

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sephience 250 mg pó oral em saqueta
Sephience 1000 mg pó oral em saqueta

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Sephience 250 mg pó oral em saqueta

Cada saqueta contém 250 mg de sepiapterina.

Sephience 1000 mg pó oral em saqueta

Cada saqueta contém 1000 mg de sepiapterina.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Sephience 250 mg pó oral em saqueta
Cada saqueta contém 400 mg de isomaltitol.

Sephience 1000 mg pó oral em saqueta
Cada saqueta contém 1600 mg de isomaltitol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó oral.

Pó amarelo a laranja.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Sephience é indicado para o tratamento da hiperfenilalaninemia (HPA) em doentes adultos e pediátricos com fenilcetonúria (PKU).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Sephience tem de ser iniciado e supervisionado por um médico experiente no tratamento da PKU.

Posologia

A dose recomendada (mg/kg/dia) de Sephience a ser administrada por via oral uma vez por dia baseia-se na idade e no peso corporal (ver Tabela 1). A dose máxima recomendada é de 60 mg/kg/dia. A dose recomendada de Sephience em doentes ≥ 2 anos de idade é de 60 mg/kg/dia. No entanto, a dose pode ser ajustada para uma dose mais baixa se o médico responsável o considerar necessário ou apropriado.

Tabela 1: Dose recomendada com base na idade e no peso corporal do doente

Idade	Dose recomendada: (mg/kg) de Sephience por dia
0 a < 6 meses	7,5 mg/kg/dia
6 a < 12 meses	15 mg/kg/dia
12 meses a < 2 anos	30 mg/kg/dia
≥ 2 anos	60 mg/kg/dia

As Tabelas 2 a 5 abaixo fornecem informações posológicas por grupo etário para doentes com peso igual ou inferior a 16 kg em diferentes doses (7,5, 15, 30 e 60 mg/kg/dia).

Tabela 2: Dose recomendada de Sephience pó oral em saqueta por peso corporal para doentes pediátricos com menos de 6 meses de idade

Dose	7,5 mg/kg/dia		
Idade	0 a < 6 meses		
Peso (kg)	Dose total (mg)	Número de saquetas (250 mg)	Volume a ser administrado (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

Tabela 3: Dose recomendada de Sephience pó oral em saqueta por peso corporal para doentes pediátricos com 6 meses a menos de 12 meses de idade

Dose	15 mg/kg/dia		
Idade	6 meses a < 12 meses		
Peso (kg)	Dose total (mg)	Número de saquetas (250 mg)	Volume a ser administrado (ml) (25 mg/ml)
2	30	1	1,2
3	45	1	1,8
4	60	1	2,4
5	75	1	3
6	90	1	3,6
7	105	1	4,2
8	120	1	4,8
9	135	1	5,4
10	150	1	6
11	165	1	6,6
12	180	1	7,2
13	195	1	7,8

Dose	15 mg/kg/dia		
Idade	6 meses a < 12 meses		
Peso (kg)	Dose total (mg)	Número de saquetas (250 mg)	Volume a ser administrado (ml) (25 mg/ml)
14	210	1	8,4
15	225	1	9
16	240	1	9,6

Tabela 4: Dose recomendada de Sephience pó oral em saqueta por peso corporal para doentes pediátricos dos 12 meses a menos de 2 anos de idade

Dose	30 mg/kg/dia		
Idade	12 meses a < 2 anos		
Peso (kg)	Dose total (mg)	Número de saquetas (250 mg)	Volume a ser administrado (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

Tabela 5: Dose recomendada de Sephience pó oral em saqueta por peso corporal para doentes pediátricos com idade igual ou superior a 2 anos

Dose	60 mg/kg/dia		
Idade	≥ 2 anos		
Peso (kg)	Dose total (mg)	Número de saquetas (250 mg)	Volume a ser administrado (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

* Em vez de quatro saquetas de 250 mg, pode ser administrada uma saqueta completa de 1000 mg misturada com 36 ml de água ou sumo de maçã. Esta mistura deve ser administrada com uma seringa, de acordo com o volume a ser administrado detalhado na Tabela 5.

Dose recomendada de Sephience pó oral em saqueta por peso corporal para doentes com idade igual ou superior a 2 anos e com peso superior a 16 kg

A dose recomendada é 60 mg/kg/dia.

A dose diária calculada deve ser arredondada para o múltiplo mais próximo de 250 mg ou 1000 mg, conforme apropriado. Por exemplo, uma dose calculada de 1 251 a 1 374 mg deve ser arredondada para 1 250 mg, correspondendo a 1×250 mg de saqueta e 1×1000 mg de saqueta. Uma dose calculada de 1 375 a 1 499 mg deve ser arredondada para 1 500 mg, correspondendo a 2×250 mg de saquetas e 1×1000 mg.

Doses em falta

Uma dose esquecida deve ser tomada assim que possível. O regime posológico normal deve ser retomado no dia seguinte.

Descontinuação do tratamento

No ensaio principal de Fase 3, foi utilizado um limiar de 15% ou superior dos níveis de fenilalanina (Phe) no sangue para determinação da resposta.

Não existem dados controlados de eficácia e segurança disponíveis em doentes que não apresentaram uma redução de 15% ou mais dos níveis de Phe no sangue após receberem sepiapterina durante 14 dias.

A determinação da capacidade de resposta para um doente com PKU e a descontinuação do medicamento fica ao critério do médico responsável.

Populações especiais

Idosos

A segurança e eficácia de Sephience em doentes com idade igual ou superior a 65 anos não foram estabelecidas. Deve ter-se cuidado ao prescrever a doentes com idade igual ou superior a 65 anos.

Compromisso renal

A segurança e eficácia de Sephience em doentes com compromisso renal não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

A segurança e eficácia de Sephience em doentes com compromisso hepático não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis (ver secção 5.2).

População pediátrica

Nos estudos clínicos de Fase 3 do Sephience, alguns doentes pediátricos apresentaram hipofenilalaninemia, incluindo alguns doentes com múltiplos níveis baixos de Phe no sangue (ver secção 4.8).

Modo de administração

Via oral.

Sephience deve ser administrado uma vez ao dia, à refeição, utilizando a posologia de mg/kg.

Sephience pó oral é fornecido em saquetas individuais de 250 mg ou 1000 mg e deve ser misturado com água, sumo de maçã ou uma pequena quantidade de alimentos moles, tais como molho de maçã e compotas.

Sephience destina-se a utilização a longo prazo.

Para doentes com peso igual ou inferior a 16 kg

Sephience deve ser misturado com água ou sumo de maçã (9 ml por cada saqueta de 250 mg; 36 ml por cada saqueta de 1000 mg) e uma porção desta mistura correspondente a uma dose necessária, deve ser administrada, por via oral, através de uma seringa doseadora oral. A preparação deve ser bem misturada durante, pelo menos, 30 segundos ou mais até ficar uniforme e sem grumos antes de ser retirada para a seringa doseadora. Uma vez preparada, a dose deve ser imediatamente administrada. Se não for imediatamente administrada, a mistura líquida pode ser administrada no prazo de 6 horas ou 24 horas, quando armazenada à temperatura ambiente (abaixo de 25 °C) ou no frigorífico (2 °C - 8 °C), respetivamente. A preparação deve ser novamente misturada durante, pelo menos, 30 segundos antes da administração. Para garantir a administração completa da dose, dilua água ou sumo adicional (pelo menos 15 ml) na seringa e engula imediatamente o conteúdo.

Para doentes com peso superior a 16 kg

Sephience deve ser misturado com água ou sumo de maçã (9 ml por cada saqueta de 250 mg; 20 ml por cada saqueta de 1000 mg) ou alimentos moles (2 colheres de sopa no total). A preparação deve ser bem misturada durante, pelo menos, 30 segundos com água ou sumo de maçã e durante, pelo menos 60 segundos, com alimentos moles até ficar uniforme e sem grumos. Uma vez misturada, a dose deve ser imediatamente administrada. Se não for administrada imediatamente, a mistura líquida e de alimentos moles pode ser administrada no prazo de 6 horas ou 24 horas, quando armazenada à temperatura ambiente (abaixo de 25 °C) ou no frigorífico (2 °C - 8 °C), respetivamente. A mistura líquida e a mistura de alimentos moles devem ser novamente misturadas durante pelo menos, 30 segundos e 60 segundos, respetivamente, antes da administração. Para garantir a administração completa da dose, dilua água ou sumo adicional (pelo menos 15 ml) na seringa e engula imediatamente o conteúdo.

Administração através de sonda de alimentação entérica

Sephience pó oral pode ser administrado através de uma sonda de alimentação entérica 6 Fr ou 8 Fr após ser misturado com água. Devem ser seguidas as instruções do fabricante para a sonda de alimentação antes da administração do medicamento. Para instruções acerca da preparação de Sephience antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Dieta alimentar

Os doentes tratados com Sephience devem ser submetidos a avaliações clínicas regulares para que fiquem alinhados com o seu prestador de cuidados de saúde sobre a ingestão adequada de Phe na dieta (como a monitorização dos níveis de Phe e tirosina no sangue e a ingestão nutricional).

Utilização concomitante com inibidores da di-hidrofolato redutase (DHFR)

A coadministração de sepiapterina com inibidores da DHFR (por exemplo, trimetoprim, metotrexato, pemetrexedo, pralatrexato e trimetrexato) pode exigir uma monitorização mais frequente dos níveis de Phe no sangue (ver secção 4.5).

Dados de segurança a longo prazo

Os dados de segurança a longo prazo em doentes com PKU são limitados (ver secção 4.8 para reações adversas avaliadas até à data para sepiapterina).

Excipientes com efeitos conhecidos

Conteúdo de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por saqueta, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Conteúdo de isomaltitol

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Inibidores da sepiapterina redutase (SR)

A sepiapterina administrada oralmente é rapidamente absorvida e extensamente convertida pela SR e pela carbonil redutase para 7,8-di-hidrobipterina (BH2), que é depois convertida unidirecionalmente para BH4 pela DHFR. Espera-se que a administração concomitante de um inibidor da SR tenha um efeito mínimo na biotransformação da sepiapterina devido ao efeito compensatório da carbonil redutase. Foram notificados níveis normais de Phe no sangue em doentes com deficiência de SR. No entanto, recomenda-se precaução e uma monitorização mais frequente do nível de Phe no sangue quando Saphience é coadministrado com inibidores de SR, tais como sulfassalazina ou sulfametoxazol.

Inibidores da DHFR

A DHFR medeia a conversão de BH2 para BH4, a inibição da DHFR pode potencialmente resultar numa concentração inferior de BH4. No entanto, espera-se que o impacto da concentração de sepiapterina seja mínimo devido à existência de diversas vias de eliminação. É necessário uma maior precaução e uma monitorização mais frequente do nível de Phe no sangue em doentes quando a sepiapterina é coadministrada com um inibidor da DHFR, tal como trimetoprima, metotrexato, pemetrexede, pralatrexato e trimetrexato (ver secção 4.4).

Medicamentos vasodilatadores

Recomenda-se precaução durante a utilização concomitante de Saphience com medicamentos que provoquem vasodilatação ao afetar o metabolismo ou ação do óxido nítrico (NO), incluindo dadores de NO clássicos (por exemplo, trinitrato de gliceril [GTN], dinitrato isossórbido [ISDN], nitroprussiato de sódio [SNP] e molsidomina), inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5) (por exemplo, sildenafil, vardenafil ou tadalafil) e minoxidil. Em estudos em animais, a BH4 administrada oralmente em combinação com um inibidor da PDE-5 não teve efeito na pressão sanguínea.

Levodopa

Deve ser tida precaução ao prescrever Saphience a doentes a receber tratamento com levodopa para monitorizar distúrbios neurológicos, tais como exacerbação de convulsões, aumento de excitabilidade e irritabilidade, ataques e exacerbação de ataques.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de sepiapterina em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Não existem estudos adequados e bem controlados com sepiapterina em mulheres grávidas. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Saphience durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se a sepiapterina/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Sephience tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não foram realizados estudos clínicos sobre o efeito da sepiapterina na fertilidade humana. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Sephience sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Conforme apresentado na tabela abaixo, as reações adversas mais frequentes foram infeção do trato respiratório superior (19,8%); dor de cabeça (15,3%); diarreia (14,9%); seguida de dor abdominal (12,2%); e descoloração das fezes (4,5%) e hiperfenilalaninemia (2,7%).

Lista tabelada de reações adversas

A seleção de reações adversas a sepiapterina baseou-se em evidências disponíveis de ensaios clínicos. A frequência de reações adversas, conforme apresentada abaixo na lista tabelada, que foi calculada com base em dados agrupados dos 2 estudos clínicos principais em doentes com PKU (estudo PTC923-MD-003-PKU e estudo PTC923-MD-004-PKU). Estes dados incluíram 222 doentes que foram expostos a sepiapterina até 60 mg/kg/dia, dos quais 15 (6,8%) tinham < 2 anos de idade, 25 (11,3%) tinham 2 a < 6 anos de idade, 46 (20,7%) tinham 6 a < 12 anos de idade, 55 (24,8%) tinham 12 a < 18 anos de idade e 81 (36,5%) tinham ≥ 18 anos de idade e a duração mediana do tratamento (em semanas) foi de 34,286.

As reações adversas são organizadas por classes de sistemas de órgãos (SOC, *System Organ Class*) MedDRA (Tabela 6). Em cada SOC, os Termos Preferenciais (TP) estão dispostos com frequência decrescente. As frequências de ocorrência são definidas da seguinte forma: “muito frequentes” (≥ 1/10); “frequentes” (≥ 1/100, < 1/10); “pouco frequentes” (≥ 1/1000, < 1/100); “raros” (≥ 1/10 000, < 1/1000); “muito raros” (< 1/10 000) e “desconhecida” (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 6: Reações adversas

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	Muito frequentes	Infeção do trato respiratório superior
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Dor de cabeça
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia Dor abdominal*
	Frequentes	Descoloração das fezes

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Frequência	Reações adversas
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequente	Hiperfenilalaninemia

* Agrupamento de 3 termos MedDRA preferidos: Dor abdominal, Dor abdominal superior, Desconforto abdominal.

População pediátrica

Em geral, nos estudos clínicos de PKU, a sepiapterina foi bem tolerada em doentes pediátricos. A frequência, tipo e gravidade, das reações adversas em todos os grupos etários de doentes pediátricos foram consistentes com aqueles observados em adultos. Os dados de segurança a longo prazo são limitados.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não está disponível nenhum antídoto específico para sobredosagem com Sephience. O tratamento da sobredosagem com Sephience deve consistir em cuidados médicos de suporte, incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos do trato alimentar e metabolismo, Vários produtos do trato alimentar e metabolismo, código ATC: A16AX28

Mecanismo de ação

A sepiapterina é um precursor natural do cofator enzimático BH₄, um cofator crítico para a fenilalanina hidroxilase (PAH). A sepiapterina atua como um “chaperone” farmacológico duplo (sepiapterina e BH₄ cada um com a sua própria afinidade de ligação à variante de PAH), incluindo variantes de PAH frequentemente encontradas na PKU e conhecidas por serem insensíveis à BH₄, para melhorar a atividade da enzima PAH defeituosa, obtendo uma elevada concentração de BH₄ intracelularmente. Ao melhorar a estabilidade conformacional da enzima PAH com enrolamento incorreto e ao aumentar as concentrações intracelulares de BH₄, a sepiapterina consegue reduzir eficazmente os níveis de Phe no sangue.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de sepiapterina foi avaliada em quatro estudos clínicos em doentes com PKU.

O Estudo 1 (PTC923-MD-003-PKU) foi um estudo clínico de 2 partes, controlado por placebo, aleatorizado, em dupla ocultação, com 157 doentes de todas as idades com PKU.

A Parte 1 do estudo testou a capacidade de resposta à sepiapterina, com 14 dias de tratamento em regime aberto com sepiapterina, seguido de um mínimo de 14 dias de eliminação da sepiapterina. Além disso, 73,1% (114/156) dos participantes do estudo demonstraram uma redução $\geq 15\%$ nos

níveis de Phe no sangue em resposta à sepiapterina. A dose de sepiapterina em doentes ≥ 2 anos de idade foi de 60 mg/kg/dia.

Os participantes receberam instruções para continuar a sua dieta habitual sem modificações. Os doentes ≥ 2 anos de idade que apresentaram uma redução $\geq 15\%$ nos níveis de Phe no sangue foram classificados como responsivos e continuaram na Parte 2 (n=110). Após o período de eliminação da Parte 1, os doentes foram aleatorizados de forma igual para sepiapterina 20 mg/kg/dia para as Semanas 1 e 2, 40 mg/kg/dia para as Semanas 3 e 4, 60 mg/kg/dia para as Semanas 5 e 6 (n=56) ou placebo (n=54) durante 6 semanas. A eficácia primária foi avaliada pela alteração média nos níveis de Phe no sangue desde a situação basal até às Semanas 5 e 6 no grupo tratado com sepiapterina, em comparação com a alteração média no grupo de placebo em doentes que demonstraram uma redução $\geq 30\%$ nos níveis de Phe no sangue durante a Parte 1. Na Parte 2, os dados demográficos estavam bem equilibrados entre os 2 braços de tratamento (Tabela 7). A idade mediana no momento do consentimento informado foi de 14 anos (intervalo: 2-54) e os participantes, em termos de raça, eram predominantemente caucasianos (91,8%). Mais de metade (65,5%) dos 110 participantes tiveram PKU diagnosticada à nascença e a maioria (82,7%) teve PKU não-clássica “bioquimicamente definida”.

Tabela 7: Dados demográficos e características da situação basal

	Participantes apenas na Parte 1 (n = 47)	Participantes aleatorizados e tratados na Parte 2			Total de participantes tratados (n = 157)
		Sepiapterina (n = 56)	Placebo (n = 54)	Total (n = 110)	
Idade (anos)					
n	47	56	54	110	157
Média (DP)	18,4 (15,07)	16,5 (11,12)	18,4 (10,65)	17,4 (10,88)	17,7 (12,24)
Mediana (mín., máx.)	15,0 (1,61)	13,0 (2,47)	15,0 (4,54)	14,0 (2,54)	14,0 (1,61)
Faixa etária, n (%)					
≥ 1 - < 2 anos	3 (6,4)	0	0	0	3 (1,9)
≥ 2 - < 6 anos	5 (10,6)	7 (12,5)	3 (5,6)	10 (9,1)	15 (9,6)
≥ 6 - < 12 anos	11 (23,4)	17 (30,4)	12 (22,2)	29 (26,4)	40 (25,5)
≥ 12 - < 18 anos	10 (21,3)	14 (25,0)	19 (35,2)	33 (30,0)	43 (27,4)
> 18 anos	18 (38,3)	18 (32,1)	20 (37,0)	38 (34,5)	56 (35,7)

DP, desvio padrão

A diferença entre os 2 grupos de tratamento foi estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) (Tabela 8).

Tabela 8: Alteração média dos níveis de Phe no sangue desde a situação basal até à Semana 5 e Semana 6 na Parte 2 (conjunto de análise primária com redução de Phe desde a situação basal $\geq 30\%$ durante a Parte 1)

	Sepiapterina (N = 49)	Placebo (N = 49)	Diferença de sepiapterina vs. Placebo	Valor de p
Situação basal*				
Média (DP)	646,11 (253,007)	654,04 (261,542)		
Semanas 5 e 6**				
Média (DP)	236,04 (174,942)	637,85 (259,886)		

	Sepiapterina (N = 49)	Placebo (N = 49)	Diferença de sepiapterina vs. Placebo	Valor de p
Alteração média desde a situação basal (μmol/l)	-410,07 (204,442)	-16,19 (198,642)		
Alteração percentual média desde a situação basal (%)	-62,8%	1,4%		
Média estimada dos MQ para a alteração média desde a situação basal				
Média dos MQ (EP)	-415,75 (24,066)	-19,88 (24,223)	-395,87 (33,848)	< 0,0001
IC de 95%	(-463,52; -367,97)	(-67,97; 28,21)	(-463,07; -328,66)	

IC, intervalo de confiança; MQ, mínimos quadrados; MMRM, modelo misto para medições repetidas; Phe, fenilalanina; DP, desvio padrão; EP, erro padrão

* A situação basal é a média dos níveis de Phe no sangue no Dia -1 e Dia 1 na Parte 2.

** As concentrações de fenilalanina (Phe) no sangue basearam-se em valores médios durante as Semanas 5 e 6. As médias dos MQ, erros padrão, intervalos de confiança e valores de p foram de um MMRM com alteração da Phe no sangue desde a situação basal até avaliações pós-situação basal como variável de resposta, e efeitos fixos para o tratamento, Phe no sangue na situação basal, estrato de Phe na situação basal, consulta e tratamento com base na interação da consulta.

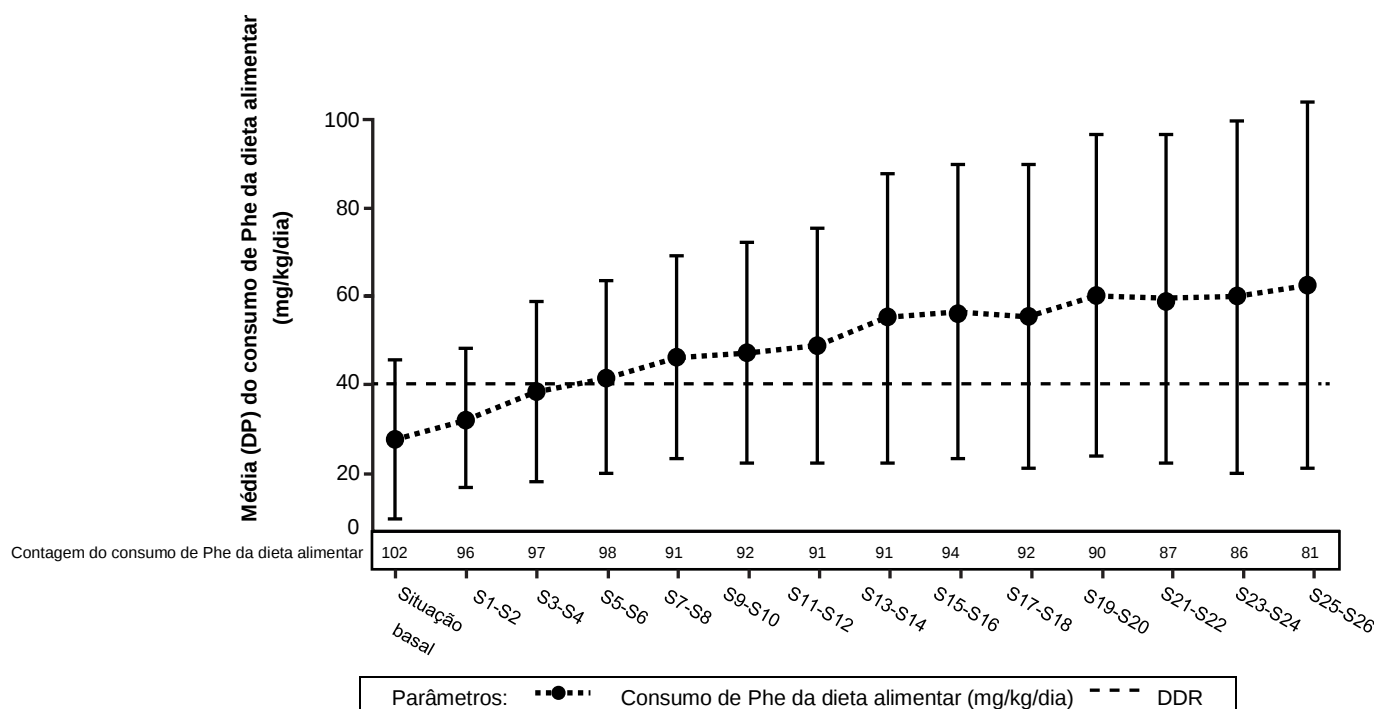
Foram observadas respostas semelhantes na população de doentes com PKU clássica (PKUc), com uma redução de 69% de Phe no sangue na Semana 6 em participantes a receber sepiapterina (n = 6) versus um aumento de 3% após placebo (n = 9).

O Estudo 2 (PKU-002) foi um estudo clínico de Fase 2, aleatorizado, com cruzamento duplo, em regime aberto, controlado por substância ativa, de prova de conceito de sepiapterina em doentes com PKU.

O estudo consistiu em 6 grupos sequenciais de 4 doentes por grupo, num total de 24 doentes. Cada grupo de sequência foi aleatorizado para receber tratamentos de 7 dias de sepiapterina 60 mg/kg/dia, sepiapterina 20 mg/kg/dia e dicloridrato de sapropterina 20 mg/kg/dia, em ordem aleatória, seguido de uma eliminação de 7 dias após cada tratamento. A eficácia preliminar foi avaliada pela redução das concentrações de Phe no sangue. Os resultados da análise da média primária semanal de eficácia demonstraram que o tratamento com sepiapterina resultou numa diminuição nas concentrações de Phe no sangue relativamente à situação basal que foi estatisticamente significativa para todos os tratamentos (N = 24). Uma maior proporção de doentes a receber tratamento com sepiapterina, independentemente da dose, apresentou reduções plasmáticas de Phe de, pelo menos, 10%, 20% e 30%, comparativamente com doentes a receber 20 mg/kg/dia de sapropterina. Mais doentes a receber 60 mg/kg/dia de sepiapterina alcançaram concentrações de Phe no plasma normalizadas (< 120 $\mu\text{mol/l}$) e de Phe no sangue dentro do intervalo-alvo ($\leq 360 \mu\text{mol/l}$) em comparação com a sapropterina 20 mg/kg/dia. Em participantes com PKUc, o tratamento com sepiapterina (60 mg/kg/dia) resultou numa diminuição significativa da concentração de Phe no sangue relativamente à situação basal.

O Estudo 3 (PTC923-MD-004-PKU) é um estudo clínico em curso, de Fase 3, multicêntrico, em regime aberto para avaliar a segurança e tolerância dietética de Phe durante o tratamento a longo prazo com sepiapterina em doentes com PKU. Cento e sessenta e nove (169) doentes receberam tratamento com sepiapterina 7,5 mg/kg em participantes 0 a < 6 meses de idade, 15 mg/kg/dia em participantes de 6 a < 12 meses de idade, 30 mg/kg/dia em participantes dos 12 meses a < 2 anos de idade ou 60 mg/kg/dia em participantes ≥ 2 anos de idade. Os dados intermédios indicam que a administração diária de sepiapterina está associada a um aumento de aproximadamente 2,3 vezes no consumo médio diário de Phe (27,6 mg/kg/dia na situação basal versus 62,5 mg/kg/dia na Semana 26) mantendo os níveis de Phe < 360 $\mu\text{mol/l}$. A maioria dos participantes alcançou, pelo menos, 15% (76,7% dos participantes) ou 30% (67,4% dos participantes) de redução na Phe no sangue (Figura 1).

Figura 1: Média (DP) do consumo de Phe da dieta alimentar ao longo do tempo durante a avaliação da tolerância alimentar de Phe (conjunto de análise da tolerância de Phe da dieta alimentar)



Phe, fenilalanina; PKU, fenilcetonúria; DDR, dose diária recomendada; DP, desvio padrão; S, semana

Nota: A situação basal é definida como a média de consumo diário de Phe da dieta alimentar (mg/kg/dia) no Mês 1. A DDR é 0,8 g de proteína/kg, o que é equivalente a aproximadamente 40 mg/kg/dia de Phe. A situação basal dos níveis de Phe no sangue é a média do período de pré-avaliação- da Semana 1-2 de 1 g de proteína é equivalente a aproximadamente 50 mg de Phe.

Estes dados indicam que o tratamento com sepiapterina pode permitir uma maior liberdade da dieta altamente restritiva que os doentes com PKU têm de seguir.

O Estudo 4 (PTC923-PKU-301) foi um estudo de Fase 3, em duas partes, em regime aberto, aleatorizado, controlado por substância ativa e com cruzamento, que comparou a sepiapterina com a sapropterina em participantes com PKU com idade ≥ 2 anos.

Na Parte 1 do estudo, os participantes foram submetidos a um tratamento aberto de 14 dias com sepiapterina 60 mg/kg/dia para avaliar a sua resposta, definida por uma redução $\geq 20\%$ nos níveis de Phe no sangue em relação à situação basal. Dos 82 participantes, 67 (81,7%) responderam ao tratamento, alcançando uma redução média de Phe de 415,5 $\mu\text{mol/l}$ (59,1% de diminuição em relação à situação basal). Destes, 62 participantes qualificaram-se para a Parte 2, onde foram distribuídos aleatoriamente em duas sequências: sapropterina-sepiapterina ($n = 30$) ou sepiapterina-sapropterina ($n = 32$), cada tratamento separado por um intervalo de 14 dias. O parâmetro de avaliação primário de eficácia para a Parte 2 foi a variação média nos níveis de Phe no sangue desde a situação basal até às semanas 3 e 4. A análise primária mostrou uma diferença estatisticamente significativa no tratamento, favorecendo 60 mg/kg/dia de sepiapterina em relação a 20 mg/kg/dia de sapropterina ($p < 0,0001$) nos participantes que demonstraram uma redução $\geq 30\%$ de Phe na Parte 1. O tratamento com sepiapterina levou a uma diminuição rápida e sustentada dos níveis de Phe. No dia 28 do tratamento, a variação média dos níveis de Phe no sangue, calculada pelo método dos mínimos quadrados, entre a situação basal e as semanas 3 e 4 foi de -437,0 $\mu\text{mol/l}$ com sepiapterina e -256,6 $\mu\text{mol/l}$ com sapropterina, resultando numa diferença média de tratamento de -180,4 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,0001$). Nos participantes responsivos a BH_4 , a concentração média absoluta de Phe diminuiu de 775,9 para 323,7 $\mu\text{mol/l}$ com sepiapterina, contra 854,1 para 552 $\mu\text{mol/l}$ com dicloridrato de sapropterina (diferença média MQ: -214 $\mu\text{mol/l}$ [IC de 95%: -274,1, -153,9]; $p < 0,0001$). Em doentes que estavam a receber BH_4 no

início do estudo, a concentração média absoluta de Phe diminuiu de 842,6 para 370,9 $\mu\text{mol/l}$ com sepiapterina, contra uma diminuição de 910,8 para 629,0 $\mu\text{mol/l}$ com dicloridrato de sapropterina (diferença média MQ: -248,5 $\mu\text{mol/l}$ [IC de 95%: -320,5, -176,5]; $p < 0,0001$). A sepiapterina demonstrou uma redução estatisticamente significativa maior no parâmetro de avaliação primário em comparação com a sapropterina na população global, permitindo que uma maior proporção de doentes atingisse os níveis-alvo de Phe no sangue.

Os participantes com história de alergias ou reações adversas à BH_4 sintética foram excluídos dos estudos clínicos.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Sephience em um ou mais subgrupos da população pediátrica em HPA (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral, a sepiapterina é rapidamente absorvida e as concentrações plasmáticas máximas ocorrem em aproximadamente 1 a 3 horas e diminuem rapidamente (geralmente em 12 horas) abaixo do limite de quantificação (0,75 ng/ml). A concentração máxima de sepiapterina no plasma ($C_{\text{máx}}$) foi de aproximadamente 2,80 ng/ml após a dose de 60 mg/kg/dia durante 7 dias com uma dieta rica em gordura e calorias. Não foi observada acumulação de sepiapterina após administração repetida.

A sepiapterina plasmática é extensivamente metabolizada para formar o metabolito farmacologicamente ativo BH_4 . A semivida terminal aparente para a BH_4 é de aproximadamente 5 horas. Tanto a $C_{\text{máx}}$ de BH_4 como a área sob a curva de concentração-tempo desde o tempo zero até 24 horas após a dose ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$) aumentaram com a dose, enquanto que o aumento foi menos proporcional à dose quando a dose de sepiapterina estava acima de 20 mg/kg. Não existe acumulação de BH_4 após doses repetidas de sepiapterina até 60 mg/kg durante 7 dias.

Efeito dos alimentos

Quando sepiapterina foi administrada com uma refeição com baixo teor lipídico e baixo teor calórico no intervalo de dose de 20 a 60 mg/kg, as exposições a BH_4 foram 1,69 a 1,72 vezes superiores para a $C_{\text{máx}}$ e 1,62 a 1,73 vezes superiores para a $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ em comparação com a administração em jejum. Quando sepiapterina foi administrada com uma refeição rica em gorduras e calorias elevadas, as exposições a BH_4 foram 2,21 a 2,26 vezes superiores para a $C_{\text{máx}}$ e 2,51 a 2,84 vezes superiores para a $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ em comparação com a administração em jejum.

A sepiapterina pode ser tomada com qualquer refeição a qualquer hora do dia, à mesma hora todos os dias.

Distribuição

A ligação da sepiapterina ou BH_4 às proteínas plasmáticas é baixa e a maioria das sepiapterinas e BH_4 no plasma estão livres para exercer efeitos farmacológicos. Estudos *in vitro* mostram que a sepiapterina está ligada (média de 15,4%) à proteína plasmática na presença de 0,1% de ditiotreitol no intervalo de concentração de 0,1 a 10 μM . A BH_4 estava 41,3% (a 2 μM), 33,0% (a 5 μM) e 24,1% (a 15 μM) ligada à proteína no plasma humano na presença de 0,5% de β -mercaptoetanol.

Em participantes saudáveis, observou-se uma concentração elevada de BH_4 no líquido cefalorraquidiano após administração oral repetida de sepiapterina.

Biotransformação

A sepiapterina é metabolizada pela SR/carbonil redutase e a DHFR num processo unidirecional de 2 etapas para formar a BH₄. Presume-se que o metabolismo da BH₄ siga a mesma via que a BH₄ endógena, oxidada enquanto atua como coenzima para as hidroxilases de aminoácidos aromáticos, como a PAH, tirosina hidroxilase, triptofano hidroxilase e mono-oxigenase do alquiloglicerol, e a óxido nítrico-sintetase, e alguns metabolitos, tal como a 4 α -hidroxi-tetrahidrobiopterina e a di-hidrobiopterina quinonoide, podem ser recicladas para voltar a gerar BH₄ mediada pela pterina-4 α -carbinolamina desidratase e a di-hidropterina redutase.

Foi observado um metabolismo extensivo da sepiapterina em humanos após uma dose oral única de ¹⁴C-sepiapterina. A principal via metabólica envolveu oxidação/desidrogenação, redução/oxidação, desaminação oxidativa, desidratação, clivagem de cadeia lateral e metilação, etc., isoladamente ou em combinação.

Eliminação

Após a administração oral em participantes humanos saudáveis, a sepiapterina foi extensamente metabolizada com os metabolitos excretados principalmente nas fezes. A sepiapterina plasmática diminuiu rapidamente seguindo a C_{máx} abaixo do limite de quantificação, geralmente 12 horas após a dose. A BH₄ plasmática diminuiu mono-exponencialmente após a C_{máx}. A semivida terminal foi de aproximadamente 5 horas.

Após uma dose oral única de ¹⁴C-sepiapterina em participantes adultos saudáveis, uma média de 6,71% de radioatividade administrada foi recuperada na urina e 26,18% nas fezes com a recuperação total combinada de 32,9% em 240 horas. A maioria destas radioatividades foi recuperada nas primeiras 48 horas após a dose (28,2%). A depuração renal total da radioatividade derivada da ¹⁴C-sepiapterina foi de 1,54 l/h (25,6 ml/min). A formação de metabolitos voláteis da sepiapterina no trato gastrointestinal foi confirmada num estudo *in vitro* utilizando microbiota intestinal humana.

Populações especiais

Idade

Doentes com PKU de todas as idades tinham sido incluídos nos estudos clínicos de Fase 3. Exceto no que diz respeito ao efeito alométrico na depuração e volume de distribuição, não foi identificado qualquer efeito da idade adicional no estudo de FC (farmacocinética) populacional.

Etnia e Raça

As exposições mais elevadas à BH₄ foram observadas em indivíduos asiáticos. No estudo de grupo étnico japonês, foi observada uma AUC_{0-última} 10% a 24% superior e C_{máx} de BH₄ 14% a 29% mais elevada em participantes japoneses em comparação com não japoneses no intervalo de dose de sepiapterina de 20 a 60 mg/kg.

Insuficiência renal

A FC e a segurança da sepiapterina não foram estudadas em doentes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática

A FC e a segurança da sepiapterina não foram estudadas em doentes com insuficiência hepática.

Interações medicamentosas

Estudos in vitro

Estudos *in vitro* indicam que é improvável que a sepiapterina e BH₄ sejam agentes do metabolismo mediado pelo CYP450.

In vitro, a sepiapterina não inibiu o CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 ou induziu o CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4.

Estudos in vivo

Em participantes saudáveis, a coadministração de sepiapterina (20 mg/kg) com uma dose única do inibidor da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP), curcumina (2 g), aumentou ligeiramente as exposições de BH₄. As razões médias geométricas estimadas gerais (GMR) (IC de 90%) para o BH₄ C_{max} e área sob a curva concentração-tempo do tempo zero ao tempo da última medição quantificável (AUC_{0-último}) quando a sepiapterina foi coadministrada com curcumina em comparação com a sepiapterina isolada foram de 1,24 (1,15-1,33) e 1,20 (1,13-1,28), respetivamente. Este aumento modesto não é considerado clinicamente relevante.

A coadministração de uma dose única de sepiapterina na dose terapêutica máxima de 60 mg/kg com o substrato de BCRP a rosuvastatina (10 mg) não teve qualquer efeito sobre a FC da rosuvastatina. As GMR estimadas globais (IC de 90%) para a C_{max} de rosuvastatina e a AUC_{0-última} quando a rosuvastatina foi coadministrada com sepiapterina em comparação com rosuvastatina isoladamente foram de 1,13 (1,00-1,28) e 1,02 (0,93-1,13), respetivamente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Em ratos, após administração oral repetida, foram observados casos de degeneração/regeneração dos túbulos renais relacionados com sepiapterina, inflamação intersticial e fibrose como resultado da deposição de cristais nos túbulos papilares coletores. Estes resultados foram parcialmente reversíveis após um período de recuperação de 4 semanas e não ocorreu toxicidade renal nos níveis de exposição a BH₄ 2 vezes os níveis de exposição clínica a BH₄ na dose humana máxima recomendada (MRHD, maximum recommended human dose).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina (E460)
Isomaltitol (E953)
Manitol (E421)
Croscarmellose sódica (E468)
Goma xantana (E415)
Sílica coloidal anidra ou dióxido de silício coloidal (E551)
Sucralose (E955)
Estearato de magnésio (E470)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após a reconstituição

Cada dose deve ser imediatamente administrada após a reconstituição. A solução reconstituída deve ser eliminada se não for utilizada no prazo de 24 horas quando mantida refrigerada (2 °C - 8 °C) ou no prazo de 6 horas a temperatura inferior a 25 °C.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer temperatura especial de conservação.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Saquetas de folha de alumínio laminada seladas a calor: Tereftalato de polietileno, polietileno branco extrudido (liga de poliéster/folha), folha de alumínio (barreira de humidade) e resina ionomérica selada a calor (adesiva).

Cada embalagem contém 30 saquetas de dose unitária.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Instruções para administração através da sonda de alimentação entérica

- 1) Certifique-se de que o tubo de alimentação entérica (tamanho 6 Fr ou 8 Fr) está livre de obstrução antes da administração.
- 2) Lave o tubo de alimentação entérica com 10 ml de água.
- 3) Administrar a dose necessária de Sephience pó oral no prazo de 30 minutos após a mistura (ver secção 4.2).
- 4) Dilua no tubo de alimentação entérica com, pelo menos, 5 ml (tubo 6 Fr) ou 15 ml (tubo 8 Fr) de água e administre o conteúdo.

Este medicamento é compatível para utilização com tubo de alimentação entérica de silicone e poliuretano.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de junho de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão de risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DE CARTÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sephience 250 mg pó oral em saqueta
sepiapterina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada saqueta contém 250 mg de sepiapterina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém isomaltitol (E953). Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó oral
30 saquetas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

Administrar imediatamente cada dose após a reconstituição. Eliminar a mistura se não for utilizada no prazo de 24 horas quando refrigerada (2 °C - 8 °C) ou no prazo de 6 horas se conservada a temperatura inferior a 25 °C.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1939/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Sephience 250 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SAQUETA DE ALUMÍNIO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Sephience 250 mg pó oral em saqueta
sepiapterina
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

250 mg

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa de cartão

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sephience 1000 mg pó oral em saqueta
sepiapterina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada saqueta contém 1000 mg de sepiapterina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém isomaltitol (E953). Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó oral
30 saquetas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

Administrar imediatamente cada dose após a reconstituição. Eliminar a mistura se não for utilizada no prazo de 24 horas quando refrigerada (2 °C - 8 °C) ou no prazo de 6 horas se conservada a temperatura inferior a 25 °C.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1939/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Sephience 1000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Saqueta de alumínio

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Sephience 1000 mg pó oral em saqueta
sepiapterina
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1000 mg

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Sephience 250 mg pó oral em saqueta
Sephience 1000 mg pó oral em saqueta
sepiapterina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Poderá ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Sephience e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Sephience
3. Como tomar Sephience
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Sephience
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Sephience e para que é utilizado

Sephience contém a substância ativa sepiapterina, que é uma versão sintética de uma substância naturalmente presente no corpo necessária para produzir o cofator BH4. Esta é necessária para certas enzimas (proteínas) no corpo para decompor o aminoácido Phe em tirosina.

Sephience é utilizado para tratar a hiperfenilalaninemia (níveis elevados de Phe no sangue) em doentes de todas as idades com fenilcetonúria (PKU). Os nossos corpos decompõem as proteínas dos alimentos em aminoácidos. A PKU é uma doença hereditária onde as pessoas não conseguem decompor o aminoácido Phe, causando uma acumulação deste no sangue e no cérebro que pode ser prejudicial.

A sepiapterina ajuda o corpo a decompor a Phe, o que permite reduzir o excesso prejudicial de fenilalanina no sangue.

2. O que precisa de saber antes de tomar Sephience

Não tome Sephience

- se tem alergia à sepiapterina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Sephience.

Quando estiver a ser tratado com Sephience, o seu médico ou enfermeiro irá testar regularmente o seu sangue para verificar os seus níveis de Phe.

Os dados de segurança a longo prazo em doentes com PKU são limitados (ver secção 4 para efeitos indesejáveis avaliados até à data para Sephience).

Outros medicamentos e Sephience

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. **Em particular**, deve informar o seu médico se estiver a utilizar quaisquer medicamentos chamados “inibidores di-hidrofolato redutase (DHFR)” que incluem antibióticos, imunossuppressores e medicamentos utilizados para tratar o cancro (por exemplo, trimetoprima, metotrexato, pemetrexede, pralatrexato e trimetrexato), medicamentos que provocam a dilatação dos vasos sanguíneos (tais como trinitrato de gliceril (GTN), dinitrato de isossórbido (ISDN), nitroprussiato de sódio (SNP), molsidomina, minoxidil) ou levodopa (utilizado para tratar a doença de Parkinson). A utilização destes medicamentos pode necessitar de uma monitorização mais frequente do seu sangue.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Como precaução, é preferível evitar a utilização de sepiapterina se estiver grávida ou a amamentar.

Não se espera que Sephience afete a fertilidade.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se espera que a Sephience afete a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Sephience contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por saqueta, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Sephience contém isomaltitol (E953)

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Sephience

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Sephience está disponível em pó que é dissolvido num líquido, tal como água ou sumo de maçã ou outros alimentos moles e a mistura é depois levada à boca. Este medicamento também pode ser tomado através de uma sonda de alimentação entérica.

Qual a quantidade de Sephience a tomar

A dose, que depende da sua idade e peso em quilogramas (kg) será calculada pelo seu médico que o prescreve para si (ou para o seu filho). Com base na dose calculada, o seu médico irá indicar quantas saquetas deve tomar diariamente.

A dose recomendada é:

Crianças com menos de 2 anos

- Menos de 6 meses de idade: 7,5 mg/kg de peso corporal uma vez por dia
- Entre 6 e 12 meses de idade: 15 mg/kg de peso corporal uma vez por dia
- Entre 12 e 24 meses de idade: 30 mg/kg de peso corporal uma vez por dia

Adultos e crianças com mais de 2 anos de idade

A dose recomendada é de 60 mg/kg de peso corporal uma vez por dia.

Como tomar Sephience

Sephience pode ser misturado com água, sumo de maçã ou alimentos moles, como puré de maçã ou compota. A dose baseia-se na idade e no peso corporal. O seu médico irá dizer-lhe:

- Que dose de saqueta utilizar (250 mg ou 1000 mg)
- A quantidade de água, sumo de maçã ou alimentos moles a adicionar a Sephience
- A quantidade que terá de tomar para a sua dose prescrita
- Se necessário, Sephience pode ser administrado através da sonda de alimentação entérica. Para obter detalhes de como o fazer, pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Existem 4 grupos de dosagem com base na idade e no peso.

1. Para bebés com idade inferior a 12 meses e com peso igual ou inferior a 16 kg (ver Tabela 1)

- Tome este medicamento exatamente conforme indicado pelo seu médico, de acordo com a sua dose prescrita.
- Será utilizada **uma** saqueta para doentes neste grupo de dosagem.
- Antes de abrir a saqueta de Sephience pó oral, agite-a ou bata numa superfície dura para se certificar de que o pó está no fundo.
- Abra a saqueta de Sephience pó oral rasgando/ou cortando cuidadosamente o topo da saqueta.
- Misture **uma** saqueta de 250 mg em **9 ml** de água ou sumo de maçã.
- Misture bem durante 30 segundos ou mais até a mistura não apresentar grumos.
- Uma vez misturada, a mistura deve ser imediatamente administrada; caso contrário, a mistura pode ser armazenada até 24 horas num frigorífico (2 °C - 8 °C) ou durante 6 horas quando armazenada abaixo de 25 °C.
- Se não for imediatamente administrada, a mistura deve ser novamente misturada, imediatamente antes da administração, durante pelo menos 30 segundos ou mais até que a mistura deixe de ter grumos.
- Administrar a dose necessária (ver Tabela 1) na boca utilizando uma seringa ou na sonda de alimentação entérica.
- Para garantir a administração completa da dose, dilua água ou sumo adicional (pelo menos 15 ml) na seringa e engula imediatamente o conteúdo.

Tabela 1: Como calcular a dose para crianças com menos de 12 meses de idade por peso corporal

Peso (kg)	Dose: 7,5 mg/kg/dia		Dose: 15 mg/kg/dia	
	Idade: 0 a menos de 6 meses		Idade: 6 meses a menos de 12 meses	
	Número de saquetas de 250 mg a usar	Volume a administrar (ml)	Número de saquetas de 250 mg a usar	Volume a administrar (ml)
2	1	0,6	1	1,2
3	1	0,9	1	1,8
4	1	1,2	1	2,4
5	1	1,5	1	3
6	1	1,8	1	3,6
7	1	2,1	1	4,2
8	1	2,4	1	4,8
9	1	2,7	1	5,4
10	1	3	1	6
11	1	3,3	1	6,6
12	1	3,6	1	7,2
13	1	3,9	1	7,8
14	1	4,2	1	8,4
15	1	4,5	1	9
16	1	4,8	1	9,6

2. Para crianças dos 12 meses a menos de 2 anos de idade e com peso igual ou inferior a 16 kg (ver Tabela 2)

- Tome este medicamento exatamente conforme indicado pelo seu médico, de acordo com a dose prescrita.
- Antes de abrir a(s) saqueta(s) de Sephience pó oral, agite-a(s) ou bata numa superfície dura para se certificar de que o pó está no fundo.
- Abra a(s) saqueta(s) de Sephience pó oral rasgando/ou cortando cuidadosamente o topo da saqueta.
- Misture cada saqueta de 250 mg (ver Tabela 2) com **9 ml** de água ou sumo de maçã. Quando for recomendada mais do que uma saqueta, as saquetas podem ser misturadas em conjunto com a quantidade correspondente de água ou sumo de maçã (por exemplo, duas saquetas de 250 mg misturadas com 18 ml de água ou sumo de maçã).
- Misture bem durante, pelo menos 30 segundos ou mais até a mistura não apresentar grumos.
- Uma vez misturada, a dose deve ser imediatamente administrada; caso contrário, a mistura pode ser armazenada durante 24 horas no frigorífico (2 °C - 8 °C) ou durante 6 horas quando armazenada abaixo de 25 °C.
- Se não for imediatamente tomada, a mistura deve ser novamente misturada, imediatamente antes da administração, durante pelo menos 30 segundos ou mais até que a mistura não tenha grumos.
- Administrar a dose necessária (ver Tabela 2) na boca utilizando uma seringa ou na sonda de alimentação entérica.
- Para garantir a administração completa da dose, dilua água ou sumo adicional (pelo menos 15 ml) na seringa e engula imediatamente o conteúdo.

Tabela 2: Como calcular a dose para crianças com 12 meses a menos de 2 anos de idade pelo peso corporal

Peso (kg)	Dose: 30 mg/kg/dia	
	Idade: 12 meses a menos de 2 anos	
	Número de saquetas de 250 mg	Volume a administrar (ml)
2	1	2,4
3	1	3,6
4	1	4,8
5	1	6
6	1	7,2
7	1	8,4
8	1	9,6
9	2	10,8
10	2	12
11	2	13,2
12	2	14,4
13	2	15,6
14	2	16,8
15	2	18
16	2	19,2

3. Para crianças com mais de 2 anos e peso igual ou inferior a 16 kg (ver Tabela 3)

- Tome este medicamento exatamente conforme indicado pelo seu médico, de acordo com a dose prescrita.
- Antes de abrir a(s) saqueta(s) de Sephience pó oral, agite-a(s) ou bata numa superfície dura para se certificar de que o pó está no fundo.
- Abra a(s) saqueta(s) de Sephience pó oral rasgando/ou cortando cuidadosamente o topo da saqueta.
- Misture cada saqueta de 250 mg (ver Tabela 3) com **9 ml** de água ou sumo de maçã. As saquetas podem ser misturadas em conjunto com a quantidade correspondente de água ou sumo

de maçã (por exemplo, duas saquetas de 250 mg misturadas com 18 ml de água ou sumo de maçã).

- Misture bem durante, pelo menos 30 segundos ou mais até a mistura não apresentar grumos.
- Uma vez misturada, a dose deve ser administrada imediatamente; caso contrário, a mistura pode ser armazenada durante 24 horas no frigorífico (2 °C - 8 °C) ou no prazo de 6 horas quando armazenada abaixo de 25 °C.
- Se não for imediatamente tomada, a mistura deve ser novamente misturada, imediatamente antes da administração, durante pelo menos 30 segundos ou mais até que a mistura não tenha grumos.
- Administrar a dose necessária (ver Tabela 3) na boca utilizando uma seringa ou copo ou na sonda de alimentação entérica.
- Para garantir a administração completa da dose, dilua água ou sumo adicional (pelo menos 15 ml) na seringa e engula imediatamente o conteúdo.

Tabela 3: Como calcular a dose para doentes com mais de 2 anos de idade que pesem 16 kg ou menos

Peso (kg)	Dose: 60 mg/kg/dia	
	Idade: 2 anos ou mais	
	Número de saquetas de 250 mg	Volume a administrar (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

* Em vez de quatro saquetas de 250 mg, pode ser administrada uma saqueta completa de 1000 mg misturada com 36 ml de água ou sumo de maçã. Esta mistura deve ser administrada com uma seringa, de acordo com volume de dose administrado detalhado na Tabela 5.

4. Para doentes com idade igual ou superior a 2 anos e peso superior a 16 kg (ver Tabela 4)

- Tome este medicamento exatamente conforme indicado pelo seu médico, de acordo com a dose prescrita.
- Antes de abrir a(s) saqueta(s) de Sephience pó oral, agite-a(s) ou bata numa superfície dura para se certificar de que o pó está no fundo.
- Abra a(s) saqueta(s) de Sephience pó oral rasgando/ou cortando cuidadosamente o topo da saqueta.
- Misture cada saqueta (ver Tabela 4) com água ou sumo de maçã (9 ml para cada saqueta de 250 mg; 20 ml para cada saqueta de 1000 mg) ou 2 colheres de sopa de puré de maçã ou compota. Quando for recomendada mais do que uma saqueta, as saquetas podem ser misturadas em conjunto com a quantidade correspondente de água ou sumo de maçã (por exemplo, uma saqueta de 250 mg misturada com 9 ml de água ou sumo de maçã e uma saqueta de 1000 mg misturada com 20 ml de água ou sumo de maçã).
- Se usar água ou sumo de maçã, misture bem durante pelo menos 30 segundos ou mais até a mistura não ter grumos.
- Se utilizar puré de maçã ou compota, misture bem durante pelo menos 60 segundos ou mais até a mistura não ter grumos.

- Uma vez misturada, a dose deve ser administrada imediatamente; caso contrário, a mistura pode ser armazenada durante 24 horas no frigorífico (2 °C - 8 °C) ou no prazo de 6 horas quando armazenada abaixo de 25 °C.
- Se não for tomada imediatamente, a mistura deve ser novamente misturada, imediatamente antes da administração, durante pelo menos 30 segundos ou 60 segundos, conforme indicado acima.
- Beba ou administre a dose necessária (ver Tabela 4), na boca utilizando um copo de vidro ou de plástico ou administre a dose necessária na sonda de alimentação entérica.
- Enxague o recipiente com água ou sumo de maçã adicionais (pelo menos 15 ml) e engula para garantir que é tomada uma dose completa.

Tabela 4: Como calcular o volume necessário para a dose para doentes com idade igual ou superior a 2 anos e com peso superior a 16 kg

Número de saquetas de 250 mg	Número de saquetas de 1000 mg	Volume de água ou sumo de maçã a adicionar (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

Caso se tenha esquecido de tomar Sephience

Caso se esqueça de tomar a dose na altura certa, tome-a assim que se lembrar no mesmo dia ou no dia seguinte, como normalmente.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Sephience

Não pare de tomar Sephience sem falar previamente com o seu médico, uma vez que os níveis de fenilalanina no seu sangue podem aumentar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Infecção respiratória superior (nariz e garganta)
- Dor de cabeça
- Diarreia
- Dor abdominal (barriga)

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Fezes com cor invulgar
- Baixos níveis de fenilalanina (um aminoácido essencial) no sangue

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Sephience

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na saqueta e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer temperatura especial de conservação.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após misturar o medicamento, tome-o imediatamente. Caso contrário, a mistura pode ser armazenada até 24 horas no frigorífico (2 °C - 8 °C) ou no prazo de 6 horas abaixo de 25 °C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Sephience

- A substância ativa é sepiapterina. Cada saqueta contém 250 mg ou 1000 mg de sepiapterina.
- Os outros componentes são celulose microcristalina (E460), isomaltitol (E953), manitol (E421), croscarmelose sódica (E468), goma xantana (E415), sílica coloidal anidra ou dióxido de silício coloidal (E551), sucralose (E955) e estearato de magnésio (E470). Ver secção 2 para mais informações sobre isomaltitol (E953) e sódio.

Qual o aspeto de Sephience e conteúdo da embalagem

O pó oral é de cor amarela a laranja. O pó é colocado em saquetas de utilização única contendo 250 mg ou 1000 mg de sepiapterina.

Sephience está disponível em embalagens contendo 30 saquetas de 250 mg ou 1000 mg.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.