

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sephience 250 mg polvere orale in bustina
Sephience 1 000 mg polvere orale in bustina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Sephience 250 mg polvere orale in bustina

Ciascuna bustina contiene 250 mg di sepiapterina.

Sephience 1 000 mg polvere orale in bustina

Ciascuna bustina contiene 1 000 mg di sepiapterina.

Eccipiente(i) con effetti noti

Sephience 250 mg polvere orale in bustina

Ciascuna bustina contiene 400 mg di isomaltitolo.

Sephience 1 000 mg polvere orale in bustina

Ciascuna bustina contiene 1 600 mg di isomaltitolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere orale.

Polvere da gialla ad arancione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sephience è indicato per il trattamento dell'iperfenilalaninemia (*hyperphenylalaninaemia*, HPA) in pazienti adulti e pediatrici affetti da fenilchetonuria (*phenylketonuria*, PKU).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Sephience deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nel trattamento della PKU.

Posologia

La dose raccomandata (mg/kg/giorno) di Sephience da somministrare per via orale una volta al giorno si basa sull'età e sul peso corporeo (vedere Tabella 1). La dose massima raccomandata è di 60 mg/kg/giorno. La dose raccomandata di Sephience in pazienti di età ≥ 2 anni è di 60 mg/kg/giorno.

Tuttavia, la dose può essere adattata ad una dose inferiore se il medico curante lo ritiene necessario o appropriato.

Tabella 1: dose raccomandata in base all'età e al peso corporeo del paziente

Età	Dose raccomandata (mg/kg) di Sephience al giorno
Da 0 a <6 mesi	7,5 mg/kg/giorno
Da 6 a <12 mesi	15 mg/kg/giorno
Da 12 mesi a <2 anni	30 mg/kg/giorno
≥2 anni	60 mg/kg/giorno

Le tabelle dalla 2 alla 5 di seguito forniscono informazioni sulla dose per fascia di età per i pazienti con peso pari o inferiore a 16 kg per le diverse dosi (7,5; 15; 30 e 60 mg/kg/giorno).

Tabella 2: dose raccomandata di Sephience polvere orale in bustina in base al peso corporeo in pazienti pediatrici di età inferiore a 6 mesi

Dose	7,5 mg/kg/giorno		
Età	Da 0 a <6 mesi		
Peso (kg)	Dose totale (mg)	Numero di bustine (250 mg)	Volume della dose somministrata (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

Tabella 3: dose raccomandata di Sephience polvere orale in bustina in base al peso corporeo in pazienti pediatrici di età compresa tra 6 mesi e meno di 12 mesi

Dose	15 mg/kg/giorno		
Età	Da 6 mesi a <12 mesi		
Peso (kg)	Dose totale (mg)	Numero di bustine (250 mg)	Volume della dose somministrata (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

Dose	15 mg/kg/giorno		
Età	Da 6 mesi a <12 mesi		
Peso (kg)	Dose totale (mg)	Numero di bustine (250 mg)	Volume della dose somministrata (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

Tabella 4: dose raccomandata di Sephience polvere orale in bustina in base al peso corporeo in pazienti pediatrici di età compresa tra 12 mesi e meno di 2 anni

Dose	30 mg/kg/giorno		
Età	Da 12 mesi a <2 anni		
Peso (kg)	Dose totale (mg)	Numero di bustine (250 mg)	Volume della dose somministrata (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

Tabella 5: dose raccomandata di Sephience polvere orale in bustina in base al peso corporeo in pazienti pediatrici di età pari o superiore a 2 anni

Dose	60 mg/kg/giorno		
Età	≥2 anni		
Peso (kg)	Dose totale (mg)	Numero di bustine (250 mg)	Volume della dose somministrata (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

* Invece di quattro bustine da 250 mg, 1 bustina intera da 1 000 mg può essere miscelata con 36 mL di acqua o di succo di mela. Questa miscela deve essere somministrata con una siringa, in base al volume della dose da somministrare descritto in dettaglio nella Tabella 5.

Dose raccomandata di Sephience polvere orale in bustina in base al peso corporeo per i pazienti di età pari o superiore a 2 anni e con peso pari o superiore a 16 kg

La dose raccomandata è di 60 mg/kg/giorno.

Per dosi di mantenimento pari o superiori a 1 000 mg, la dose giornaliera calcolata deve essere arrotondata al multiplo più vicino di 250 mg o 1 000 mg, a seconda dei casi. Per esempio, una dose calcolata da 1 251 a 1 374 mg deve essere arrotondata per difetto a 1 250 mg corrispondente a 1 bustina da 250 mg e 1 bustina da 1 000 mg. Una dose calcolata compresa tra 1 375 e 1 499 mg deve essere arrotondata per eccesso a 1 500 mg corrispondente a 2 bustine da 250 mg e 1 bustina da 1 000 mg.

Dose saltata

Una dose saltata deve essere assunta il prima possibile. Il normale schema posologico deve essere ripreso il giorno successivo.

Interruzione del trattamento

Nello studio clinico pivotal di Fase 3, per determinare la risposta, è stata utilizzata una soglia di riduzione maggiore o uguale al 15% dei livelli di fenilalanina (*phenylalanine*, Phe) nel sangue. Non sono disponibili dati controllati sull'efficacia e sulla sicurezza nei pazienti che non hanno manifestato una riduzione maggiore o uguale al 15% dei livelli di Phe nel sangue dopo aver ricevuto sepiapterina per 14 giorni.

La determinazione della risposta per un paziente con PKU e l'interruzione del medicinale è a discrezione del medico curante.

Popolazioni particolari

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di Sephience nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni non sono state stabilite. Si deve prestare attenzione quando si prescrive il farmaco a pazienti di età pari o superiore a 65 anni.

Compromissione renale

La sicurezza e l'efficacia di Sephience nei pazienti con compromissione renale non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di Sephience nei pazienti con compromissione epatica non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Negli studi clinici di Fase 3 su Sephience, alcuni pazienti pediatrici hanno manifestato ipofenilalaninemia, inclusi alcuni pazienti con molteplici bassi livelli ematici di Phe (vedere paragrafo 4.8).

Modo di somministrazione

Uso orale.

Sephience deve essere somministrato una volta al giorno, per via orale durante i pasti, utilizzando un dosaggio di mg/kg.

La polvere orale Sephience è disponibile in bustine singole da 250 mg o 1 000 mg e deve essere mescolata in acqua, succo di mela o una piccola quantità di cibo morbido come purea di mela e marmellate.

Sephience è destinato per un utilizzo a lungo termine.

Per pazienti di peso inferiore a 16 kg

Sephience deve essere miscelato in acqua o succo di mela (9 mL per ciascuna bustina da 250 mg; 36 mL per ciascuna bustina da 1 000 mg) e una porzione di questa miscela corrispondente alla dose richiesta deve essere somministrata per via orale tramite una siringa per somministrazione orale. La preparazione deve essere miscelata bene per almeno 30 secondi fino a quando non diventa uniforme e senza grumi prima di prelevarla con la siringa per la somministrazione. Una volta miscelata, la dose deve essere somministrata immediatamente. Se non viene somministrata immediatamente, la miscela liquida può essere somministrata entro 6 ore o 24 ore, se conservata rispettivamente a temperatura ambiente (temperatura inferiore a 25 °C) o in frigorifero (2 °C - 8 °C). La preparazione deve essere miscelata nuovamente per almeno 30 secondi prima della somministrazione. Per eliminare eventuali residui, risciacquare la siringa con altra acqua o succo (almeno 15 mL) e ingerire immediatamente.

Per pazienti di peso pari o superiore a 16 kg

Sephience deve essere miscelato in acqua o succo di mela (9 mL per ciascuna bustina da 250 mg; 20 mL per ciascuna bustina da 1 000 mg) o con cibi morbidi (2 cucchiaini in totale). La preparazione deve essere miscelata bene per almeno 30 secondi con acqua o succo di mela e per almeno 60 secondi con cibi morbidi fino a quando non diventa uniforme e senza grumi. Una volta miscelata, la dose deve essere somministrata immediatamente. Se non somministrate immediatamente, le miscele di cibo liquido e morbido possono essere somministrate entro 6 ore o 24 ore se conservate rispettivamente a temperatura ambiente (temperatura inferiore a 25 °C) o in frigorifero (2 °C - 8 °C). La miscela liquida e le miscele di cibi morbidi devono essere miscelate nuovamente per almeno 30 secondi e 60 secondi, rispettivamente, prima della somministrazione. Per eliminare eventuali residui, risciacquare il contenitore con altra acqua o succo (almeno 15 mL) e ingerire immediatamente.

Somministrazione tramite sonda per la nutrizione enterale

La polvere orale Sephience può essere somministrata tramite una sonda per la nutrizione enterale da 6 Fr o 8 Fr dopo miscelazione con acqua. Le istruzioni del produttore della sonda per la nutrizione enterale devono essere seguite prima della somministrazione del medicinale. Per le istruzioni sulla preparazione di Sephience prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Apporto alimentare

I pazienti trattati con Sephience devono essere sottoposti a regolari valutazioni cliniche per stabilire con il proprio operatore sanitario l'adeguato apporto alimentare di Phe (come il monitoraggio dei livelli ematici di Phe e tirosina e l'apporto nutrizionale).

Uso concomitante con inibitori della diidrofolato reduttasi (DHFR)

La somministrazione concomitante di sepiapterina con inibitori di DHFR (per es., trimetoprim, metotrexato, pemetrexed, pralatrexato e trimetrexato) può richiedere un monitoraggio più frequente dei livelli di Phe nel sangue (vedere paragrafo 4.5).

Dati sulla sicurezza a lungo termine

I dati sulla sicurezza a lungo termine nei pazienti con PKU sono limitati (vedere paragrafo 4.8 per le reazioni avverse valutate finora per la sepiapterina).

Eccipienti con effetti noti

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per bustina, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

Contenuto di isomaltitolo

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Inibitori della sepiapterina reduttasi (SR)

La sepiapterina somministrata per via orale viene velocemente assorbita e convertita rapidamente e in maniera estesa dalla SR e dalla carbonil reduttasi in 7,8 diidrobiopterina (BH2), che viene poi convertita unidirezionalmente in BH4 dalla DHFR. Si prevede che la somministrazione concomitante di un inibitore SR abbia un effetto minimo sulla biotrasformazione della sepiapterina a causa dell'effetto compensatorio della carbonil reduttasi. In pazienti con deficit di SR sono stati segnalati livelli normali di Phe nel sangue. Tuttavia, si raccomanda cautela e un monitoraggio più frequente di Phe nel sangue quando Sephience viene somministrato in concomitanza con inibitori SR, come sulfasalazina o sulfametossazolo.

Inibitori della DHFR

Poiché la DHFR media la conversione di BH2 in BH4, l'inibizione della DHFR potrebbe potenzialmente determinare una concentrazione inferiore di BH4. Tuttavia, si prevede che l'impatto sulla concentrazione di sepiapterina sia minimo a causa dell'esistenza di molteplici vie per l'eliminazione. Sono necessarie cautela e un monitoraggio più frequente della Phe nel sangue nei pazienti quando la sepiapterina viene somministrata in concomitanza con inibitori della DHFR, come trimetoprim, metotrexato, pemetrexed, pralatrexato e trimetrexato (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali vasodilatatori

Si raccomanda cautela durante l'uso concomitante di Sephience con medicinali che causano vasodilatazione alterando il metabolismo o l'azione dell'ossido nitrico (NO), inclusi i classici donatori di NO (per es., gliceril trinitrato [GTN], isosorbide dinitrato [ISDN], nitroprussiato di sodio [SNP] e molsidomina), inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE-5) (per es., sildenafil, vardenafil o tadalafil) e minoxidil. Negli studi sugli animali, il BH4 somministrato per via orale in concomitanza con un inibitore della PDE-5 non ha avuto alcun effetto sulla pressione sanguigna.

Levodopa

Si deve usare cautela quando si prescrive Sephience a pazienti che ricevono il trattamento con levodopa per monitorare disturbi neurologici come riacutizzazioni delle convulsioni, aumento di eccitabilità e irritabilità, crisi convulsive e riacutizzazione delle crisi convulsive.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sepiapterina in donne in gravidanza sono limitati.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non esistono studi adeguati e ben controllati con sepiapterina in donne in gravidanza. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso della sepiapterina durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se sepiapterina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Sephience tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono stati condotti studi clinici sull'effetto della sepiapterina sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sephience non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo della sicurezza

Come presentato nella tabella di seguito, le reazioni avverse più frequenti sono state: infezione delle vie respiratorie superiori (19,8%); cefalea (15,3%); diarrea (14,9%); seguita da dolore addominale (12,2%), alterazione del colore delle feci (4,5%) e ipofenilalaninemia (2,7%).

Elenco tabulare delle reazioni avverse

La selezione delle reazioni avverse alla sepiapterina si è basata su evidenze derivanti da studi clinici. La frequenza delle reazioni avverse, come presentato di seguito nell'elenco tabulare delle reazioni avverse, è stata calcolata sulla base dei dati aggregati dei 2 studi clinici pivotal in pazienti con PKU (studio PTC923-MD-003-PKU e studio PTC923-MD-004-PKU). Questi dati hanno incluso 222 pazienti esposti alla sepiapterina fino a 60 mg/kg/giorno, di cui: 15 (6,8%) avevano < 2 anni, 25 (11,3%) avevano da 2 a < 6 anni, 46 (20,7%) avevano da 6 a < 12 anni, 55 (24,8%) avevano da 12 a < 18 anni e 81 (36,5%) avevano ≥ 18 anni e la durata mediana del trattamento (in settimane) era 34,286.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito (Tabella 6) secondo la classificazione per sistemi e organi (System Organ Class, SOC) MedDRA. All'interno di ogni SOC, le reazioni avverse sono disposte in frequenza decrescente. Le frequenze sono definite come segue: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1 000, <1/100); raro (≥1/10 000, <1/1 000); molto raro (<1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 6: reazioni avverse

MedDRA Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezione delle vie respiratorie superiori
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea Dolore addominale*
	Comune	Alterazione del colore delle feci

MedDRA Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Ipofenilalaninemia

* Raggruppamento di 3 termini preferiti MedDRA: dolore addominale, dolore addominale superiore, fastidio addominale

Popolazione pediatrica

In generale, negli studi clinici sulla PKU, la sepiapterina è stata ben tollerata dai pazienti pediatrici. La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse in tutte le fasce di età dei pazienti pediatrici sono stati coerenti con quelli degli adulti. I dati sulla sicurezza a lungo termine sono limitati.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non è disponibile alcun antidoto specifico per il sovradosaggio con Sephience. Il trattamento del sovradosaggio con Sephience dovrebbe consistere in cure mediche di supporto, tra cui il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri prodotti del tratto alimentare e del metabolismo, Vari prodotti del tratto alimentare e del metabolismo, codice ATC: A16AX28

Meccanismo d'azione

La sepiapterina è un precursore naturale del co-fattore enzimatico BH₄, un co-fattore critico per la fenilalanina idrossilasi (PAH). La sepiapterina agisce come un doppio chaperone farmacologico (sepiapterina e BH₄, hanno ciascuno la propria affinità di legame con le varianti della PAH), comprese le varianti della PAH comunemente riscontrate nella PKU e note per essere insensibili alla BH₄, per migliorare l'attività dell'enzima PAH difettoso, raggiungendo un'elevata concentrazione di BH₄ a livello intracellulare. Migliorando la stabilità conformazionale dell'enzima PAH non correttamente ripiegato e aumentando le concentrazioni intracellulari di BH₄, la sepiapterina è in grado di ridurre efficacemente i livelli di Phe nel sangue.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia della sepiapterina è stata valutata in tre studi clinici in pazienti con PKU.

Lo **studio 1 (PTC923-MD-003-PKU)** era uno studio clinico in 2 parti, globale, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo di 157 pazienti di tutte le età con PKU.

La Parte 1 dello studio ha valutato la risposta alla sepiapterina, con 14 giorni di trattamento in aperto con sepiapterina seguiti da un minimo di 14 giorni di sospensione (*washout*) della sepiapterina. Inoltre, il 73,1% (114/156) dei partecipanti allo studio ha dimostrato una riduzione $\geq 15\%$ dei livelli di Phe nel sangue in risposta alla sepiapterina. La dose di sepiapterina nei pazienti di età ≥ 2 anni era di 60 mg/kg/giorno.

Ai soggetti è stato indicato di continuare la loro dieta abituale senza modifiche.

I pazienti di età ≥ 2 anni che hanno manifestato una riduzione $\geq 15\%$ dei livelli di Phe nel sangue sono stati classificati come responsivi e hanno proseguito nella Parte 2 (n = 110). Dopo il periodo di *washout* dalla Parte 1, i pazienti sono stati randomizzati in egual misura a sepiapterina 20 mg/kg/giorno per le Settimane 1 e 2, a 40 mg/kg/giorno per le Settimane 3 e 4, a 60 mg/kg/giorno per le Settimane 5 e 6 (n = 56) o al placebo (n = 54) per 6 settimane. L'efficacia primaria è stata valutata mediante la variazione media dei livelli di Phe nel sangue dal basale alle Settimane 5 e 6 nel gruppo trattato con sepiapterina rispetto alla variazione media nel gruppo placebo nei pazienti che hanno dimostrato una riduzione $\geq 30\%$ dei livelli di Phe nel sangue durante la Parte 1. Nella Parte 2, i dati demografici erano ben bilanciati tra i 2 bracci di trattamento (Tabella 7). L'età mediana al momento del consenso informato era di 14 anni (intervallo: 2-54) e, per quanto riguarda l'etnia, i partecipanti erano prevalentemente caucasici (91,8%). Più della metà (65,5%) dei 110 partecipanti aveva ricevuto una diagnosi di PKU alla nascita e la maggior parte (82,7%) aveva una PKU "biochimicamente definita" non classica.

Tabella 7: Dati demografici e caratteristiche al basale

	Partecipanti solamente nella Parte 1 (N = 47)	Partecipanti randomizzati e trattati nella Parte 2			Partecipanti complessivi trattati (N = 157)
		Sepiapterina (N = 56)	Placebo (N = 54)	Complessivamente (N = 110)	
Età (anni)					
n	47	56	54	110	157
Media (DS)	18,4 (15,07)	16,5 (11,12)	18,4 (10,65)	17,4 (10,88)	17,7 (12,24)
Mediana (min, max)	15,0 (1; 61)	13,0 (2; 47)	15,0 (4; 54)	14,0 (2; 54)	14,0 (1; 61)
Categoria di età, n (%)					
≥ 1 - < 2 anni	3 (6,4)	0	0	0	3 (1,9)
≥ 2 - < 6 anni	5 (10,6)	7 (12,5)	3 (5,6)	10 (9,1)	15 (9,6)
≥ 6 - < 12 anni	11 (23,4)	17 (30,4)	12 (22,2)	29 (26,4)	40 (25,5)
≥ 12 - < 18 anni	10 (21,3)	14 (25,0)	19 (35,2)	33 (30,0)	43 (27,4)
≥ 18 anni	18 (38,3)	18 (32,1)	20 (37,0)	38 (34,5)	56 (35,7)

DS, deviazione standard

La differenza tra i 2 gruppi di trattamento è stata statisticamente significativa (p < 0,0001) (Tabella 8).

Tabella 8: variazione media dei livelli di Phe nel sangue dal basale alla Settimana 5 e alla Settimana 6 nella Parte 2 (serie di analisi primaria con riduzione di Phe dal basale $\geq 30\%$ durante la Parte 1)

	Sepiapterina (N = 49)	Placebo (N = 49)	Differenza tra sepiapterina rispetto a placebo	p value
Basale*				
Media (DS)	646,11 (253,007)	654,04 (261,542)		
Settimane 5 e 6**				
Media (DS)	236,04 (174,942)	637,85 (259,886)		

	Sepiapterina (N = 49)	Placebo (N = 49)	Differenza tra sepiapterina rispetto a placebo	p value
Variazione media rispetto al basale (μmol/L)	-410,07 (204,442)	-16,19 (198,642)		
Variazione percentuale media rispetto al basale (%)	-62,8%	1,4%		
Stima media dei minimi quadrati (LS) per la variazione media rispetto al basale				
Media LS (ES)	-415,75 (24,066)	-19,88 (24,223)	-395,87 (33,848)	<0,0001
IC al 95%	(-463,52; -367,97)	(-67,97; 28,21)	(-463,07; -328,66)	

IC, intervallo di confidenza; LS, minimi quadrati; MMRM, modello misto a misure ripetute; Phe, fenilalanina; DS, deviazione standard; ES, errore standard.

* Il basale è la media dei livelli di Phe nel sangue del Giorno -1 e del Giorno 1 nella Parte 2.

** Le concentrazioni di Phe nel sangue si basavano sui valori medi delle Settimane 5 e 6.

Medie LS, errori standard, intervalli di confidenza e valori p derivavano da un MMRM avente le misurazioni delle variazioni della Phe nel sangue dal basale alla valutazione post-basale come variabile della risposta, e avente come effetti fissi per il trattamento, la Phe nel sangue al basale, i livelli della Phe al basale, la visita e l'interazione trattamento-visita.

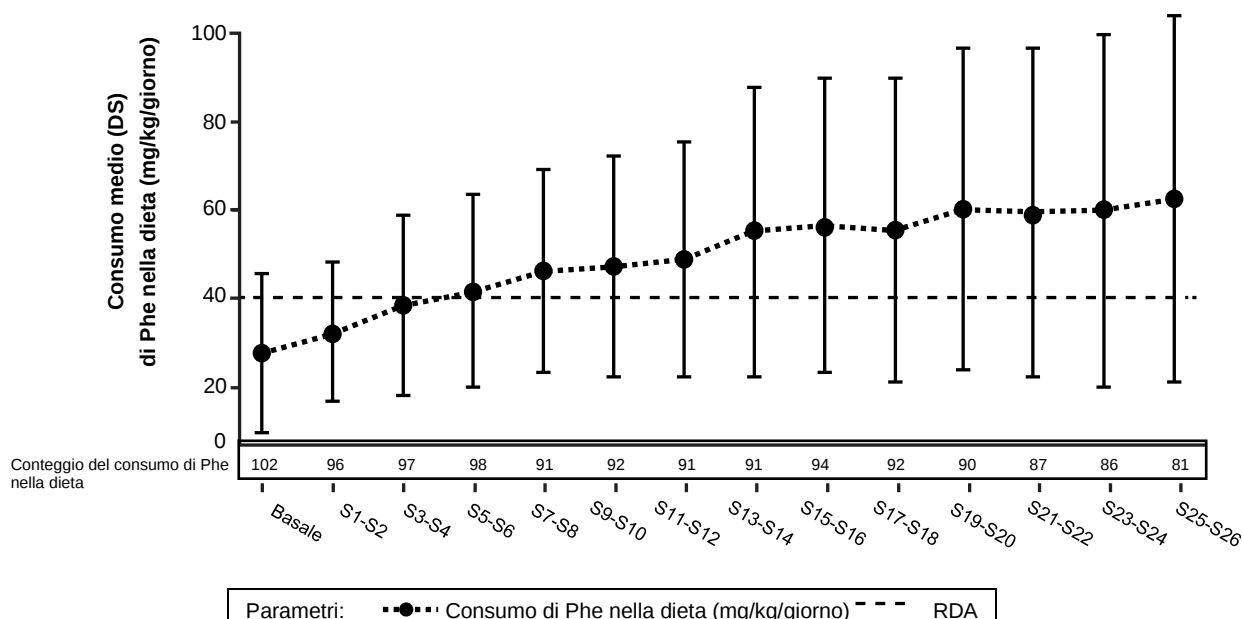
Risposte simili sono state osservate nella popolazione di pazienti con PKU classica (cPKU), con una riduzione del 69% di Phe nel sangue alla Settimana 6 nei soggetti che ricevevano sepiapterina (n = 6) rispetto a un aumento del 3% dopo il placebo (n = 9).

Lo **studio 2 (PKU-002)** era uno studio clinico *proof-of-concept* di Fase 2, randomizzato, in doppio crossover, in aperto, con controllo attivo, sulla sepiapterina in pazienti con PKU.

Lo studio comprendeva 6 gruppi di sequenza di 4 pazienti per gruppo per un totale di 24 pazienti. Ciascun gruppo di sequenza è stato randomizzato a ricevere trattamenti di 7 giorni con sepiapterina 60 mg/kg/giorno, sepiapterina 20 mg/kg/giorno e sapropterina dicloridrato 20 mg/kg/giorno, in ordine casuale, seguiti da un *washout* di 7 giorni dopo ciascun trattamento. L'efficacia preliminare è stata valutata mediante la riduzione delle concentrazioni di Phe nel sangue. I risultati di efficacia primaria relativi all'analisi media settimanale hanno dimostrato che il trattamento con sepiapterina ha determinato una riduzione delle concentrazioni di Phe nel sangue rispetto al basale, statisticamente significativa per tutti i trattamenti (N = 24). Una percentuale maggiore di pazienti trattati con sepiapterina, indipendentemente dalla dose, ha manifestato riduzioni di Phe plasmatiche di almeno il 10%, 20% e 30% rispetto ai pazienti trattati con sapropterina 20 mg/kg/giorno. Un numero maggiore di pazienti trattati con sepiapterina 60 mg/kg/giorno ha raggiunto concentrazioni plasmatiche di Phe normalizzate (<120 $\mu\text{mol/l}$) ed entro l'intervallo target (≤ 360 $\mu\text{mol/l}$) rispetto a sapropterina 20 mg/kg/giorno. Nei soggetti con cPKU, il trattamento con sepiapterina (60 mg/kg/giorno) ha determinato una riduzione significativa della concentrazione di Phe nel sangue rispetto al basale.

Lo **studio 3 (PTC923-MD-004-PKU)** è uno studio clinico di Fase 3 in corso, multicentrico, in aperto, per valutare la sicurezza e la tolleranza alla Phe alimentare durante il trattamento a lungo termine con sepiapterina in pazienti con PKU. Centosessantanove (169) pazienti hanno ricevuto il trattamento con sepiapterina 7,5 mg/kg/giorno in partecipanti di età compresa tra 0 e < 6 mesi, 15 mg/kg/giorno in partecipanti di età compresa tra 6 e < 12 mesi, 30 mg/kg/giorno in partecipanti di età compresa tra 12 mesi e < 2 anni o 60 mg/kg/giorno in partecipanti di età ≥ 2 anni. I dati ad interim indicano che la somministrazione giornaliera di sepiapterina è associata a un aumento di circa 2,3 volte del consumo medio giornaliero di Phe (27,6 mg/kg/giorno al basale rispetto a 62,5 mg/kg/giorno alla Settimana 26) mantenendo i livelli di Phe < 360 $\mu\text{mol/L}$. La maggior parte dei soggetti ha raggiunto almeno il 15% (76,7% dei partecipanti) o il 30% (67,4% dei partecipanti) di riduzione della Phe nel sangue (Figura 1).

Figura 1: consumo medio (DS) di Phe nella dieta nel tempo durante la valutazione della tolleranza di Phe nella dieta (serie di analisi della tolleranza di Phe nella dieta)



Phe, fenilalanina; PKU, fenilchetonuria; RDA (*recommended daily allowance*), dose giornaliera raccomandata; DS, deviazione standard; S, settimana

Nota: il basale è definito come la media del consumo giornaliero di Phe nella dieta (mg/kg/giorno) al Mese 1. La RDA è di 0,8 g di proteine/kg, equivalente a circa 40 mg/kg/giorno di Phe. I livelli di Phe nel sangue al basale sono la media del periodo di pre-valutazione delle Settimane 1-2. 1 g di proteine è equivalente a circa 50 mg di Phe.

Questi dati indicano che il trattamento con sepiapterina può consentire maggiore libertà rispetto alla dieta altamente restrittiva a cui i pazienti con PKU devono aderire.

I soggetti con anamnesi di allergie o reazioni avverse a BH₄ sintetico sono stati esclusi dagli studi clinici.

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Sephience in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per HPA (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, la sepiapterina viene assorbita rapidamente e il picco delle concentrazioni plasmatiche si verifica in circa 1-3 ore e scende rapidamente al di sotto del limite di quantificazione (0,75 ng/mL) (generalmente entro 12 ore). La concentrazione plasmatica massima di sepiapterina (C_{max}) era di circa 2,80 ng/mL dopo la dose di 60 mg/kg/giorno per 7 giorni con una dieta iperlipidica ad alto contenuto calorico. Non è stato osservato alcun accumulo di sepiapterina dopo somministrazioni ripetute.

La sepiapterina plasmatica viene metabolizzata ampiamente per formare il metabolita farmacologicamente attivo BH₄. L'emivita terminale apparente per BH₄ è di circa 5 ore. Sia la C_{max} di BH₄ sia l'area sotto la curva concentrazione-tempo dal tempo zero a 24 ore post-dose (AUC_{0-24h}) aumentavano con la dose, mentre l'aumento era meno proporzionale alla dose quando la dose di

sepiapterina era superiore a 20 mg/kg. Non vi è accumulo di BH₄ dopo dosi ripetute di sepiapterina fino a 60 mg/kg per 7 giorni.

Effetto del cibo

Quando la sepiapterina è stata somministrata con un pasto a basso contenuto di grassi e ipocalorico nell'intervallo di dose da 20 a 60 mg/kg, le esposizioni a BH₄ erano da 1,69 a 1,72 volte più alte per la C_{max} e da 1,62 a 1,73 volte più alte per l'AUC_{0-24h} rispetto alla somministrazione a digiuno. Quando la sepiapterina è stata somministrata con un pasto ad alto contenuto di grassi e ipercalorico, le esposizioni a BH₄ erano da 2,21 a 2,26 volte superiori per la C_{max} e da 2,51 a 2,84 volte superiori per l'AUC_{0-24h} rispetto alla somministrazione a digiuno.

La sepiapterina può essere assunta a qualsiasi pasto a qualsiasi ora del giorno alla stessa ora ogni giorno.

Distribuzione

Il legame di sepiapterina o BH₄ alle proteine plasmatiche è basso e la maggior parte di sepiapterina e BH₄ nel plasma è libera di esercitare effetti farmacologici. Studi *in vitro* mostrano che la sepiapterina è legata (media 15,4%) alle proteine plasmatiche in presenza di ditiotreitolo allo 0,1% nell'intervallo di concentrazione compreso tra 0,1 e 10 µM. BH₄ era legato del 41,3% (a 2 µM), del 33,0% (a 5 µM) e del 24,1% (a 15 µM) alla proteina nel plasma umano in presenza di β-mercaptoetanolo allo 0,5%.

Nei soggetti sani, è stata osservata una concentrazione elevata di BH₄ nel liquido cerebrospinale dopo la somministrazione orale ripetuta di sepiapterina.

Biotrasformazione

La sepiapterina viene metabolizzata mediante SR/carbonil reduttasi e DHFR in un processo unidirezionale a 2 fasi per formare BH₄. Si presume che il metabolismo di BH₄ segua la stessa via del BH₄ endogeno, ossidato mentre agisce come coenzimi per le idrossilasi degli aminoacidi aromatici, come PAH, tirosina idrossilasi, triptofano idrossilasi e alchilglicerolo monossigenasi e ossido nitrico sintasi, e alcuni metaboliti come la 4α-idrossi tetraidrobiopterina e la chinonoide diidrobiopterina potrebbero essere riciclati per rigenerare il BH₄ mediato dalla pterina 4α-carbinolamina deidratasi e dalla diidropteridina reduttasi.

Il metabolismo esteso della sepiapterina è stato osservato nell'uomo dopo una singola dose orale di ¹⁴C-sepiapterina. La principale via metabolica comprendeva ossidazione/deidrogenazione, riduzione/ossidazione, degradazione ossidativa, disidratazione, scissione della catena laterale e metilazione, ecc., da soli o in combinazione.

Eliminazione

Dopo somministrazione orale nell'uomo in partecipanti sani, la sepiapterina è stata ampiamente metabolizzata con i metaboliti escreti principalmente nelle feci. La sepiapterina plasmatica si è ridotta rapidamente dopo la C_{max} al di sotto del limite di quantificazione, generalmente entro 12 ore post-dose. BH₄ nel plasma si è ridotto in modo mono-esponenziale dopo la C_{max}. L'emivita terminale era di circa 5 ore.

Dopo una singola dose orale di ¹⁴C-sepiapterina a soggetti adulti sani, una media del 6,71% di radioattività somministrata è stata recuperata nelle urine e del 26,18% nelle feci con un recupero totale combinato del 32,9% entro 240 ore. La maggior parte di tale radioattività è stata recuperata entro le prime 48 ore post-dose (28,2%). La clearance renale totale della radioattività derivata dalla ¹⁴C-sepiapterina è stata di 1,54 L/h (25,6 mL/min). La formazione di metaboliti volatili da sepiapterina nel tratto gastrointestinale è stata confermata in uno studio *in vitro* utilizzando microbiota intestinale umano.

Popolazioni particolari

Età

I pazienti PKU di tutte le età sono stati inclusi negli studi clinici di Fase 3. Fatta eccezione per l'effetto allometrico sulla *clearance* e sul volume di distribuzione, nello studio di popolazione di farmacocinetica (PK) non è stato identificato alcun ulteriore effetto sull'età.

Origine etnica

Per i soggetti asiatici sono state osservate esposizioni a BH₄ più elevate. Nello studio sulla popolazione giapponese (*etnobridging*), tra il 10% e il 24% di AUC_{0-ultimo} e il 14% e il 29% di C_{max} superiore di BH₄ sono stati osservati nei giapponesi rispetto ai soggetti non giapponesi con un intervallo di dose di sepiapterina compreso tra 20 e 60 mg/kg.

Compromissione renale

La PK e la sicurezza di sepiapterina non sono state studiate in pazienti con compromissione renale

Compromissione epatica

La PK e la sicurezza di sepiapterina non sono state studiate in pazienti con compromissione epatica.

Interazioni farmacologiche

Studi in vitro

Studi *in vitro* indicano che è improbabile che sepiapterina e BH₄ possano avere effetto su altri farmaci metabolizzati da CYP450.

In vitro, la sepiapterina non ha inibito CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 o non ha indotto CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Studi in vivo

Nei soggetti sani, la somministrazione concomitante di sepiapterina (20 mg/kg) con una dose singola di curcumina (2 g), inibitore della proteina di resistenza del cancro della mammella (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP), ha aumentato leggermente le esposizioni di BH₄. I rapporti medi geometrici (GMR) complessivamente stimati (IC al 90%) per la C_{max} di BH₄ e l'area sotto la curva concentrazione-tempo dal tempo zero al tempo dell'ultima misurazione quantificabile (AUC_{0-ultimo}), quando la sepiapterina è stata somministrata in concomitanza con la curcumina rispetto alla sepiapterina da sola, sono stati rispettivamente 1,24 (1,15-1,33) e 1,20 (1,13-1,28). Questo modesto aumento non è considerato clinicamente rilevante.

La somministrazione concomitante di una dose singola di sepiapterina alla dose terapeutica massima di 60 mg/kg con il substrato di BCRP rosuvastatina (10 mg) non ha avuto alcun effetto sulla PK della rosuvastatina. I GMR complessivamente stimati (IC al 90%) per rosuvastatina C_{max} e AUC_{0-ultimo}, quando la rosuvastatina è stata somministrata in concomitanza con sepiapterina rispetto alla sola rosuvastatina, sono stati 1,13 (1,00-1,28) e 1,02 (0,93-1,13), rispettivamente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Nei ratti, in seguito a somministrazione orale ripetuta, la degenerazione/rigenerazione dei tubuli renali correlati alla sepiapterina, l'infiammazione interstiziale e la fibrosi sono state osservate come conseguenza del deposito di cristalli nei tubuli papillari collettori. Questi risultati sono stati parzialmente reversibili dopo un periodo di recupero di 4 settimane e non si è verificata alcuna tossicità renale ai livelli di esposizione a BH₄ 2 volte superiori ai livelli di esposizione a BH₄ clinici alla dose massima raccomandata nell'uomo (*the maximum recommended human dose*, MRHD).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina (E460)
Isomaltitolo (E953)
Mannitolo (E421)
Croscarmellosa sodica (E468)
Gomma di xantano (E415)
Silice colloidale anidra o silicio colloidale biossido (E551)
Sucralosio (E955)
Stearato di magnesio (E470)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la ricostituzione

Ogni dose deve essere somministrata immediatamente dopo la ricostituzione. La soluzione ricostituita deve essere smaltita se non consumata entro 24 ore quando conservata in frigorifero (2 °C-8 °C) o entro 6 ore a temperatura inferiore a 25 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustina in foglio di alluminio laminato termosigillata:
polietilene tereftalato, polietilene bianco estruso (legame poliestere/alluminio), foglio di alluminio (barriera dell'umidità) e resina ionomerica termosigillata (adesivo).

Ogni confezione contiene 30 bustine monodose.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per la somministrazione tramite sonda per la nutrizione enterale

- 1) Prima della somministrazione, accertarsi che la sonda per la nutrizione enterale (calibro da 6 Fr o 8 Fr) sia privo di ostruzioni.
- 2) Irrigare la sonda per la nutrizione enterale con 10 mL di acqua.
- 3) Somministrare la dose richiesta di Sephience polvere orale entro 30 minuti dalla miscelazione (vedere paragrafo 4.2).

4) Irrigare la sonda per la nutrizione enterale con almeno 5 mL (sonda da 6 Fr) o 15 mL (sonda da 8 Fr) di acqua e somministrare.

Questo medicinale è compatibile con tubi per la nutrizione enterale in silicone e poliuretano.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sephience 250 mg polvere orale in bustina
sepiapterina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna bustina contiene 250 mg di sepiapterina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene isomaltitolo (E953). Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere orale
30 bustine

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Somministrare ogni dose immediatamente dopo la ricostituzione. Smaltire la miscela se non consumata entro 24 ore se refrigerata (2 °C-8 °C) o entro 6 ore se conservata a temperatura inferiore a 25 °C.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/25/1939/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Sephience 250 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

BUSTINA DI ALLUMINIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Sephience 250 mg polvere orale in bustina
sepiapterina
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

250 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola di cartone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sephience 1 000 mg polvere orale in bustina
sepiapterina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna bustina contiene 1 000 mg di sepiapterina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene isomaltitolo (E953). Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere orale
30 bustine

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Somministrare ogni dose immediatamente dopo la ricostituzione. Smaltire la miscela se non consumata entro 24 ore se refrigerata (2 °C-8 °C) o entro 6 ore se conservata a temperatura inferiore a 25 °C.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1939/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Sephience 1 000 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Bustina di alluminio

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Sephience 1 000 mg polvere orale in bustina
sepiapterina
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 000 mg

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Sephience 250 mg polvere orale in bustina
Sephience 1 000 mg polvere orale in bustina
sepiapterina

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Sephience e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Sephience
3. Come prendere Sephience
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Sephience
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Sephience e a cosa serve

Sephience contiene il principio attivo sepiapterina, che è un prodotto di sintesi di una sostanza presente in natura necessaria per produrre il cofattore BH4. Questo è necessario per alcuni enzimi (proteine) dell'organismo per degradare l'aminoacido fenilalanina (Phe) in tirosina.

Sephience è utilizzato per trattare l'iperfenilalaninemia (livelli elevati di fenilalanina nel sangue) in pazienti di tutte le età affetti da fenilchetonuria (*phenylketonuria*, PKU). Il nostro corpo degrada la proteina presente negli alimenti in aminoacidi. La PKU è una malattia ereditaria in cui le persone non riescono a degradare l'aminoacido fenilalanina, causandone l'accumulo nel sangue e nel cervello che può essere dannoso.

La sepiapterina aiuta il nostro corpo a degradare la fenilalanina, il che consente di ridurre l'eccesso dannoso di fenilalanina nel sangue.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Sephience

Non prenda Sephience

- se è allergico alla sepiapterina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Sephience.

Quando viene trattato con Sephience, il medico o l'infermiere la sottoporranno regolarmente ad esami del sangue per controllare i livelli di fenilalanina.

I dati di sicurezza a lungo termine nei pazienti con PKU sono limitati (vedere il paragrafo 4 per gli effetti indesiderati valutati finora per Sephience).

Altri medicinali e Sephience

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. **In particolare**, deve informare il medico se sta utilizzando alcuni farmaci chiamati “inibitori della diidrofolato reductasi (dihydrofolate reductase, DHFR)” che includono antibiotici, immunosoppressori e medicinali utilizzati per trattare i tumori (per es., trimetoprim, metotrexato, pemetrexed, pralatrexato e trimetrexato), medicinali che causano la dilatazione dei vasi sanguigni (come gliceril trinitrato [GTN], isosorbide dinitrato [ISDN], nitroprussiato di sodio [SNP], molsidomina, minoxidil) o levodopa (utilizzato per trattare la malattia di Parkinson). L'uso di questi medicinali può richiedere un monitoraggio più frequente del sangue.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di sepiapterina se è in corso una gravidanza o sta allattando con latte materno.

Non si ritiene che Sephience influisca sulla fertilità.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si ritiene che Sephience influisca sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Sephience contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per bustina, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

Sephience contiene isomaltitolo (E953)

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Sephience

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Sephience è disponibile come polvere che si discioglie in un liquido, come acqua o succo di mela o altro cibo morbido e la miscela viene poi assunta per bocca. Il medicinale può anche essere somministrato tramite una sonda per la nutrizione enterale.

Quanto Sephience prendere

La dose, che dipende dalla sua età e dal suo peso in chilogrammi (kg), sarà calcolata dal medico che lo prescrive a lei (o a suo/a figlio/a). Sulla base di tale dose calcolata, il medico le indicherà quante bustine deve assumere ogni giorno.

La dose raccomandata è:

Bambini di età inferiore a 2 anni

- Meno di 6 mesi di età: 7,5 mg/kg di peso corporeo una volta al giorno
- Tra 6 e 12 mesi di età: 15 mg/kg di peso corporeo una volta al giorno
- Tra 12 e 24 mesi di età: 30 mg/kg di peso corporeo una volta al giorno

Adulti e bambini di età superiore a 2 anni

La dose raccomandata è di 60 mg/kg di peso corporeo una volta al giorno.

Come viene preso Sephience

Sephience può essere miscelato in acqua, succo di mela o cibi morbidi come purea di mele o marmellate. La dose si basa sull'età e sul peso corporeo. Il medico le dirà:

- La dose della bustina da utilizzare (250 mg o 1 000 mg)
- La quantità di acqua, succo di mela o cibi morbidi da aggiungere a Sephience
- La quantità che dovrà prendere per la dose prescritta
- Se necessario, Sephience può essere somministrato tramite sonda per la nutrizione enterale. Per maggiori dettagli su come procedere, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Ci sono 4 gruppi di dosaggio in base all'età e al peso.

1. Per neonati di età inferiore a 12 mesi e di peso pari o inferiore a 16 kg (vedere Tabella 1)

- Prendere questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico in base alla dose prescritta.
- Per i pazienti di questo gruppo di dosaggio sarà utilizzata **una** bustina.
- Prima di aprire la bustina di Sephience polvere orale, agitarla o picchiettarla su una superficie dura per assicurarsi che la polvere si trovi sul fondo.
- Aprire la bustina di Sephience polvere orale strappando o tagliando con attenzione la parte superiore della bustina.
- Miscelare **una** bustina da 250 mg in **9 mL** di acqua o succo di mela.
- Miscelare bene per 30 secondi o più finché la miscela non presenta grumi.
- Una volta miscelata, la miscela deve essere somministrata immediatamente; in caso contrario, la miscela può essere conservata fino a 24 ore in frigorifero (tra 2 °C e 8 °C) o per 6 ore se conservata a una temperatura inferiore a 25 °C.
- Se non viene somministrata immediatamente, miscelare nuovamente, appena prima della somministrazione, per almeno 30 secondi o più finché la miscela non presenta grumi.
- Somministrare la dose richiesta (vedere Tabella 1) in bocca utilizzando una siringa o nella sonda per la nutrizione enterale.
- Risciacquare la siringa con altra acqua o succo di mela (almeno 15 mL) e ingerire per assicurarsi di aver assunto una dose completa.

Tabella 1: Come calcolare la dose per i bambini di età inferiore ai 12 mesi in base al peso corporeo

Peso (kg)	Dose: 7,5 mg/kg/giorno		Dose: 15 mg/kg/giorno	
	Età: da 0 a meno di 6 mesi		Età: da 6 mesi a meno di 12 mesi	
	Numero di bustine da 250 mg da usare	Volume da somministrare (mL)	Numero di bustine da 250 mg da usare	Volume da somministrare (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. Per bambini di età compresa tra 12 mesi e meno di 2 anni e peso pari o inferiore a 16 kg (vedere Tabella 2)

- Prendere questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico in base alla dose prescritta.
- Prima di aprire la/e bustina/e di Sephience polvere orale, agitarla/e o picchiettarla/e su una superficie dura per assicurarsi che la polvere si trovi sul fondo.
- Aprire la/e bustina/e di Sephience polvere orale strappando o tagliando con attenzione la parte superiore della bustina.
- Miscelare ogni bustina da 250 mg (vedere Tabella 2) con **9 mL** di acqua o succo di mela. Quando si raccomanda di prendere più di una bustina, le bustine possono essere miscelate insieme con la quantità corrispondente di acqua o succo di mela (per es., due bustine da 250 mg miscelate con 18 mL di acqua o succo di mela).
- Miscelare bene per almeno 30 secondi o più finché la miscela non presenta grumi.
- Una volta miscelata, la dose deve essere somministrata immediatamente; in caso contrario, la miscela può essere conservata per un massimo di 24 ore in frigorifero (tra 2 °C e 8 °C) o per 6 ore se conservata a una temperatura inferiore a 25 °C.
- Se non viene assunta immediatamente, miscelare nuovamente, appena prima della somministrazione, per almeno 30 secondi o più finché la miscela non presenta grumi.
- Somministrare la dose richiesta (vedere Tabella 2) in bocca utilizzando una siringa o nella sonda per la nutrizione enterale.
- Risciacquare la siringa con acqua o succo di mela supplementare (almeno 15 mL) e ingerire per assicurarsi che sia assunta una dose completa.

Tabella 2: Come calcolare la dose per i bambini di età compresa tra 12 mesi e meno di 2 anni in base al peso corporeo

Peso (kg)	Dose: 30 mg/kg/giorno	
	Età: da 12 mesi a meno di 2 anni	
	Numero di bustine da 250 mg	Volume da somministrare (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. Per bambini di età superiore a 2 anni e di peso pari o inferiore a 16 kg (vedere Tabella 3)

- Prendere questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico in base alla dose prescritta.
- Prima di aprire la/e bustina/e di Sephience polvere orale, agitarla/e o picchiettarla/e su una superficie dura per assicurarsi che la polvere si trovi sul fondo.
- Aprire la/e bustina/e di Sephience polvere orale strappando o tagliando con attenzione la parte superiore della bustina.
- Miscelare ogni bustina da 250 mg (vedere Tabella 3) con **9 mL** di acqua o succo di mela. Le bustine possono essere miscelate insieme con la quantità corrispondente di acqua o succo di mela (per es., due bustine da 250 mg miscelate con 18 mL di acqua o succo di mela).

- Miscelare bene per almeno 30 secondi o più finché la miscela non presenta grumi.
- Una volta miscelata, la dose deve essere somministrata immediatamente; in caso contrario, la miscela può essere conservata per un massimo di 24 ore in frigorifero (tra 2 °C e 8 °C) o entro 6 ore se conservata a una temperatura inferiore a 25 °C.
- Se non viene assunta immediatamente, miscelare nuovamente, appena prima della somministrazione per almeno 30 secondi o più finché la miscela non presenta grumi.
- Somministrare la dose richiesta (vedere Tabella 3) in bocca utilizzando una siringa o nella sonda per la nutrizione enterale.
- Risciacquare la siringa con acqua o succo di mela supplementare (almeno 15 mL) e ingerire per assicurarsi che sia assunta una dose completa.

Tabella 3: Come calcolare la dose per i pazienti di età superiore a 2 anni con peso pari o inferiore a 16 kg

Peso (kg)	Dose: 60 mg/kg/giorno	
	Età: pari o superiore a 2 anni	
	Numero di bustine da 250 mg	Volume della dose da somministrare (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

* Invece di quattro bustine da 250 mg, 1 bustina intera da 1 000 mg può essere miscelata con 36 mL di acqua o di succo di mela. Questa miscela deve essere somministrata con una siringa, secondo il volume della dose descritto in dettaglio nella Tabella 3.

4. Per i pazienti di età pari o superiore a 2 anni e con peso pari o superiore a 16 kg (vedere Tabella 4)

- Prendere questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico in base alla dose prescritta.
- Prima di aprire la/e bustina/e di Sephience polvere orale, agitarla/e o picchiettarla/e su una superficie dura per assicurarsi che la polvere si trovi sul fondo.
- Aprire la/e bustina/e di Sephience polvere orale strappando o tagliando con attenzione la parte superiore della bustina.
- Miscelare ogni bustina (vedere Tabella 4) con acqua o succo di mela (9 mL per ogni bustina da 250 mg; 20 mL per ogni bustina da 1 000 mg) o 2 cucchiari di purea di mele o marmellata. Quando si raccomanda di prendere più di una bustina, le bustine possono essere miscelate insieme con la quantità corrispondente di acqua o succo di mela (per es., una bustina da 250 mg miscelata con 9 mL di acqua o succo di mela e una bustina da 1 000 mg miscelata con 20 mL di acqua o succo di mela).
- Se si utilizza acqua o succo di mela, miscelare bene per almeno 30 secondi o più finché la miscela non presenta grumi.
- Se si utilizza purea di mele o marmellata di mele, miscelare bene per almeno 60 secondi o più finché la miscela non presenta grumi.
- Una volta miscelata, la dose deve essere somministrata immediatamente; in caso contrario, la miscela può essere conservata per un massimo di 24 ore in frigorifero (tra 2 °C e 8 °C) o entro 6 ore se conservata a una temperatura inferiore a 25 °C.
- Se non viene assunta immediatamente, la miscela deve essere mescolata nuovamente, appena prima della somministrazione, per almeno 30 secondi o 60 secondi come sopra.

- Bere o dare la dose richiesta (vedere Tabella 4) in bocca utilizzando un bicchiere di vetro o di plastica o somministrare la dose richiesta nella sonda per la nutrizione enterale.
- Risciacquare il contenitore con acqua o succo di mela supplementare (almeno 15 mL) e ingerire per assicurarsi che sia assunta una dose completa.

Tabella 4: Come calcolare il volume necessario per la dose per i pazienti di età pari o superiore a 2 anni e con peso pari o superiore a 16 kg

Numero di bustine da 250 mg	Numero di bustine da 1 000 mg	Volume di acqua o succo di mela da aggiungere (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

Se dimentica di prendere Sephience

Se dimentica di prendere la dose all'ora giusta, la prenda non appena se ne ricorda lo stesso giorno o il giorno successivo come al solito.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Sephience

Non interrompa il trattamento con Sephience senza averne prima discusso con il medico, in quanto i livelli di fenilalanina nel sangue potrebbero aumentare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti collaterali molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Infezione delle vie respiratorie superiori (naso e gola)
- Mal di testa
- Diarrea
- Dolore addominale (alla pancia)

Effetti collaterali comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Feci di colore insolito
- Bassi livelli di fenilalanina (un aminoacido essenziale) nel sangue

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Sephience

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla bustina e sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Una volta miscelato, il farmaco va assunto immediatamente. In caso contrario, la miscela può essere conservata fino a 24 ore in frigorifero (tra 2 °C e 8 °C) o entro 6 ore al di sotto di 25 °C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Sephience

- Il principio attivo è la sepiapterina. Ogni bustina contiene 250 mg o 1 000 mg di sepiapterina.
- Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina (E460), isomaltitolo (E953), mannitolo (E421), sodio croscarmellosio (E468), gomma di xantano (E415), silice colloidale anidra o biossido di silicio colloidale (E551), sucralosio (E955) e magnesio stearato (E470). Vedere paragrafo 2 per ulteriori informazioni su isomaltitolo (E953) e sodio.

Descrizione dell'aspetto di Sephience e contenuto della confezione

La polvere orale è di colore da giallo ad arancione. La polvere è confezionata in bustine monouso contenenti 250 mg o 1 000 mg di sepiapterina.

Sephience è disponibile in scatole contenenti 30 bustine da 250 mg o da 1 000 mg.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.