9 a 323,7 $\mu\text{mol/l}$ con sepiapterina en comparación con 854,1 a 552 $\mu\text{mol/l}$ con dihidrocloruro de sapropterina (diferencia de la media de MC: -214 $\mu\text{mol/l}$ [IC del 95 %: -274,1, -153,9]; $p < 0,0001$). En los pacientes que estaban recibiendo BH_4 al incorporarse al estudio, la concentración media absoluta de Phe disminuyó de 842,6 a 370,9 $\mu\text{mol/l}$ con sepiapterina

en comparación con una reducción de 910,8 a 629,0 $\mu\text{mol/l}$ con dihidrocloruro de sapropterina (diferencia de la media de MC: -248,5 $\mu\text{mol/l}$ [IC del 95 %: -320,5, -176,5]; $p < 0,0001$). La sepiapterina demostró una reducción significativamente mayor desde el punto de vista estadístico en el criterio de valoración principal en comparación con la sapropterina en la población total, lo que permitió que una mayor proporción de pacientes alcanzara los niveles de Phe en sangre deseados.

Los sujetos con antecedentes de alergias o reacciones adversas al BH_4 sintético fueron excluidos de los estudios clínicos.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Sephience en uno o más subgrupos de la población pediátrica en la HPA (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, la sepiapterina se absorbe rápidamente, y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en aproximadamente 1 a 3 horas y disminuyen hasta por debajo del límite de cuantificación (0,75 ng/ml) rápidamente (generalmente en 12 horas). La concentración plasmática máxima de sepiapterina ($C_{\text{máx.}}$) fue de aproximadamente 2,80 ng/ml tras la dosis de 60 mg/kg/día durante 7 días con una dieta rica en grasas y rica en calorías. No se observó acumulación de sepiapterina después de la administración repetida.

La sepiapterina plasmática se metaboliza ampliamente para formar el metabolito farmacológicamente activo BH_4 . La semivida terminal aparente de BH_4 es de aproximadamente 5 horas. Tanto la $C_{\text{máx.}}$ de BH_4 como el área bajo la curva de concentración-tiempo desde el momento cero hasta 24 horas después de la dosis ($\text{ABC}_{0-24\text{h}}$) aumentaron con la dosis, mientras que el aumento fue menor que proporcional a la dosis cuando la dosis de sepiapterina fue superior a 20 mg/kg. No hay acumulación de BH_4 tras dosis repetidas de sepiapterina hasta 60 mg/kg durante 7 días.

Efecto de los alimentos

Cuando se administró la sepiapterina con una comida con bajo contenido en grasas e hipocalórica en el intervalo de dosis de 20 a 60 mg/kg, las exposiciones a BH_4 fueron entre 1,69 y 1,72 veces superiores para la $C_{\text{máx.}}$ y entre 1,62 y 1,73 veces superiores para el $\text{ABC}_{0-24\text{h}}$ en comparación con la administración en ayunas. Cuando se administró la sepiapterina con una comida rica en grasas y en calorías, las exposiciones a BH_4 fueron entre 2,21 y 2,26 veces superiores para la $C_{\text{máx.}}$ y entre 2,51 y 2,84 veces superiores para el $\text{ABC}_{0-24\text{h}}$ en comparación con la administración en ayunas.

Se puede tomar sepiapterina con cualquier comida en cualquier momento del día a la misma hora todos los días.

Distribución

La unión de la sepiapterina o BH_4 a la proteína plasmática es baja, y la mayor parte de la sepiapterina y BH_4 en plasma están libres para ejercer efectos farmacológicos. Los estudios *in vitro* muestran que la sepiapterina se une (media del 15,4 %) a la proteína plasmática en presencia de ditiotreitol al 0,1 % en el intervalo de concentración de 0,1 a 10 μM . BH_4 se unió en un 41,3 % (a 2 μM), 33,0 % (a 5 μM) y 24,1 % (a 15 μM) a la proteína en plasma humano en presencia de β -mercaptoetanol al 0,5 %.

En sujetos sanos, se observó una concentración elevada de BH_4 en el líquido cefalorraquídeo tras la administración oral repetida de sepiapterina.

Biotransformación

La sepiapterina se metaboliza por SR/carbonil reductasa y DHFR en un proceso unidireccional de 2 pasos para formar BH_4 . Se cree que el metabolismo de BH_4 sigue la misma vía que la BH_4 endógena,

se oxida al tiempo que actúa como coenzimas para las hidroxilasas de aminoácidos aromáticos, como la PAH, la tirosina hidroxilasa, la triptófano hidroxilasa y la alquilglicerol monooxigenasa, y óxido nítrico sintasa, y algunos metabolitos, como la 4 α -hidroxi-tetrahidrobiopterina y la dihidrobiopterina quinonoide, podrían reciclarse para regenerar BH₄ mediada por la pterina-4 α -carbinolamina deshidratasa y la dihidropteridina reductasa.

Se observó un amplio metabolismo de la sepiapterina en humanos tras una única dosis oral de ¹⁴C-sepiapterina. La principal vía metabólica consistió en oxidación/deshidrogenación, reducción/oxidación, desaminación oxidativa, deshidratación, escisión de la cadena lateral y metilación, etc., sola o combinada.

Eliminación

Tras la administración oral en participantes humanos sanos, la sepiapterina se metabolizó ampliamente con los metabolitos excretados principalmente en las heces. La sepiapterina plasmática disminuyó rápidamente tras la C_{máx.} hasta por debajo del límite de cuantificación, por lo general 12 horas después de la dosis. La BH₄ en plasma disminuyó de forma monoexponencial tras la C_{máx.}. La semivida terminal fue de aproximadamente 5 horas.

Después de una única dosis oral de ¹⁴C-sepiapterina a sujetos adultos sanos, se recuperó una media de la radiactividad administrada del 6,71 % en la orina y del 26,18 % en las heces con una recuperación total combinada del 32,9 % en 240 horas. La mayoría de esa radiactividad se recuperó en las primeras 48 horas después de la dosis (28,2 %). El aclaramiento renal total de la radiactividad derivada de la ¹⁴C-sepiapterina fue de 1,54 l/h (25,6 ml/min). La formación de metabolitos volátiles de la sepiapterina en el tubo digestivo se confirmó en un estudio *in vitro* que usó microbiota intestinal humana.

Poblaciones especiales

Edad

En los estudios clínicos de fase III se incluyó a pacientes con PKU de todas las edades. A excepción del efecto alométrico sobre el aclaramiento y el volumen de distribución, no se identificó ningún efecto adicional de la edad en el estudio de FC poblacional.

Origen étnico y raza

Se observaron exposiciones más altas a BH₄ en los sujetos asiáticos. En el estudio japonés de extrapolación étnica, se observaron entre un 10 % y un 24 % más de ABC_{0-último} y entre un 14 % y un 29 % de la C_{máx.} de BH₄ en sujetos japoneses en comparación con sujetos no japoneses con un intervalo de dosis de sepiapterina de 20 a 60 mg/kg.

Insuficiencia renal

La FC y la seguridad de la sepiapterina no se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

La FC y la seguridad de la sepiapterina no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

Interacciones farmacológicas

Estudios in vitro

Los estudios *in vitro* indican que es poco probable que la sepiapterina y la BH₄ sean perpetradores del metabolismo mediado por CYP450.

In vitro, la sepiapterina no inhibió CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 ni indujo CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Estudios in vivo

En sujetos sanos, la administración concomitante de sepiapterina (20 mg/kg) con una dosis única del inhibidor de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) curcumina (2 g) aumentó ligeramente las exposiciones de BH₄. Los cocientes de medias geométricas (CMG)

estimados globalmente (IC del 90 %) para la $C_{\text{máx.}}$ de BH₄ y el área bajo la curva de concentración-tiempo desde el momento cero hasta el momento de la última medición cuantificable ($AUC_{0-\text{último}}$) cuando se administraron de forma concomitante sepiapterina y curcumina en comparación con sepiapterina sola fueron de 1,24 (1,15-1,33) y 1,20 (1,13 1,28), respectivamente. Este modesto aumento no se considera clínicamente relevante.

La administración concomitante de una dosis única de sepiapterina a la dosis terapéutica máxima de 60 mg/kg con el sustrato de BCRP rosuvastatina (10 mg) no tuvo ningún efecto sobre la FC de la rosuvastatina. Los CMG estimados globalmente (IC del 90 %) para la $C_{\text{máx.}}$ y el $ABC_{0-\text{último}}$ de la rosuvastatina cuando la rosuvastatina se administró junto con sepiapterina en comparación con la rosuvastatina sola fueron de 1,13 (1,00-1,28) y 1,02 (0,93-1,13), respectivamente.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En ratas, tras la administración oral repetida, se observó degeneración/regeneración de los túbulos renales, inflamación intersticial y fibrosis relacionadas con la sepiapterina como resultado del depósito de cristales en los túbulos colectores papilares. Estos hallazgos fueron parcialmente reversibles tras un periodo de recuperación de 4 semanas y no se produjo toxicidad renal a los niveles de exposición a BH₄ 2 veces los niveles clínicos de exposición a BH₄ a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina (E460)
Isomaltosa (E953)
Manitol (E421)
Croscarmelosa sódica (E468)
Goma xantana (E415)
Sílice coloidal anhidra o dióxido de silicio coloidal (E551)
Sucralosa (E955)
Estearato de magnesio (E470)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Tras la reconstitución

Cada dosis se debe administrar inmediatamente después de su reconstitución. La solución reconstituida se debe desechar si no se usa en las 24 horas siguientes cuando se conserva en la nevera (entre 2 °C y 8 °C), o en las 6 horas siguientes cuando se mantiene por debajo de 25 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Sobre de aluminio laminado termosellado:

Tereftalato de polietileno, polietileno extruido blanco (precinto de poliéster/aluminio), lámina de aluminio (barrera de humedad) y resina ionomérica termosellada (adhesivo).

Cada caja contiene 30 sobres de dosis unitarias.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Instrucciones para la administración mediante sonda de alimentación enteral

- 1) Asegúrese de que la sonda de alimentación enteral (tamaño 6 Fr u 8 Fr) no está obstruida antes de la administración.
- 2) Enjuague la sonda de alimentación enteral con 10 ml de agua.
- 3) Administre la dosis requerida de Sephience polvo oral en los 30 minutos siguientes a la mezcla (ver sección 4.2).
- 4) Enjuague la sonda de alimentación enteral con 5 ml (sonda de 6 Fr) o 15 ml (sonda de 8 Fr) de agua y administre el enjuague.

Este medicamento es compatible con el uso de sondas de alimentación enterales de silicona y poliuretano.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19/junio/2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quarter, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE CARTÓN****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Sephience 250 mg polvo oral en sobre
sepiapterina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre contiene 250 mg de sepiapterina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene isomaltosa (E953). Consultar prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo oral
30 sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Administrar cada dosis inmediatamente después de su reconstitución. Desechar la mezcla si no se usa en las 24 horas siguientes cuando se refrigera (entre 2 °C y 8 °C), o en las 6 horas siguientes cuando se conserva por debajo de 25 °C.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA
--

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/25/1939/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Sephience 250 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

SOBRE DE ALUMINIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Sephience 250 mg polvo oral en sobre
sepiapterina
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

250 mg

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de cartón

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sephience 1000 mg polvo oral en sobre
sepiapterina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre contiene 1000 mg de sepiapterina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene isomaltosa (E953). Consultar prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo oral
30 sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Administrar cada dosis inmediatamente después de su reconstitución. Desechar la mezcla si no se usa en las 24 horas siguientes cuando se refrigera (entre 2 °C y 8 °C), o en las 6 horas siguientes cuando se conserva por debajo de 25 °C.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1939/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Sephience 1000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Sobre de aluminio

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Sephience 1000 mg polvo oral en sobre
sepiapterina
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1000 mg

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el paciente

Sephience 250 mg polvo oral en sobre Sephience 1000 mg polvo oral en sobre sepiapterina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Sephience y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Sephience
3. Cómo tomar Sephience
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Sephience
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Sephience y para qué se utiliza

Sephience contiene el principio activo sepiapterina, que es una versión artificial de una sustancia natural necesaria para producir el cofactor BH4. Es necesario para que algunas enzimas (proteínas) del organismo descompongan el aminoácido fenilalanina (Phe) en tirosina.

Sephience se utiliza para tratar la hiperfenilalaninemia (niveles sanguíneos elevados de Phe) en pacientes de todas las edades con fenilcetonuria (PKU). Nuestros cuerpos descomponen la proteína de los alimentos en aminoácidos. La PKU es una enfermedad hereditaria en la que las personas no pueden descomponer el aminoácido Phe, lo que provoca que se acumule en la sangre y el cerebro, lo que puede ser perjudicial.

La sepiapterina ayuda al organismo a descomponer la Phe, lo que permite reducir el exceso nocivo de fenilalanina en la sangre.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Sephience

No tome Sephience

- si es alérgico a la sepiapterina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Sephience.

Cuando reciba tratamiento con Sephience, su médico o enfermero le harán análisis de sangre periódicamente para comprobar sus niveles de Phe.

Los datos de seguridad a largo plazo en pacientes con PKU son limitados (consulte la sección 4 para ver los efectos secundarios evaluados hasta la fecha con Sephience).

Otros medicamentos y Sephience

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. **En particular**, debe informar a su médico si está tomando ciertos medicamentos llamados “inhibidores de dihidrofolato” (DHFR), que incluyen antibióticos, inmunosupresores y medicamentos utilizados para tratar el cáncer (p. ej., trimetoprima, metotrexato, pemetrexed, pralatrexato y trimetrexato), medicamentos que provocan la dilatación de los vasos sanguíneos (como nitroglicerina (GTN, por sus siglas en inglés), dinitrato de isosorbida (ISDN, por sus siglas en inglés), nitroprusida de sodio (SNP, por sus siglas en inglés), molsidomina, minoxidil) o levodopa (utilizada para tratar la enfermedad de Parkinson). El uso de estos medicamentos requiere un control más frecuente de la sangre.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Como precaución, es preferible evitar el uso de sepiapterina si está embarazada o en periodo de lactancia.

No se espera que Sephience afecte a la fertilidad.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que Sephience afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sephience contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por sobre; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Sephience contiene isomaltosa (E953)

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Sephience

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Sephience está disponible en forma polvo que se disuelve en líquido, como agua o zumo de manzana, u otros alimentos blandos, y cuya mezcla se toma por vía oral. El medicamento también puede administrarse a través de una sonda de alimentación enteral.

Qué cantidad de Sephience hay que tomar

La dosis, que depende de su edad y peso en kilogramos (kg), la calculará el médico que se la receta a usted (o a su hijo/a). En función de la dosis calculada, su médico le indicará cuántos sobres debe tomar cada día.

La dosis recomendada es:

Niños menores de 2 años

- Menos de 6 meses de edad: 7,5 mg/kg de peso corporal una vez al día
- Entre 6 y 12 meses de edad: 15 mg/kg de peso corporal una vez al día
- Entre 12 y 24 meses de edad: 30 mg/kg de peso corporal una vez al día

Adultos y niños de más de 2 años

La dosis recomendada es de 60 mg/kg de peso corporal una vez al día.

Cómo tomar Sephience

Sephience se puede mezclar con agua, zumo de manzana o alimentos blandos, como compota de manzana o mermelada. La dosis se basa en la edad y el peso corporal. Su médico le dirá:

- Qué dosis de sobre debe utilizar (250 mg o 1000 mg)
- La cantidad de agua, zumo de manzana o alimentos blandos que se debe añadir a Sephience
- La cantidad que deberá tomar para la dosis recetada
- En caso necesario, Sephience se debe administrar mediante sonda de alimentación enteral. Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero para obtener información sobre cómo hacerlo.

Hay 4 grupos de dosis en función de la edad y el peso.

1. Para lactantes menores de 12 meses y con un peso de 16 kg o menos (ver Tabla 1)

- Tome este medicamento exactamente como le haya indicado su médico para su dosis recetada.
- Se utilizará **un** sobre para los pacientes de este grupo de administración.
- Antes de abrir el sobre de Sephience polvo oral, agítelo o dele golpecitos contra una superficie dura para asegurarse de que el polvo esté en la parte inferior.
- Abra el sobre de Sephience polvo oral rasgando/cortando con cuidado la parte superior del sobre.
- Mezcle **un** sobre de 250 mg en **9 ml** de agua o zumo de manzana.
- Mezcle bien durante 30 segundos o más hasta que la mezcla no tenga grumos.
- Una vez mezclada, la mezcla se debe administrar inmediatamente; si no es así, la mezcla se puede conservar hasta 24 horas en la nevera (entre 2 °C y 8 °C) o durante 6 horas cuando se conserva por debajo de 25 °C.
- Si no se administra inmediatamente, la mezcla se debe mezclar de nuevo, justo antes de la administración, durante al menos 30 segundos o más hasta que la mezcla no tenga grumos.
- Administre la dosis requerida (ver Tabla 1) en la boca utilizando una jeringa o en la sonda de alimentación enteral.
- Enjuague la jeringa con agua o zumo de manzana adicional (al menos 15 ml) y tráguelo para asegurarse de que toma la dosis completa.

Tabla 1: Cómo calcular la dosis para niños menores de 12 meses de edad por peso corporal

Peso (kg)	Dosis: 7,5 mg/kg/día		Dosis: 15 mg/kg/día	
	Edad: de 0 a menos de 6 meses		Edad: de 6 meses a menos de 12 meses	
	Número de sobres de 250 mg que se utilizarán	Volumen que se administrará (ml)	Número de sobres de 250 mg que se utilizarán	Volumen que se administrará (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. Para niños de 12 meses a menos de 2 años y con un peso de 16 kg o menos (ver Tabla 2)**
- Tome este medicamento exactamente como le haya indicado su médico para su dosis recetada.
 - Antes de abrir el/los sobre(s) de Saphience polvo oral, agítelo(s) o dele(s) golpecitos contra una superficie dura para asegurarse de que el polvo esté en la parte inferior.
 - Abra el/los sobre(s) de Saphience polvo oral rasgando/cortando con cuidado la parte superior del sobre.
 - Mezcle cada sobre de 250 mg (ver Tabla 2) con **9 ml** de agua o zumo de manzana. Cuando se recomiende más de un sobre, los sobres pueden mezclarse juntos con la cantidad de agua o zumo de manzana correspondiente (p. ej., dos sobres de 250 mg mezclados con 18 ml de agua o zumo de manzana).
 - Mezcle durante al menos 30 segundos o más hasta que la mezcla no tenga grumos.
 - Una vez mezclada, la dosis se debe administrar inmediatamente; si no es así, la mezcla se puede conservar durante un máximo de 24 horas en la nevera (entre 2 °C y 8 °C) o durante 6 horas cuando se conserva por debajo de 25 °C.
 - Si no se toma inmediatamente, la mezcla se debe mezclar de nuevo, justo antes de la administración, durante al menos 30 segundos o más hasta que la mezcla no tenga grumos.
 - Administre la dosis requerida (ver Tabla 2) en la boca utilizando una jeringa o en la sonda de alimentación enteral.
 - Enjuague la jeringa con agua o zumo de manzana adicional (al menos 15 ml) y tráguelo para asegurarse de que toma la dosis completa.

Tabla 2: Cómo calcular la dosis para niños de 12 meses a menos de 2 años de edad por peso corporal

Peso (kg)	Dosis: 30 mg/kg/día	
	Edad: de 12 meses a menos de 2 años	
	Número de sobres de 250 mg	Volumen que se administrará (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. Para niños mayores de 2 años y con un peso de 16 kg o menos (ver Tabla 3)**
- Tome este medicamento exactamente como le haya indicado su médico para su dosis recetada.
 - Antes de abrir el/los sobre(s) de Saphience polvo oral, agítelo(s) o dele(s) golpecitos contra una superficie dura para asegurarse de que el polvo esté en la parte inferior.
 - Abra el/los sobre(s) de Saphience polvo oral rasgando/cortando con cuidado la parte superior del sobre.
 - Mezcle cada sobre de 250 mg (ver Tabla 3) con **9 ml** de agua o zumo de manzana. Los sobres pueden mezclarse juntos con la cantidad de agua o zumo de manzana correspondiente (p. ej., dos sobres de 250 mg mezclados con 18 ml de agua o zumo de manzana).
 - Mezcle bien durante al menos 30 segundos o más hasta que la mezcla no tenga grumos.

- Una vez mezclada, la dosis se debe administrar inmediatamente; si no es así, la mezcla se puede conservar durante un máximo de 24 horas en la nevera (entre 2 °C y 8 °C) o durante 6 horas cuando se conserva por debajo de 25 °C.
- Si no se toma inmediatamente, la mezcla se debe mezclar de nuevo, justo antes de la administración, durante al menos 30 segundos o más hasta que la mezcla no tenga grumos.
- Administrar la dosis requerida (ver Tabla 3) en la boca utilizando una jeringa, o en la sonda de alimentación enteral.
- Enjuague la jeringa con agua o zumo de manzana adicional (al menos 15 ml) y tráguelo para asegurarse de que toma la dosis completa.

Tabla 3: Cómo calcular la dosis para pacientes mayores de 2 años de edad que pesen 16 kg o menos

Peso (kg)	Dosis: 60 mg/kg/día	
	Edad: 2 años o más	
	Número de sobres de 250 mg	Volumen que se administrará (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

* En lugar de cuatro sobres de 250 mg, se puede mezclar 1 sobre completo de 1000 mg con 36 ml de agua o zumo de manzana. Esta mezcla se debe administrar con una jeringa, en función del volumen de dosis administrado que se detalla en la Tabla 3.

4. Para pacientes de 2 años o más y que pesen más de 16 kg (ver Tabla 4)

- Tome este medicamento exactamente como le haya indicado su médico para su dosis recetada.
- Antes de abrir el/los sobre(s) de Sephience polvo oral, agítelo(s) o dele(s) golpecitos contra una superficie dura para asegurarse de que el polvo esté en la parte inferior.
- Abra el/los sobre(s) de Sephience polvo oral rasgando/cortando con cuidado la parte superior del sobre.
- Mezcle cada sobre (ver Tabla 4) con agua o zumo de manzana (9 ml por cada sobre de 250 mg; 20 ml por cada sobre de 1000 mg) o 2 cucharadas de compota de manzana o mermelada. Cuando se recomiende más de un sobre, los sobres pueden mezclarse juntos con la cantidad de agua o zumo de manzana correspondiente (p. ej., dos sobres de 250 mg mezclados con 9 ml de agua o zumo de manzana y un sobre de 1000 mg mezclados con 20 ml de agua o zumo de manzana).
- Si utiliza agua o zumo de manzana, mezcle bien durante al menos 30 segundos o más hasta que la mezcla no tenga grumos.
- Si utiliza compota de manzana o mermelada, mezcle bien durante al menos 60 segundos o más hasta que la mezcla no tenga grumos.
- Una vez mezclada, la dosis se debe administrar inmediatamente; si no es así, la mezcla se puede conservar durante un máximo de 24 horas en la nevera (entre 2 °C y 8 °C) o durante 6 horas cuando se conserva por debajo de 25 °C.
- Si no se toma inmediatamente, la mezcla se debe mezclar de nuevo, justo antes de la administración, durante al menos 30 segundos o 60 segundos como se indicó anteriormente.
- Beba o administre la dosis requerida (ver Tabla 4) en la boca con un vaso o recipiente de plástico, o administre la dosis requerida en la sonda de alimentación enteral.
- Enjuague el recipiente con agua o zumo de manzana adicional (al menos 15 ml) y tráguelo para asegurarse de que toma la dosis completa.

Tabla 4: Cómo calcular el volumen necesario para la dosis para pacientes de 2 años o más y con un peso de más de 16 kg

Número de sobres de 250 mg	Número de sobres de 1 000 mg	Volumen de agua o zumo de manzana que se debe añadir (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

Si olvidó tomar Sephience

Si olvida tomar la dosis a la hora correcta, tómela tan pronto como lo recuerde el mismo día o al día siguiente como de costumbre.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Sephience

No deje de tomar Sephience sin hablarlo previamente con su médico, ya que los niveles de fenilalanina en la sangre pueden aumentar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 paciente de cada 10)

- Infección de las vías respiratorias superiores (nariz y garganta)
- Dolor de cabeza
- Diarrea
- Dolor abdominal (tripa)

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Heces de color inusual
- Niveles bajos de fenilalanina (un aminoácido esencial) en la sangre

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Sephience

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el sobre y en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Después de mezclar el medicamento, tómelo inmediatamente. Si no es así, la mezcla se puede conservar hasta 24 horas en la nevera (entre 2 °C y 8 °C) o en un plazo de 6 horas por debajo de 25 °C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Sephience

- El principio activo es sepiapterina. Cada sobre contiene 250 mg o 1000 mg de sepiapterina.
- Los demás componentes son celulosa microcristalina (E460), isomaltosa (E953), manitol (E421), croscarmelosa sódica (E468), goma xantana (E415), sílice coloidal anhidra o dióxido de silicio coloidal (E551), sucralosa (E955) y estearato de magnesio (E470). Consulte la sección 2 para obtener más información sobre isomaltosa (E953) y sodio.

Aspecto del producto y contenido del envase

El polvo oral es de color amarillo a naranja. El polvo se rellena en sobres de un solo uso que contienen 250 mg o 1000 mg de sepiapterina.

Sephience está disponible en cajas que contienen 30 sobres de 250 mg o 1000 mg.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.