

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sephience 250 mg trab orali f'qartas
Sephience 1 000 mg trab orali f'qartas

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Sephience 250 mg trab orali f'qartas

Kull qartas fih 250 mg ta' sepiapterin.

Sephience 1 000 mg trab orali f'qartas

Kull qartas fih 1 000 mg ta' sepiapterin.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Sephience 250 mg trab orali f'qartas
Kull qartas fih 400 mg ta' isomalt.

Sephience 1 000 mg trab orali f'qartas
Kull qartas fih 1 600 mg ta' isomalt.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab orali.

Trab isfar għal oranġjo.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Sephience huwa indikat għat-trattament tal-iperfenilalaninemija (HPA) f'pazjenti adulti u pedjatriċi b'fenilketonurja (PKU).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Sephience jrid jinbada u jiġi ssorveljat minn tabib b'esperjenza fit-trattament ta' PKU.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata (mg/kg/jum) ta' Sephience li għandha tingħata mill-ħalq darba kuljum hija bbażata fuq l-età u l-piż tal-ġisem (ara Tabella 1). Id-doża massima rakkomandata hija ta' 60 mg/kg/jum. Id-doża rakkomandata ta' Sephience f'pazjenti ta' età ta' $\geq$ sentejn hija ta'

60 mg/kg/jum. Madankollu, id-doża tista' tiġi aġġustata għal doża aktar baxxa jekk it-tabib li jkun qed jagħti t-trattament iqis li hija meħtieġa jew xierqa.

Tabella 1: Doża rakkomandata bbażata fuq l-età u l-piż tal-ġisem tal-pazjent

Età	Doża rakkomandata (mg/kg) ta' Sephience kull jum
0 sa < 6 xhur	7.5 mg/kg/jum
6 sa < 12-il xahar	15 mg/kg/jum
12-il xahar sa < sentejn	30 mg/kg/jum
≥ sentejn	60 mg/kg/jum

It-Tabelli 2 sa 5 hawn taħt jipprovdu informazzjoni dwar id-dożaġġ skont il-grupp ta' età għal pazjenti li jiżnu 16-il kg jew anqas f'dożi differenti (7.5, 15, 30, u 60 mg/kg/jum).

Tabella 2: Doża rakkomandata ta' Sephience trab orali f'qartas skont il-piż tal-ġisem f'pazjenti pedjatriċi li għandhom anqas minn 6 xhur

Doża	7.5 mg/kg/jum		
Età	0 sa < 6 xhur		
Piż (kg)	Doża Totali (mg)	Għadd ta' Qratas (250 mg)	Volum tad-Doża Mogħti (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: Doża rakkomandata ta' Sephience trab orali f'qartas skont il-piż tal-ġisem f'pazjenti pedjatriċi ta' bejn 6 xhur u anqas minn 12-il xahar

Doża	15 mg/kg/jum		
Età	6 xhur sa < 12-il xahar		
Piż (kg)	Doża Totali (mg)	Għadd ta' Qratas (250 mg)	Volum tad-Doża Mogħti (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

Doża	15 mg/kg/jum		
Età	6 xhur sa < 12-il xahar		
Piż (kg)	Doża Totali (mg)	Ghadd ta' Qratas (250 mg)	Volum tad-Doża Mogħti (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: Doża rakkomandata ta' Sephience trab orali f'qartas skont il-piż tal-gisem f'pazjenti pedjatriċi ta' bejn 12-il xahar u anqas minn sentejn

Doża	30 mg/kg/jum		
Età	12-il xahar sa < sentejn		
Piż (kg)	Doża Totali (mg)	Ghadd ta' Qratas (250 mg)	Volum tad-Doża Mogħti (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: Doża rakkomandata ta' Sephience trab orali f'qartas skont il-piż tal-gisem f'pazjenti pedjatriċi li għandhom sentejn u aktar

Doża	60 mg/kg/jum		
Età	≥ sentejn		
Piż (kg)	Doża Totali (mg)	Ghadd ta' Qratas Mahlula (250 mg)	Volum tad-Doża Mogħti (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

* Minflok erba' qratas ta' 250 mg, qartas wiehed shih ta' 1 000 mg jista' jithallat ma' 36 mL ta' ilma jew meraq tat-tuffieħ. Din it-tahlita għandha tingħata b'siringa, skont il-volum tad-doża mogħtija kif dettaljat f'Tabella 5.

Doża rakkomandata ta' Sephience trab orali f'qartas skont il-piż tal-ġisem għal pazjenti ta' sentejn u aktar u li jiżnu 16-il kg jew aktar

Id-doża rakkomandata hija ta' 60 mg/kg/jum.

Għal doži ta' manteniment ta' 1 000 mg jew akbar, id-doża kkalkolata ta' kuljum għandha tiġi aġġustata għall-eqreb multiplu ta' 250 mg jew 1 000 mg, kif xieraq. Pereżempju, doża kkalkolata ta' 1 251 sa 1 374 mg għandha tiġi aġġustata għal 1 250 mg li tikkorrispondi għal qartas wiehed ta' 250 mg u qartas wiehed ta' 1 000 mg. Doża kkalkolata ta' 1 375 sa 1 499 mg għandha tiġi aġġustata għal 1 500 mg li tikkorrispondi għal żewġ qratas ta' 250 mg u qartas wiehed ta' 1 000 mg.

Doża maqbuża

Doża maqbuża għandha tittiehed mill-aktar fis possibbli. L-iskeda normali tad-dożaġġ għandha titkompla l-għada.

Twaqqif tat-trattament

Fl-istudju kliniku pivotali ta' Fażi 3, intuża limitu ta' tnaqqis ta' 15% jew aktar fil-livelli ta' phenylalanine (Phe) fid-demmi għad-determinazzjoni tar-rispons.

M'hemm l-ebda *data* kkontrollata disponibbli dwar l-effikaċja u s-sigurtà f'pazjenti li ma jesperjenzawx tnaqqis ta' 15 % jew aktar fil-livelli ta' Phe fid-demmi wara li jkun rċevew sepiapterin għal 14-il jum.

Id-determinazzjoni tal-kapaċità ta' rispons għal pazjent b'PKU u t-twaqqif tal-prodott mediċinali huma fid-diskrezzjoni tat-tabib li jkun qed jagħti t-trattament.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Sephience f'pazjenti b'età ta' 65 sena u aktar ma ġewx determinati s'issa. Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta jiġi preskritt f'pazjenti b'età ta' 65 sena u aktar.

Indeboliment tal-kliewi

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Sephience f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Sephience f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-istudji kliniċi ta' Fażi 3 ta' Sephience, xi pazjenti pedjatriċi esperjenzaw ipofenilalaninemija, inklużi xi pazjenti b'livelli baxxi multipli ta' Phe fid-demmi (ara sezzjoni 4.8).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Sephience għandu jingħata darba kuljum mal-ikel, bl-użu ta' dożaġġ ta' mg/kg.

Sephience trab orali jiġi fi qratas individwali ta' 250 mg jew 1 000 mg u u għandu jithallat mal-ilma, mal-meraq tat-tuffieħ, jew ma' ammont żgħir ta' ikel artab bħal zalza tat-tuffieħ u ġammijiet.

Sephience huwa maħsub għal użu fit-tul.

Pazjenti li jiżnu anqas minn 16-il kg

Sephience għandu jithallat mal-ilma jew mal-meraq tat-tuffieħ (9 mL għal kull qartas ta' 250 mg; 36 mL għal kull qartas ta' 1 000 mg), u porzjon ta' din it-taħlita li jikkorrispondi għal doża meħtieġa għandu jingħata mill-halq permezz ta' siringa ta' dożaġġ orali. Il-preparazzjoni għandha tithallat sew għal mill-anqas 30 sekonda sakemm issir uniformi u tkun mingħajr biċċiet qabel ma tingħbed fis-siringa tad-dożaġġ. Ladarba tithallat, id-doża għandha tingħata immedjatament. Jekk ma tingħatax immedjatament, it-taħlita likwida tista' tingħata fi żmien 6 sigħat jew 24 siegħa, meta tinhażen f'temperatura ambjentali (taħt 25 °C) jew fil-frigġ (2 °C – 8 °C), rispettivament. Il-preparazzjoni għandha terġa' tithallat għal mill-anqas 30 sekonda qabel l-għoti. Is-siringa għandha titlaħlah b'ilma jew b'meraq addizzjonali (mill-anqas 15 mL) biex jitneħħa kwalunkwe residwu u dan għandu jinbela' immedjatament.

Pazjenti li jiżnu 16-il kg jew aktar

Sephience għandu jithallat mal-ilma jew mal-meraq tat-tuffieħ (9 mL għal kull qartas ta' 250 mg; 20 mL għal kull qartas ta' 1 000 mg) jew ma' ikel artab (total ta' 2 mgħaref). Il-preparazzjoni għandha tithallat sew għal mill-anqas 30 sekonda mal-ilma jew mal-meraq tat-tuffieħ u għal mill-anqas 60 sekonda ma' ikel artab sakemm issir uniformi u tkun mingħajr biċċiet. Ladarba tithallat, aġiti d-doża immedjatament. Jekk ma jingħatawx immedjatament, it-taħlita tal-likwidu u tal-ikel artab jistgħu jingħataw fi żmien 6 sigħat jew 24 siegħa meta jinhażnu f'temperatura ambjentali (taħt 25 °C) jew fil-frigġ (2 °C – 8 °C), rispettivament. It-taħlita likwida u tal-ikel artab għandhom jerġgħu jithalltu għal mill-anqas 30 sekonda u 60 sekonda, rispettivament, qabel l-għoti. Il-kontenitur għandu jitlaħlah b'ilma jew b'meraq addizzjonali (mill-anqas 15 mL) biex jitneħħa kwalunkwe residwu u dan għandu jinbela' immedjatament.

Għoti permezz ta' tubu tat-tmigh enterali

Sephience trab orali jista' jingħata permezz ta' tubu tat-tmigh enterali ta' 6 Fr jew 8 Fr wara li jithallat mal-ilma. L-istruzzjonijiet tal-manifattur għat-tubu tat-tmigh għandhom jiġu segwiti qabel ma jingħata l-prodott mediċinali. Għal istruzzjonijiet fuq il-preparazzjoni ta' Sephience qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Konsum fid-dieta

Il-pazjenti trattati b'Sephience għandu jsir ilhom valutazzjonijiet kliniċi regolari biex jallinjaw mal-fornitur tal-kura tas-saħħa tagħhom għat-tehid xieraq ta' Phe fid-dieta (bħall-monitoraġġ tal-livelli tal-Phe u tirożina fid-demm u l-konsum nutrizzjonali).

Użu flimkien ma' inibituri ta' dihydrofolate reductase (DHFR)

L-għoti flimkien ta' sepiapterin ma' inibituri ta' DHFR (eż. trimethoprim, methotrexate, pemetrexed, pralatrexate u trimetrexate) jista' jkun jeħtieġ monitoraġġ aktar frekwenti tal-livelli tal-Phe fid-demm (ara sezzjoni 4.5).

Data dwar is-sigurtà fit-tul

Id-data dwar is-sigurtà fit-tul f'pazjenti b'PKU hija limitata (ara sezzjoni 4.8 għar-reazzjonijiet avversi evalwati sal-lum għal sepiapterin).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull qartas, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Kontenut ta' isomalt

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-fructose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Inibituri ta' sepiapterin reductase (SR)

Sepiapterin li jingħata mill-ħalq jiġi assorbit malajr u, b'mod rapidu u estensiv, jiġi kkonvertit minn SR u carbonyl reductase għal 7,8-dihydrobiopterin (BH2), li mbagħad f'direzzjoni waħda jiġi kkonvertit għal BH4 minn DHFR. L-għoti flimkien ta' inibitur ta' SR huwa mistenni li jkollu effett minimu fuq il-bijotrasformazzjoni ta' sepiapterin minhabba l-effett ta' kumpens ta' carbonyl reductase. Ġew irrappurtati livelli normali ta' Phe fid-demm f'pazjenti b'defiċjenza ta' SR. Minkejja dan, huma rakkomandati kawtela u monitoraġġ aktar frekwenti tal-Phe fid-demm meta Sephience jingħata flimkien ma' inibituri SR, bħal sulphasalazine jew sulphamethoxazole.

Inibituri tad-DHFR

DHFR jikkawża l-konverzjoni ta' BH2 għal BH4, fejn l-inibizzjoni ta' DHFR tista' potenzjalment tirriżulta f'koncentrazzjoni aktar baxxa ta' BH4. Madankollu, l-impatt fuq il-koncentrazzjoni ta' sepiapterin huwa mistenni li jkun minimu minhabba l-eżistenza ta' diversi mogħdijiet għall-eliminazzjoni. Il-kawtela u monitoraġġ aktar frekwenti tal-Phe fid-demm huma meħtieġa fil-pazjenti meta sepiapterin jingħata flimkien ma' inibitur tad-DHFR, bħal trimethoprim, methotrexate, pemetrexed, pralatrexate, u trimetrexate (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali vażodilatatorji

Hija rakkomandata l-kawtela waqt l-użu fl-istess ħin ta' Sephience ma' prodotti mediċinali li jikkawżaw vażodilatazzjoni billi jaffettwaw il-metaboliżmu jew l-azzjoni tan-nitric oxide (NO), inklużi donaturi klassiċi tal-NO (eż. glyceryl trinitrate [GTN], isosorbide dinitrate [ISDN], sodium nitroprusside [SNP], u molsidomin), inibituri ta' phosphodiesterase tat-tip 5 (PDE-5) (eż. sildenafil, vardenafil, jew tadalafil), u minoxidil. Fi studji fuq l-annimali, il-BH4 mogħti mill-ħalq flimkien ma' inibitur ta' PDE-5 ma kellhom l-ebda effett fuq il-pessjoni tad-demm.

Levodopa

Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta Sephience jingħata b'riċetta lil pazjenti li jkun qed jirċievu trattament b'levodopa għall-monitoraġġ ta' disturbi newroloġiċi bħal aggravar tal-konvulzjonijiet, żieda fil-livell ta' eċċitament u irritabilità, aċċessjonijiet, u aggravar tal-aċċessjonijiet.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' sepiapterin f'nisa tqal.

Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ma hemm l-ebda studju adegwat u kkontrollat tajjeb b'sepiapterin f'nisa tqal. Bħala prekawzjoni hu preferibbli li ma jintużax Sephience waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux maghruf jekk sepiapterin/metaboliti jiġux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'Sephience, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

Ma sar l-ebda studju kliniku dwar l-effett fuq il-fertilità tal-bniedem għal sepiapterin. Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Sephience m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Kif ipprezentat fit-tabella ta' hawn taht, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (19.8%), uġigh ta' ras (15.3%), dijarea (14.9%), segwiti minn uġigh addominali (12.2%) u tibdil fil-kulur tal-ippurgar (4.5%) u ipofenilalaninemija (2.7%).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

L-għażla ta' reazzjonijiet avversi għal sepiapterin kienet ibbażata fuq evidenza minn provi kliniċi. Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi, kif ipprezentata hawn taht fil-lista f'tabella, ġiet ikkalkolata abbażi ta' *data* miġbura miż-2 studji kliniċi piviali f'pazjenti b'PKU (studju PTC923-MD-003-PKU u studju PTC923-MD-004-PKU). Din id-*data* kienet tinkludi 222 pazjent li kienu esposti għal sepiapterin sa 60 mg/kg/jum li minnhom: 15 (6.8%) kellhom < sentejn, 25 (11.3%) kellhom bejn sentejn u < 6 snin, 46 (20.7%) kellhom bejn 6 u < 12-il sena, 55 (24.8%) kellhom bejn 12 u < 18-il sena u 81 (36.5%) kellhom ≥ 18-il sena u t-tul medjan tat-trattament (f'gimġhat) kien ta' 34.286.

Ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla hawn taht (Tabella 6) skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA (SOC). F'kull SOC, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont il-frekwenza tagħhom, bl-aktar frekwenti jitnizzlu l-ewwel. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000); rari ħafna (< 1/10 000); u mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 6: Reazzjonijiet avversi

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni ħafna	Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Uġigh ta' ras
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dijarea Uġigh addominali*
	Komuni	Tibdil fil-kulur tal-ippurgar
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Ipfenilalaninemija

* Grupp ta' 3 Termini Preferuti ta' MedDRA: Uġigh addominali, Uġigh addominali fin-naħa ta' fuq, Skumdità addominali.

Popolazzjoni pedjatrika

B'mod generali, fl-istudji kliniċi tal-PKU, sepiapterin kien ittollerat tajjeb f'pazjenti pedjatriċi. Il-frekwenza, it-tip, u s-severità tar-reazzjonijiet avversi fil-gruppi kollha ta' età tal-pazjenti pedjatriċi kienu konsistenti ma' dawk fl-adulti. Id-data dwar is-sigurtà fit-tul hija limitata.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda antidotu speċifiku mhu disponibbli għal doża eċċessiva b'Sephience. It-trattament ta' doża eċċessiva b'Sephience għandu jikkonsisti f'kura medika ta' appoġġ inkluż il-monitoraġġ ta' sinjali vitali u l-osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħra tal-metaboliżmu u tal-apparat alimentari, Diversi prodotti tal-apparat alimentari u tal-metaboliżmu, Kodiċi ATC: A16AX28

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Sepiapterin huwa prekursor naturali tal-kofattur enzimatiċu BH₄, kofattur kritiku għal phenylalanine hydroxylase (PAH). Sepiapterin jaġixxi bħala chaperone farmakoloġiku doppju (sepiapterin u BH₄ kull wiehied bl-affinità tal-irbit tiegħu stess għall-varjant PAH), inklużi varjanti tal-PAH li jinstabu b'mod komuni fil-PKU u li huma magħrufa li mhumiex sensitivi għal BH₄, biex itejjeb l-attività tal-enzima PAH difettuża, u tinkiseb konċentrazzjoni għolja ta' BH₄ fiċ-ċelluli. Bit-tishih tal-istabbiltà konformazzjonali tal-enzima PAH anormali u biż-żieda tal-konċentrazzjonijiet fiċ-ċelluli ta' BH₄, sepiapterin jista' jnaqqas b'mod effettiv il-livelli tal-Phe fid-demm.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' sepiapterin ġiet evalwata fi tliet studji kliniċi f'pazjenti b'PKU.

L-Istudju 1 (PTC923-MD-003-PKU) kien studju kliniku b'2 partijiet, globali, double-blind, randomizzat, ikkontrollat bi placebo ta' 157 pazjent ta' kull età b'PKU.

Il-Parti 1 tal-istudju ttestjat għall-kapaċità ta' rispons għal sepiapterin, b'14-il jum ta' trattament open-label b'sepiapterin segwita minn minimu ta' 14-il jum ta' ebda trattament ta' sepiapterin. Barra minn hekk, 73.1 % (114/156) tal-partecipanti fl-istudju wrew tnaqqis ta' ≥ 15 % fil-livelli tal-Phe fid-demm b'rispons għal sepiapterin. Id-doża ta' sepiapterin f'pazjenti b'età ta' $\geq$ sentejn kienet ta' 60 mg/kg/jum.

L-individwi ngħataw istruzzjonijiet biex ikomplu d-dieta tas-soltu tagħhom mingħajr modifika. Il-pazjenti b'età ta' $\geq$ sentejn li esperjenzaw tnaqqis ta' ≥ 15 % fil-livelli tal-Phe fid-demm ġew ikklassifikati bħala li rrispondew u komplew għall-Parti 2 (n = 110). Wara l-perjodu ta' ebda trattament mill-Parti 1, il-pazjenti ġew randomizzati għal sepiapterin 20 mg/kg/jum għall-Ġimghat 1 u 2, 40 mg/kg/jum għall-Ġimghat 3 u 4, 60 mg/kg/jum għall-Ġimghat 5 u 6 (n = 56), jew għal placebo (n = 54) għal 6 ġimghat. L-effikaċja primarja ġiet ivvalutata mill-bidla medja fil-livelli tal-Phe fid-demm mil-linja bażi għall-Ġimghat 5 u 6 fil-grupp ittrattat b'sepiapterin meta mqabbla mal-bidla

medja fil-grupp tal-plaċebo f'pazjenti li wrew tnaqqis ta' $\geq 30\%$ fil-livelli tal-Phe fid-demmm matul il-Parti 1. Fil-Parti 2, id-demografija kienet ibbilanċjata tajjeb bejn iż-2 ferġat ta' trattament (Tabella 7). L-età medjana fiż-żmien tal-kunsens infurmat kienet ta' 14-il sena (medda: 2-54), u l-partiċipanti, f'termini ta' razza, kienu fil-biċċa l-kbira Bojod (91.8%). Aktar minn nofs (65.5%) il-110 partiċipanti kellhom PKU ddijanostikata mat-twelid, u l-maġġoranza (82.7%) kellhom PKU mhux klassika "definita bijokimikament".

Tabella 7: Demografija u karatteristiċi fil-linja bażi

	Parteċipanti fil-Parti 1 Biss (n = 47)	Parteċipanti Randomizzati Ttrattati fil-Parti 2			Parteċipanti Globali Ttrattati (n = 157)
		Sepiapterin (n = 56)	Plaċebo (n = 54)	Globali (n = 110)	
Età (snin)					
n	47	56	54	110	157
Medja (SD)	18.4 (15.07)	16.5 (11.12)	18.4 (10.65)	17.4 (10.88)	17.7 (12.24)
Medjan (minimu, massimu)	15.0 (1, 61)	13.0 (2, 47)	15.0 (4, 54)	14.0 (2, 54)	14.0 (1, 61)
Kategorija ta' età, n (%)					
≥ sena - < sentejn	3 (6.4)	0	0	0	3 (1.9)
≥ sentejn - < 6 snin	5 (10.6)	7 (12.5)	3 (5.6)	10 (9.1)	15 (9.6)
≥ 6 - < 12-il sena	11 (23.4)	17 (30.4)	12 (22.2)	29 (26.4)	40 (25.5)
≥ 12 - < 18-il sena	10 (21.3)	14 (25.0)	19 (35.2)	33 (30.0)	43 (27.4)
≥ 18-il sena	18 (38.3)	18 (32.1)	20 (37.0)	38 (34.5)	56 (35.7)

SD, devjazzjoni standard

Id-differenza bejn iż-2 gruppi ta' trattament kienet statistikament sinifikanti ($p < 0.0001$) (Tabella 8).

Tabella 8: Bidla medja fil-livelli tal-Phe fid-demmm mil-linja bażi sal-Ġimgha 5 u l-Ġimgha 6 fil-Parti 2 (sett ta' analiżi primarja bi tnaqqis tal-Phe mil-linja bażi ta' $\geq 30\%$ matul il-Parti 1)

	Sepiapterin (n = 49)	Plaċebo (n = 49)	Differenza sepiapterin kontra Plaċebo	Valur p
Linja Bażi*				
Medja (SD)	646.11 (253.007)	654.04 (261.542)		
Ġimghat 5 u 6**				
Medja (SD)	236.04 (174.942)	637.85 (259.886)		
Bidla medja mil-linja bażi ($\mu\text{mol/L}$)	-410.07 (204.442)	-16.19 (198.642)		
Bidla perċentwali medja mil-linja bażi (%)	-62.8 %	1.4 %		
Stima medja LS għall-bidla medja mil-linja bażi				
Medja LS (SE)	-415.75 (24.066)	-19.88 (24.223)	-395.87 (33.848)	< 0.0001
CI ta' 95 %	(-463.52, -367.97)	(-67.97, 28.21)	(-463.07, -328.66)	

CI, intervall ta' kunfidenza; LS, l-anqas kwadrati; MMRM, mudell imħallat għal miżuri ripetuti; Phe, phenylalanine; SD, devjazzjoni standard; SE, żball standard

* Il-linja bażi hija l-medja tal-livelli tal-Phe fid-demmm ta' Jum -1 u Jum 1 fil-Parti 2.

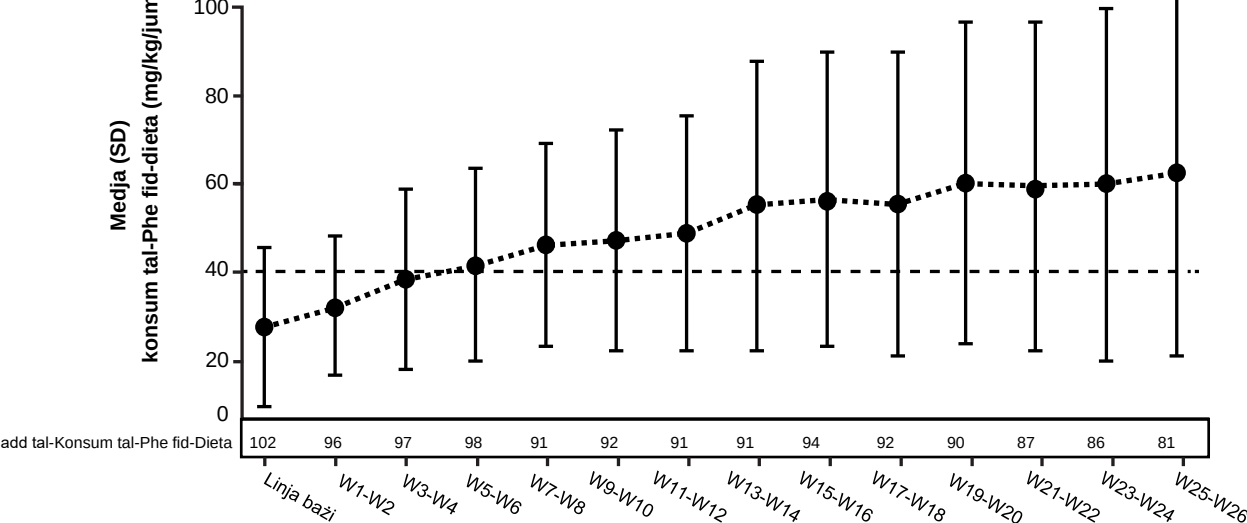
** Il-konċentrazzjonijiet tal-Phe fid-demmm kienu bbażati fuq valuri medji matul il-Ġimghat 5 u 6.

Il-medji LS, l-iżbalji standard, l-intervalli ta' kunfidenza u l-valuri p kienu minn MMRM b'bidla fil-Phe fid-demmm mil-linja bażi għal valutazzjonijiet ta' wara l-linja bażi bħala l-varjabbli tar-rispons, u effetti fissi għat-trattament, Phe fid-demmm fil-linja bażi, strat tal-Phe fil-linja bażi, żjara u interazzjoni tat-trattament maż-żjara.

Għe osservat rispons simili fil-popolazzjoni ta' pazjenti b'PKU klassika (cPKU), bi tnaqqis ta' 69 % fil-Phe fid-demmm fil-Ġimgħa 6 f'individwi li kienu qed jirċievu sepiapterin (n = 6) kontra żieda ta' 3 % wara l-placebo (n = 9).

L-Istudju 2 (PKU-002) kien studju kliniku ta' Fażi 2, randomizzat, double-crossover, open-label, ikkontrollat b'mod attiv, bi prova tal-kunċett ta' sepiapterin f'pazjenti b'PKU. L-istudju kien jikkonsisti minn 6 gruppi ta' sekwenza ta' 4 pazjenti għal kull grupp għal total ta' 24 pazjent. Kull grupp ta' sekwenza kien randomizzat biex jirċievi trattamenti ta' 7 ijiem ta' sepiapterin 60 mg/kg/jum, sepiapterin 20 mg/kg/jum, u sapropterin dihydrochloride 20 mg/kg/jum, f'ordni każwali segwiti minn ebda trattament għal 7 ijiem wara kull trattament. L-effikaċja preliminari għet ivvalutata mit-tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet tal-Phe fid-demmm. Ir-riżultati tal-analiżi medja ta' kull ġimgħa tal-effikaċja primarja wrew li t-trattament b'sepiapterin rriżulta fi tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet tal-Phe fid-demmm meta mqabbla mal-linja bażi li kienet statistikament sinifikanti għat-trattamenti kollha (n = 24). Proporzjon akbar ta' pazjenti li kienu qed jirċievu trattament b'sepiapterin, irrispettivament mid-doża, esperjenzaw tnaqqis fil-Phe fil-plażma ta' mill-anqas 10 %, 20 % u 30 % meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu sapropterin 20 mg/kg/jum. Aktar pazjenti li kienu qed jirċievu sepiapterin 60 mg/kg/jum kisbu konċentrazzjonijiet tal-Phe fil-plażma normalizzati (< 120 µmol/L) u Phe fid-demmm fil-medda fil-mira (≤ 360 µmol/L) meta mqabbla ma' sapropterin 20 mg/kg/jum. F'individwi b'cPKU, it-trattament b'sepiapterin (60 mg/kg/jum) irriżulta fi tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjoni tal-Phe fid-demmm meta mqabbla mal-linja bażi.

L-Istudju 3 (PTC923-MD-004-PKU) huwa studju kliniku li għadu għaddej, ta' Fażi 3, multiċentriku, open-label biex jivvaluta s-sigurtà u t-tolleranza tal-Phe fid-dieta matul trattament fit-tul b'sepiapterin f'pazjenti b'PKU. Mija u disgħa u sittin (169) pazjent irċewu trattament b'sepiapterin 7.5 mg/kg/jum f'parteċipanti b'età ta' 0 sa < 6 xhur, 15 mg/kg/jum f'parteċipanti b'età ta' 6 sa < 12-il xahar, 30 mg/kg/jum f'parteċipanti b'età ta' 12-il xahar sa < sentejn jew 60 mg/kg/jum f'parteċipanti b'età ta' ≥ sentejn. Id-data interim tindika li l-għoti ta' sepiapterin ta' kuljum huwa assoċjat ma' żieda ta' madwar 2.3 darbiet fil-konsum medju tal-Phe ta' kuljum (27.6 mg/kg /jum fil-linja bażi kontra 62.5 mg/kg/jum fil-Ġimgħa 26) filwaqt li jinżammu l-livelli tal-Phe ta' < 360 µmol/L. Il-maġġoranza tal-individwi laħqu mill-anqas tnaqqis ta' 15 % (76.7% tal-parteċipanti) jew ta' 30 % (67.4% tal-parteċipanti) fil-Phe fid-demmm (Figura 1).



Nota: Il-linja bażi hija ddefnita bħala l-medja tal-konsum ta' Phe fid-dieta ta' kuljum (mg/kg/jum) f'Xahar 1. L-RDA hija ta' 0.8 g proteina/kg, li hija ekwivalenti għal madwar 40 mg/kg/jum ta' Phe. Il-linja bażi tal-livelli tal-Phe fid-demm hija l-medja ta' Ġimgha 1-2 tal-perjodu ta' qabel il-valutazzjoni. 1 g ta' proteina huwa ekwivalenti għal madwar 50 mg ta' Phe.

L-individwi b'passat mediku ta' allergiji jew reazzjonijiet avversi għal BH₄ sintetiku ġew esklużi mill-istudji kliniċi.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara l-ghoti mill-halq, sepiapterin jiġi assorbit malajr, u l-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jsejtnu f' madwar siegħa sa 3 sigħat u jonqsu għal taħt il-limitu ta' kwantifikazzjoni (0.75 ng/mL) malajr (generalment fi 12-il siegħa). Il-konċentrazzjoni massima ta' sepiapterin fil-plażma (C_{max}) kienet ta' madwar 2.80 ng/mL wara d-doża ta' 60 mg/kg/jum għal 7 ijiem ma' dieta b'ammont kbir ta' kaloriji u xaham. Ma giet osservata l-ebda akkumulazzjoni ta' sepiapterin wara dożaggi ripetuti.

12

Effett tal-ikel

Meta sepiapterin inghata ma' ikla b'ammont baxx ta' xaham u kaloriji fil-medda tad-doża ta' 20 sa 60 mg/kg, l-esponimenti għal BH₄ kienu ta' 1.69 sa 1.72 darba oghla għas-C_{max} u ta' 1.62 sa 1.73 darba oghla għall-AUC_{0-24h} meta mqabbla mal-ghoti f'kundizzjonijiet ta' sawm. Meta sepiapterin inghata ma' ikla b'ammont kbir ta' xaham u kaloriji, l-esponimenti għal BH₄ kienu ta' 2.21 sa 2.26 darbiet oghla għas-C_{max} u ta' 2.51 sa 2.84 darbiet oghla għall-AUC_{0-24h} meta mqabbla mal-ghoti f'kundizzjonijiet ta' sawm.

Sepiapterin jista' jittiehed ma' kwalunkwe ikla fi kwalunkwe hin tal-jum fl-istess hin kuljum.

Distribuzzjoni

L-irbit ta' sepiapterin jew BH₄ mal-proteina fil-plażma huwa baxx, u l-magġoranza ta' sepiapterin u BH₄ fil-plażma huma hielsa li jeżerċitaw effetti farmakoloġiċi. Studji *in vitro* juru li sepiapterin jintrabat (medja ta' 15.4%) mal-proteina fil-plażma fil-preżenza ta' 0.1 % dithiothreitol fil-medda ta' konċentrazzjoni ta' 0.1 sa 10 µM. Il-BH₄ kien ta' 41.3 % (f'2 µM), 33.0 % (f'5 µM), u 24.1 % (f'15 µM) marbut mal-proteina fil-plażma tal-bniedem fil-preżenza ta' 0.5% β-mercaptopethanol.

F'individwi b'saħħithom, għet osservata konċentrazzjoni għolja ta' BH₄ fil-fluwidu ċerebrospinali wara għoti orali ripetuti ta' sepiapterin.

Bijotrasformazzjoni

Sepiapterin huwa metabolizzat minn SR/carbonyl reductase u DHFR fi proċess f'direzzjoni waħda b'2 passi biex jifforma BH₄. Il-metabolizmu ta' BH₄ huwa preżunt li jsegwi l-istess passaggħ bħal BH₄ endoġenu, ossidizzat waqt li jaġixxi bħala koenzimi għall-amino acid hydroxylases aromatiċi, bħal PAH, tyrosine hydroxylase, tryptophan hydroxylase, u alkylglycerol monooxygenase, u nitric oxide synthase, u xi metaboliti, bħal 4α-hydroxy-tetrahydrobiopterin u quinonoid dihydrobiopterin, jistgħu jiġu rriciklati biex jerggħu jiġġeneraw BH₄ medjat minn pterin-4α-carbinolamine dehydratase u dihydropteridine reductase.

Għet osservat metabolizmu estensiv ta' sepiapterin fil-bniedem wara doża orali waħda ta' ¹⁴C-sepiapterin. Il-passaggħ metaboliku ewlieni kien jinvolvi ossidazzjoni/deidrogenazzjoni, tnaqqis/ossidazzjoni, deaminazzjoni ossidattiva, deidratazzjoni, qsim tal-katina tal-ġenb u metilazzjoni, eċċ., waħedhom jew flimkien.

Eliminazzjoni

Wara għoti mill-halq f'parteċipanti umani b'saħħithom, sepiapterin għet metabolizzat b'mod estensiv u l-metaboliti tnehhew primarjament fl-ippurgar. Sepiapterin fil-plażma naqas malajr wara C_{max} għal taħt il-limitu ta' kwantifikazzjoni, ġeneralment sa 12-il siegħa wara d-doża. Il-BH₄ fil-plażma naqas b'mod monoesponenzjali wara s-C_{max}. Il-half-life terminali kienet ta' madwar 5 siegħat.

Wara doża orali waħda ta' ¹⁴C-sepiapterin lil individwi adulti b'saħħithom, għet irkuprata medja ta' 6.71 % radjuattività dożata fl-awrina u 26.18 % fl-ippurgar bl-irkupru totali kombinat ta' 32.9 % sa 240 siegħa. Il-magġoranza ta' dik ir-radjuattività għet irkuprata fl-ewwel 48 siegħa wara d-doża (28.2%). It-tnehhija totali mill-kliwi ta' radjuattività derivata minn ¹⁴C-sepiapterin kienet ta' 1.54 L/h (25.6 mL/min). Il-formazzjoni ta' metaboliti volatili minn sepiapterin fl-apparat gastrointestinali għet ikkonfermata fi studju *in vitro* bl-użu ta' mikrobijota intestinali tal-bniedem.

Popolazzjonijiet speċjali

Età

Il-pazjenti b'PKU ta' kull età kienu inkluzi fl-istudji kliniċi ta' Fażi 3. Hlief għall-effett allometriku fuq it-tnehhija u l-volum tad-distribuzzjoni, ma għet identifikat l-ebda effett ulterjuri tal-età fl-istudju PK tal-popolazzjoni.

Etniċità u razza

Ġew osservati esponimenti oġhla għal BH₄ fil-każ tal-individwi Asjatiċi. Fl-istudju Ġappuniż ta' sensittività etnika, ġiet osservata AUC_{0-l-ahhar} 10 % sa 24 % oġhla u C_{max} 14 % sa 29 % oġhla ta' BH₄ f'individwi Ġappuniżi meta mqabbel ma' individwi mhux Ġappuniżi f'medda tad-doża ta' sepiapterin ta' 20 sa 60 mg/kg.

Indeboliment tal-kliwi

Il-PK u s-sigurtà ta' sepiapterin ma' ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi.

Indeboliment tal-fwied

Il-PK u s-sigurtà ta' sepiapterin ma' ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Interazzjonijiet bejn mediċina u oħra

Studji in vitro

Studji *in vitro* jindikaw li sepiapterin u BH₄ x'aktarx ma' jikkawżawx metabolizmu medjat minn CYP450.

In vitro, sepiapterin ma' inibixxiex CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, jew CYP3A4, jew induċa CYP1A2, CYP2B6, jew CYP3A4.

Studji in vivo

F'individwi b'saħħithom, l-ġhoti ta' sepiapterin (20 mg/kg) flimkien ma' doża wahda ta' inibitur tal-proteina tar-reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP) (2 g), kurkumin zied l-espożizzjonijiet ta' BH₄ bi f'tit. Il-proporzjonijiet medji ġeometriċi stmati ġenerali (GMRs) (90% CI) għal C_{max} ta' BH₄ u l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni-hin minn żmien żero saż-żmien tal-aħħar kejl kwantifikabbli (AUC_{0-last}) meta sepiapterin kien ko-amministrat ma' kurkumin meta mqabbel ma' sepiapterin wahdu kienu 1.24 (1.15-1.33) u 1.20 (1.13-1.28). rispettivament. Din iż-żieda modesta titqies li mhijiex klinikament rilevanti.

L-ġhoti fl-istess hin ta' doża wahda ta' sepiapterin bid-doża terapewtika massima ta' 60 mg/kg mas-sottostrat ta' BCRP rosuvastatin (10 mg) ma' kellu l-ebda effett fuq il-PK ta' rosuvastatin. Il-GMRs globali stmati (90% CI) għal C_{max} u AUC_{0-l-ahhar} ta' rosuvastatin meta rosuvastatin inġhata flimkien ma' sepiapterin meta mqabbel ma' rosuvastatin wahdu kienu ta' 1.13 (1.00-1.28) u ta' 1.02 (0.93-1.13), rispettivament.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma' juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fil-firien, wara ġhoti orali ripetuti, ġew innotati digenerazzjoni/rigenerazzjoni tat-tubuli tal-kliwi relatati ma' sepiapterin, infjammazzjoni interstizjali, u fibrozi bħala riżultat tad-depożizzjoni ta' kristallini fit-tubi papillari tal-ġbir. Dawn is-sejbiet kienu parzjalment reversibbli wara perjodu ta' rkupru ta' 4 ġimgħat u ma' seħhet l-ebda tossiċità fil-kliwi f'livelli ta' esponiment għal BH₄ ta' darbtejn il-livelli ta' esponiment kliniċi għal BH₄ fid-doża massima rakkomandata fil-bniedem (MRHD).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Microcrystalline cellulose (E460)

Isomalt (E953)

Mannitol (E421)

Croscarmellose sodium (E468)

Xanthan gum (E415)
Silica colloidal anhydrous jew colloidal silicon dioxide (E551)
Sucralose (E955)
Magnesium stearate (E470)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Wara r-rikostituzzjoni

Kull doża għandha tingħata immedjatament wara r-rikostituzzjoni. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintrema jekk ma tintużax fi żmien 24 siegħa meta tinħażen fil-frigġ (2 °C – 8 °C) jew fi żmien 6 sigħat f'temperatura taħt 25 °C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Qartas tal-fojl tal-aluminju laminat issiġillat bis-sħana:
Polietilentereftalat, polietilen estruż abjad (legatur tal-poliester/fojl), fojl tal-aluminju (barriera kontra l-umdità) u reżina jomonomika ssiġillata bis-sħana (adeżiv).

Kull kartuna fiha 30 qartas b'doża waħda.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

Istruzzjonijiet għall-għoti permezz ta' tubu tat-tmiġ enterali

- 1) Kun ċert li t-tubu tat-tmiġ enterali (daqs 6 Fr jew 8 Fr) ma jkunx imblokkat qabel l-għoti.
- 2) Lahlaħ it-tubu tat-tmiġ enterali b'10 mL ta' ilma.
- 3) Agħti d-doża meħtieġa ta' Sephience trab orali fi żmien 30 minuta mit-taħlit (ara sezzjoni 4.2).
- 4) Lahlaħ it-tubu tat-tmiġ enterali b'tal-anqas 5 mL (tubu ta' 6 Fr) jew 15 mL (tubu ta' 8 Fr) ta' ilma u agħti t-tlaħliha.

Dan il-prodott mediċinali huwa kompatibbli għall-użu ma' tubu tat-tmiġ enterali tas-silikonu u tal-poliuretan.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

PTC Therapeutics International Limited

Unit 1, 52-55 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2, D02 NA07
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1939/001

EU/1/25/1939/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KAXXA TAL-KARTUN****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Sephience 250 mg trab orali f' qartas
sepiapterin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull qartas fih 250 mg ta' sepiapterin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih isomalt (E953). Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab orali
30 qartas

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Agħti kull doża immedjatament wara r-rikostituzzjoni. Armi t-tahlita jekk ma tintużax fi żmien 24 siegħa meta tinżamm fil-frigġ (2 °C – 8 °C) jew fi żmien 6 sigħat jekk tinhażen f'temperatura taħt 25 °C.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1939/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sephience 250 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
QARTAS TAL-ALUMINJU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Sephience 250 mg trab orali f' qartas
sepiapterin
Użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

250 mg

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kaxxa tal-kartun

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sephience 1 000 mg trab orali f'qartas
sepiapterin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull qartas fih 1 000 mg ta' sepiapterin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih isomalt (E953). Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab orali
30 qartas

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Agħti kull doża immedjatament wara r-rikostituzzjoni. Armi t-tahlita jekk ma tintużax fi żmien 24 siegħa meta tinżamm fil-frigġ (2 °C – 8 °C) jew fi żmien 6 sigħat jekk tinhażen f'temperatura taħt 25 °C.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1939/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sephience 1 000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

Qartas tal-aluminju

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Sephience 1 000 mg trab orali f'qartas
sepiapterin
Użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1 000 mg

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Sephience 250 mg trab orali f'qartas
Sephience 1 000 mg trab orali f'qartas
sepiapterin

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Sephience u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Sephience
3. Kif għandek tiehu Sephience
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Sephience
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Sephience u għalxiex jintuża

Sephience fih is-sustanza attiva sepiapterin, li hija verżjoni magħmula mill-bniedem ta' sustanza li teżisti b'mod naturali meħtieġa għall-produzzjoni tal-kofattur BH4. Din hija meħtieġa minn ċerti enzimi (proteini) fil-ġisem biex ikissru l-amminoacidu Phe f'tirozina.

Sephience jintuża biex tiġi ttrattata l-iperfenilalaninemija (livelli għolja tal-Phe fid-demm) f'pazjenti ta' kull età b'fenilketonurja (PKU). Il-ġisem tagħna jkisser il-proteina fl-ikel f'amminoacidi. Il-PKU hija marda li tintiret fejn in-nies ma jkunux jistgħu jkissru l-amminoacidu Phe, u dan jikkawża biex jakkumula fid-demm u fil-moħħ, li jista' jkun ta' ħsara.

Sepiapterin jgħin lill-ġisem ikisser il-Phe, li jippermettilu jnaqqas il-ħsara li jikkawża l-ammont eċċessiv ta' fenilalanina fid-demm.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Sephience

Tihux Sephience

- jekk inti allergiku għal sepiapterin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Sephience.

Meta tiġi ttrattat b'Sephience, it-tabib jew l-infermier tiegħek se jittestjaw id-demm tiegħek b'mod regolari biex jiċċekkjaw il-livelli tal-Phe tiegħek.

Data dwar is-sigurtà fit-tul f'pazjenti b'PKU hija limitata (ara sezzjoni 4 għall-effetti sekondarji evalwati sal-lum għal Sephience).

L-informazzjoni dwar l-użu fit-tul ta' Sephience hija limitata.

Mediċini oħra u Sephience

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar, jew tista' tiehu xi mediċini oħra. **B'mod partikolari**, għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża xi mediċini msejja "inibituri ta' dihydrofolate (DHFR)" li jinkludu antibijotiċi, immunosoppressanti u mediċini li jintużaw għat-trattament tal-kanċer (eż. trimethoprim, methotrexate, pemetrexed, pralatrexate u trimetrexate), mediċini li jikkawżaw dilatazzjoni tal-vini/arterji tad-dem (bħal glyceryl trinitrate (GTN), isosorbide dinitrate (ISDN), sodium nitroprusside (SNP), molsidomin, minoxidil), jew levodopa (li jintuża għat-trattament tal-marda ta' Parkinson). L-użu ta' dawn il-mediċini jista' jeħtieġ monitoraġġ aktar frekwenti tad-dem tiegħek.

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina. Bħala prekawżjoni, ikun preferibbli li tevita li tuża sepiapterin jekk inti tqila jew qed tredda'.

Sephience mhuwiex mistenni li jaffettwa l-fertilità.

Sewqan u thaddim ta' magni

Sephience mhuwiex mistenni li jaffettwa l-hila biex issuq u thaddem magni.

Sephience fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull qartas, jiġifieri essenzjalment "hielsa mis-sodium".

Sephience fih isomalt (E953)

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

3. Kif għandek tiehu Sephience

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Sephience huwa disponibbli bħala trab li jinħall fil-likwidi, bħall-ilma jew il-meraq tat-tuffieħ, jew ikel artab ieħor, u t-taħlita mbagħad tittiehed mill-ħalq. Il-mediċina tista' wkoll tingħata permezz ta' tubu tat-tmiġ enterali.

Kemm għandek tiehu Sephience

Id-doża, li tiddependi mill-età u mill-piż tiegħek f'kilogrammi (kg), se tiġi kkalkolata mit-tabib tiegħek li jippreskriviha għalik (jew għat-tifel/tifla tiegħek). Abbażi ta' dik id-doża kkalkolata, it-tabib tiegħek ser jindikalek kemm-il qartas għandek tiehu kuljum.

Id-doża rakkomandata hija:

Tfal li għandhom anqas minn sentejn

- Età ta' anqas minn 6 xhur: 7.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem darba kuljum
- Età bejn 6 u 12-il xahar: 15 mg/kg ta' piż tal-ġisem darba kuljum
- Età bejn 12 u 24 xahar: 30 mg/kg ta' piż tal-ġisem darba kuljum

Adulti u tfal li għandhom aktar minn sentejn

Id-doża rakkomandata hija ta' 60 mg/kg ta' piż tal-ġisem darba kuljum.

Kif jittiehed Sephience

Sephience jista' jithallat mal-ilma, mal-meraq tat-tuffieħ jew ma' ikel artab bħal zalza tat-tuffieħ jew mal-gammijiet. Id-doża hija bbażata fuq l-età u l-piż tal-ġisem. It-tabib tiegħek se jgħidlek:

- Liema doża tal-qartas għandha tintuża (250 mg jew 1 000 mg)
- L-ammont ta' ilma, meraq tat-tuffieħ jew ikel artab li għandu jizdied ma' Sephience
- L-ammont li se jkollok bżonn tieħu għad-doża preskritta tiegħek
- Jekk ikun meħtieġ, Sephience jista' jingħata permezz ta' tubu tat-tmiġħ enterali. Għal dettalji ta' kif tagħmel dan, jekk jogħġbok saqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermieri tiegħek.

Hemm 4 gruppi ta' dożaġġ ibbażati fuq l-età u l-piż.

1. Għal trabi li għandhom anqas minn 12-il xahar u li jiżnu 16-il kg jew anqas (ara Tabella 1)

- Hu din il-medicina eżatt skont il-parir tat-tabib tiegħek, skont id-doża preskritta tiegħek.
- Se jintuża qartas **wieħed** għal pazjenti f'dan il-grupp ta' dożaġġ.
- Qabel ma tiftaħ il-qartas tat-trab orali ta' Sephience, hawdu jew taptpu fuq wiċċ iebes biex tiżgura li t-trab ikun fil-qieġħ.
- Iftaħ il-qartas tat-trab orali ta' Sephience b'attenzjoni billi tqatta' l-parti ta' fuq tal-qartas.
- Hallat qartas **wieħed** ta' 250 mg f'**9 mL** ta' ilma jew meraq tat-tuffieħ.
- Hawwad sew għal 30 sekonda jew aktar sakemm it-taħlita ma jkollhiex biċċiet.
- Ladarba tithallat, it-taħlita għandha tingħata immedjatament; jekk le, it-taħlita tista' tinħażen sa 24 siegħa fil-frigġ (2 °C – 8 °C) jew għal 6 sigħat meta tinħażen f'temperatura taħt 25 °C.
- Jekk ma tingħatax immedjatament, it-taħlita għandha terġa' tithallat, eżatt qabel l-għoti, għal mill-anqas 30 sekonda jew aktar sakemm it-taħlita ma jkollha l-ebda biċċa.
- Agħti d-doża meħtieġa (ara Tabella 1) fil-halq billi tuża siringa jew fit-tubu tat-tmiġħ enterali.
- Lahlaħ is-siringa b'ilma jew b'meraq tat-tuffieħ żejjed (mill-anqas 15 mL) u ibilgħu biex tkun ċert li tittiehed id-doża kollha.

Tabella 1: Kif tikkalkula d-doża għal tfal b'età ta' anqas minn 12-il xahar skont il-piż tal-ġisem

Piż (kg)	Doża: 7.5 mg/kg/jum		Doża: 15 mg/kg/jum	
	Età: 0 sa anqas minn 6 xhur		Età: 6 xhur sa anqas minn 12-il xahar	
	Għadd ta' qratas ta' 250 mg li għandhom jintużaw	Volum li għandu jingħata (mL)	Għadd ta' qratas ta' 250 mg li għandhom jintużaw	Volum li għandu jingħata (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. Għal tfal li għandhom bejn 12-il xahar u anqas minn sentejn u li jiżnu 16-il kg jew anqas (ara Tabella 2)

- Hu din il-medicina eżatt skont il-parir tat-tabib tiegħek, skont id-doża preskritta tiegħek.
- Qabel ma tiftaħ il-qartas/qratas tat-trab orali ta' Sephience, hawdu/hawwadhom jew taptpu/taptaphom fuq wiċċ iebes biex tiżgura li t-trab ikun fil-qieġħ.

- Iftaħ il-qartas/qratas tat-trab orali ta' Sephience billi tqatta' b'attenzjoni l-parti ta' fuq tal-qartas.
- Hallat kull qartas ta' 250 mg (ara Tabella 2) ma' **9 mL** ta' ilma jew meraq tat-tuffieħ. Meta jkun rakkomandat iktar minn qartas wiehed, il-qratas jistgħu jithalltu flimkien mal-ammont ta' ilma jew meraq tat-tuffieħ korrispondenti (eż. żewġ qratas ta' 250 mg imhallta ma' 18 mL ta' ilma jew meraq tat-tuffieħ).
- Hallat sew għal mill-anqas 30 sekonda jew aktar sakemm it-tahlita ma jkollha l-ebda biċċa.
- Ladarba tithallat, id-doża għandha tingħata immedjatament; jekk le, it-tahlita tista' tinhażen għal mhux aktar minn 24 siegħa fil-frigġ (2 °C – 8 °C) jew għal 6 sigħat meta tinhażen f'temperatura taħt 25 °C.
- Jekk ma tittehidx immedjatament, it-tahlita għandha terġa' tithallat, eżatt qabel l-għoti, għal mill-anqas 30 sekonda jew aktar sakemm it-tahlita ma jkollha l-ebda biċċa.
- Agħti d-doża meħtieġa (ara Tabella 2) fil-halq billi tuża siringa jew fit-tubu tat-tmiġ enterali.
- Lahlaħ is-siringa b'ilma jew b'meraq tat-tuffieħ żejjed (mill-anqas 15 mL) u ibilgħu biex tkun ċert li tittiehed id-doża kollha.

Tabella 2: Kif tikkalkula d-doża għal tfal li għandhom bejn 12-il xahar u anqas minn sentejn skont il-piż tal-ġisem

Piż (kg)	Doża: 30 mg/kg/jum	
	Età: 12-il xahar sa anqas minn sentejn	
	Għadd ta' qratas ta' 250 mg	Volum li għandu jingħata (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. Għal tfal ta' aktar minn sentejn u li jiżnu 16-il kg jew anqas (ara Tabella 3)

- Hu din il-medicina eżatt skont il-parir tat-tabib tiegħek, skont id-doża preskritta tiegħek.
- Qabel ma tiftaħ il-qartas/qratas tat-trab orali ta' Sephience, hawdu/hawwadhom jew taptpu/taptaphom fuq wiċċ iebes biex tiżgura li t-trab ikun fil-qiegħ.
- Iftaħ il-qartas/qratas tat-trab orali ta' Sephience billi tqatta' b'attenzjoni l-parti ta' fuq tal-qartas.
- Hallat kull qartas ta' 250 mg (ara Tabella 3) ma' **9 mL** ta' ilma jew meraq tat-tuffieħ. Il-qratas jistgħu jithalltu flimkien mal-ammont ta' ilma jew meraq tat-tuffieħ korrispondenti (eż. żewġ qratas ta' 250 mg imhallta ma' 18 mL ta' ilma jew meraq tat-tuffieħ).
- Hallat sew għal mill-anqas 30 sekonda jew aktar sakemm it-tahlita ma jkollha l-ebda biċċa.
- Ladarba tithallat, id-doża għandha tingħata immedjatament; jekk le, it-tahlita tista' tinhażen sa 24 siegħa fil-frigġ (2 °C – 8 °C) jew għal 6 sigħat meta tinhażen f'temperatura taħt 25 °C.
- Jekk ma tittehidx immedjatament, it-tahlita għandha terġa' tithallat, eżatt qabel l-għoti, għal mill-anqas 30 sekonda jew aktar sakemm it-tahlita ma jkollha l-ebda biċċa.
- Agħti d-doża meħtieġa (ara Tabella 3) fil-halq billi tuża siringa jew fit-tubu tat-tmiġ enterali.
- Lahlaħ is-siringa b'ilma jew b'meraq tat-tuffieħ żejjed (mill-anqas 15 mL) u ibilgħu biex tkun ċert li tittiehed id-doża kollha.

Tabella 3: Kif tikkalkula d-doża għal pazjenti b'età ta' aktar minn sentejn u li jiżnu 16-il kg jew anqas

Piż (kg)	Doża: 60 mg/kg/jum	
	Età: Sentejn u aktar	
	Għadd ta' qratas ta' 250 mg	Volum li għandu jinghata (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

*Minflok erba' qratas ta' 250 mg, qartas wiehed shiħ ta' 1 000 mg jista' jithallat ma' 36ml ta' ilma jew meraq tat-tuffieħ. Din it-tahlita għandha tinghata b'siringa, skont il-volum iddettaljat fit-Tabella 3.

4. Għal pazjenti li għandhom sentejn jew aktar u li jiżnu 16-il kg jew aktar (ara Tabella 4)

- Hu din il-medicina eżatt skont il-parir tat-tabib tiegħek, skont id-doża preskritta tiegħek.
- Qabel ma tiftaħ il-qartas/qratas tat-trab orali ta' Sephience, hawdu/hawwadhom jew taptpu/taptaphom fuq wiċċ iebes biex tiżgura li t-trab ikun fil-qiegħ.
- Iftaħ il-qartas/qratas tat-trab orali ta' Sephience billi tqatta' b'attenzjoni l-parti ta' fuq tal-qartas.
- Hallat kull qartas (ara Tabella 4) mal-ilma jew mal-meraq tat-tuffieħ (9 mL għal kull qartas ta' 250 mg; 20 mL għal kull qartas ta' 1 000 mg) jew żewġ mgharef ta' zalza tat-tuffieħ jew ġamm. Meta jkun rakkomandat iktar minn qartas wiehed, il-qratas jistgħu jithalltu flimkien mal-ammont ta' ilma jew meraq tat-tuffieħ korrispondenti (eż. qartas wiehed ta' 250 mg imhallat ma' 9 mL ta' ilma jew meraq tat-tuffieħ u qartas wiehed ta' 1 000 mg imhallat ma' 20 mL ta' ilma jew meraq tat-tuffieħ).
- Jekk tuża l-ilma jew il-meraq tat-tuffieħ, hawwad sew għal mill-anqas 30 sekonda jew aktar sakemm it-tahlita ma jkollha l-ebda biċċa.
- Jekk tuża zalza tat-tuffieħ jew ġamm, hallat sew għal mill-anqas 60 sekonda jew aktar sakemm it-tahlita ma jkollha l-ebda biċċa.
- Ladarba tithallat, id-doża għandha tinghata immedjatament; jekk le, it-tahlita tista' tinhażen sa 24 siegħa fil-frigġ (2 °C – 8 °C) jew għal 6 sigħat meta tinhażen f'temperatura taħt 25 °C.
- Jekk ma tittehidx immedjatament, it-tahlita għandha terġa' tithallat, eżatt qabel l-ghoti, għal mill-anqas 30 sekonda jew 60 sekonda bħal hawn fuq.
- Ixrob jew agħti d-doża meħtieġa (ara Tabella 4) fil-halq bl-użu ta' tazza tal-ħgieg jew tal-plastik, jew agħti d-doża meħtieġa fit-tubu tat-tmigh enterali.
- Lahlaħ il-kontenitur b'ilma jew b'meraq tat-tuffieħ żejjed (mill-anqas 15-il mL) u ibilgħu biex tkun ċert li tittiehed doża kollha.

Tabella 4: Kif tikkalkula l-volum meħtieġ għad-doża għal pazjenti li għandhom sentejn u aktar u li jiżnu 16-il kg jew aktar

Għadd ta' Qratas ta' 250 mg	Għadd ta' Qratas ta' 1 000 mg	Volum ta' ilma jew meraq tat-tuffieħ li għandu jiġi miżjud (mL)
0	1	20
1	1	29
2	1	38
3	1	47
0	2	40
1	2	49

Ghadd ta' Qratas ta' 250 mg	Ghadd ta' Qratas ta' 1 000 mg	Volum ta' ilma jew meraq tat-tuffieħ li ghandu jiġi miżjud (mL)
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

Jekk tinsa tiegħu Sephience

Jekk tinsa tiegħu d-doża fil-hin it-tajjeb, ħudha malli tiftakar fl-istess jum, jew l-għada bħas-soltu.

M'għandekx tiegħu doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt tiegħu.

Jekk tiegħaf tiegħu Sephience

M'għandekx tiegħaf tiegħu Sephience mingħajr ma l-ewwel tiddiskuti mat-tabib tiegħek, peress li l-livelli ta' phenylalanine fid-demmi tiegħek jistgħu jiżdiedu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- Infezzjoni fil-passaġġi tal-arja ta' fuq (imnieher u gerżuma)
- Uġiġħ ta' ras
- Dijarea
- Uġiġħ addominali (fiż-żaqq)

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- Tibdil fil-kulur tal-ippurgar
- Livelli baxxi ta' phenylalanine (aċidu amminiku essenzjali) fid-demmi

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Sephience

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-qartas u l-kartuna. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandha bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Żommha fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara li tħalltu mal-mediċina, huwa immedjatament. Jekk le, it-tahlita tista' tinħażen sa 24 siegħa fil-frigġ (2 °C – 8 °C) jew fi żmien 6 sigħat f'temperatura taħt 25 °C.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Sephience

- Is-sustanza attiva hi sepiapterin. Kull qartas fih 250 mg jew 1 000 mg ta' sepiapterin.
- L-ingredjenti l-oħra huma microcrystalline cellulose (E460), isomalt (E953), mannitol (E421), croscarmellose sodium (E468), xanthan gum (E415), silica colloidal anhydrous jew colloidal silicon dioxide (E551), sucralose (E955) u magnesium stearate (E470). Ara sezzjoni 2 għal aktar informazzjoni dwar isomalt (E953) u sodium.

Kif jidher Sephience u l-kontenut tal-pakkett

It-trab orali huwa ta' kulur isfar għal orangjo. It-trab jimtela fi qratas li jintużaw darba biss li jkun fihom 250 mg jew 1 000 mg ta' sepiapterin.

Sephience jiġi f'kartun li fih 30 qartas ta' 250 mg jew 1 000 mg.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.