

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sephience 250 mg pulbere orală în plic
Sephience 1 000 mg pulbere orală în plic

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Sephience 250 mg pulbere orală în plic

Fiecare plic conține 250 mg de sepiapterină.

Sephience 1 000 mg pulbere orală în plic

Fiecare plic conține 1 000 mg de sepiapterină.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Sephience 250 mg pulbere orală în plic

Fiecare plic conține 400 mg de isomalt.

Sephience 1 000 mg pulbere orală în plic

Fiecare plic conține 1 600 mg de isomalt.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere orală.

Pulbere galbenă până la portocalie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Sephience este indicat pentru tratamentul hiperfenilalaninemiei (HPA) la pacienți adulți, adolescenți și copii cu fenilcetonurie (FCU).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Sephience trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în tratamentul FCU.

Doze

Doza recomandată (mg/kg/zi) de Sephience care trebuie administrată pe cale orală o dată pe zi se bazează pe vârstă și greutatea corporală (vezi Tabelul 1). Doza maximă recomandată este de 60 mg/kg/zi. Doza recomandată de Sephience la pacienții cu vârsta ≥ 2 ani este de 60 mg/kg/zi. Cu

toate acestea, doza poate fi ajustată la o doză mai mică, dacă medicul curant consideră că este necesar sau adecvat.

Tabelul 1: Doza recomandată în funcție de vârsta și greutatea corporală ale pacientului

Vârsta	Doză recomandată (mg/kg) de Sephience pe zi
între 0 și <6 luni	7,5 mg/kg/zi
între 6 și <12 luni	15 mg/kg/zi
12 luni până la <2 ani	30 mg/kg/zi
≥2 ani	60 mg/kg/zi

Tabelele 2 până la 5 de mai jos furnizează informații privind schemele terapeutice, în funcție de grupa de vârstă, pentru pacienții cu greutatea de 16 kg sau mai puțin, cu doze diferite (7,5, 15, 30 și 60 mg/kg/zi).

Tabelul 2: Doza recomandată de Sephience pulbere orală în plic în funcție de greutatea corporală la pacienții copii cu vârsta sub 6 luni

	7,5 mg/kg/zi		
	între 0 și <6 luni		
Greutate (kg)	Doză totală (mg)	Număr de plicuri (250 mg)	Volum de administrat (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

Tabelul 3: Doza recomandată de Sephience pulbere orală în plic în funcție de greutatea corporală la pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și mai puțin de 12 luni

	15 mg/kg/zi		
	între 6 luni și <12 luni		
Greutate (kg)	Doză totală (mg)	Număr de plicuri (250 mg)	Volum de administrat (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

	15 mg/kg/zi		
	între 6 luni și <12 luni		
Greutate (kg)	Doză totală (mg)	Număr de plicuri (250 mg)	Volum de administrat (ml) (25 mg/ml)
11	165	1	6,6
12	180	1	7,2
13	195	1	7,8
14	210	1	8,4
15	225	1	9
16	240	1	9,6

Tabelul 4: Doza recomandată de Sephience pulbere orală în plic în funcție de greutatea corporală la pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 12 luni și mai puțin de 2 ani

Doză	30 mg/kg/zi		
	între 12 luni și <2 ani		
Greutate (kg)	Doză totală (mg)	Număr de plicuri (250 mg)	Volum de administrat (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

Tabelul 5: Doza recomandată de Sephience pulbere orală în plic în funcție de greutatea corporală la pacienții copii cu vârsta de 2 ani și peste

Doză	60 mg/kg/zi		
	≥2 ani		
Greutate (kg)	Doză totală (mg)	Număr de plicuri dizolvate (250 mg)	Volum de administrat (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

* În loc de patru plicuri de 250 mg, un plic întreg a 1 000 mg poate fi amestecat cu 36 ml de apă sau suc de mere. Acest amestec trebuie administrat cu o seringă, conform volumului de administrat detaliat în Tabelul 5.

Doza recomandată de Sephience pulbere orală în plic în funcție de greutatea corporală pentru pacienții cu vârsta de 2 ani și peste și cu greutatea de peste 16 kg

Doza recomandată este de 60 mg/kg/zi.

Doza zilnică calculată trebuie rotunjită la cel mai apropiat multiplu de 250 mg sau 1 000 mg, după caz. De exemplu, o doză calculată de 1 251 până la 1 374 mg trebuie rotunjită în jos la 1 250 mg, corespunzător la 1 plic×250 mg și 1 plic×1 000 mg. O doză calculată de 1 375 până la 1 499 mg trebuie rotunjită până la 1 500 mg, corespunzător la 2×250 mg plicuri și 1×1 000 mg.

Doză omisă

O doză omisă trebuie luată cât mai curând posibil. Schema terapeutică stabilită trebuie reluată în ziua următoare.

Întreruperea tratamentului

În studiul pivot de fază 3, pentru determinarea răspunsului a fost utilizat un prag de reducere de 15% sau mai mare a concentrațiilor de fenilalanină (phenylalanine - Phe) din sânge.

Nu sunt disponibile date controlate privind eficacitatea și siguranța la pacienții care nu prezintă o reducere de 15% sau mai mare a concentrațiilor de Phe din sânge după administrarea sepiapterinei timp de 14 zile.

Determinarea receptivității pentru un pacient cu FCU și întreruperea utilizării medicamentului este la latitudinea medicului curant.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea Sephience la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste nu au fost stabilite. Se recomandă prudență la prescrierea la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste.

Insuficiență renală

Siguranța și eficacitatea Sephience la pacienții cu insuficiență renală nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea Sephience la pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

În studiile clinice de fază 3 pentru Sephience, unii copii și adolescenți au prezentat hipofenilalaninemie, inclusiv unii pacienți cu valori scăzute ale concentrațiilor de Phe în sânge la evaluări repetate (vezi pct. 4.8).

Mod de administrare

Administrare orală.

Sephience trebuie administrat o dată pe zi, în timpul mesei, utilizând doza exprimată ca mg/kg.

Pulberea orală Sephience este disponibilă în plicuri individuale a 250 mg sau 1 000 mg și trebuie amestecată în apă, suc de mere sau cu o cantitate mică de alimente moi, cum ar fi sosul de mere și gemurile.

Sephience este destinat utilizării pe termen lung.

Pacienți cu greutatea de 16 kg sau mai mică

Sephience trebuie amestecat cu apă sau suc de mere (9 ml pentru fiecare plic de 250 mg; 36 ml pentru fiecare plic de 1 000 mg), iar o parte a acestui amestec care corespunde unei doze necesare trebuie administrată oral cu ajutorul unei seringi pentru administrare orală. Preparatul trebuie amestecat bine, timp de cel puțin 30 de secunde, până când devine uniform și lipsit de cocoloașe, înainte de a fi extras în seringă de administrare. După amestecare, doza trebuie administrată imediat. Dacă nu se utilizează imediat, amestecul lichid poate fi administrat în decurs de 6 ore atunci când este păstrat la temperatura camerei (sub 25 °C) sau de 24 de ore, dacă este păstrat la frigider (2 °C - 8 °C). Preparatul trebuie amestecat din nou timp de cel puțin 30 de secunde, înainte de administrare. A se clăti suplimentar seringă cu apă sau suc (cel puțin 15 ml), pentru a îndepărta orice reziduuri, iar conținutul trebuie înghițit imediat.

Pacienți cu greutatea de peste 16 kg

Sephience trebuie amestecat cu apă sau suc de mere (9 ml pentru fiecare plic de 250 mg; 36 ml pentru fiecare plic de 1 000 mg) sau alimente moi (2 linguri în total). Preparatul trebuie amestecat bine, timp de cel puțin 30 de secunde, cu apă sau suc de mere sau timp de cel puțin 60 de secunde cu alimente moi, până când devine uniform și lipsit de cocoloașe. După amestecare, doza trebuie administrată imediat. Dacă nu se administrează imediat, amestecul lichid poate fi administrat în decurs de 6 ore atunci când este păstrat la temperatura camerei (sub 25 °C) sau de 24 de ore dacă este păstrat la frigider (2 °C - 8 °C). Amestecul lichid și amestecul cu alimente moi trebuie amestecat din nou, timp de cel puțin 30 de secunde și, respectiv, 60 de secunde, înainte de administrare. A se clăti suplimentar recipientul cu apă sau suc (cel puțin 15 ml), pentru a îndepărta orice reziduuri, iar conținutul trebuie înghițit imediat.

Administrare printr-o sondă de nutriție enterală

Pulberea orală Sephience poate fi administrată printr-o sondă de nutriție enterală Fr 6 sau Fr 8, după amestecarea cu apă. Trebuie urmate instrucțiunile producătorului sondei de alimentare înainte de administrarea medicamentului. Pentru instrucțiuni privind prepararea Sephience înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Aport alimentar

Pacienții tratați cu Sephience trebuie să efectueze evaluări clinice regulate, pentru a se conforma cu recomandările furnizorului lor de servicii medicale cu privire la aportul alimentar adecvat de Phe (cum ar fi monitorizarea concentrațiilor de Phe și tirozină din sânge și aportul nutrițional).

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai dihidrofolat reductazei (DHFR)

Administrarea concomitentă a sepiapterinei cu inhibitori ai DHFR (de exemplu, trimetoprim, metotrexat, pemetrexed, pralatrexat și trimetrexat) poate necesita o monitorizare mai frecventă a concentrațiilor de Phe din sânge (vezi pct. 4.5).

Date privind siguranță pe termen lung

Datele privind siguranța pe termen lung la pacienții cu FCU sunt limitate (vezi pct. 4.8 pentru reacțiile adverse evaluate până în prezent pentru sepiapterină).

Excipienți cu efect cunoscut

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per plic, adică practic „nu conține sodiu”.

Conținut de isomalt

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inhibitori ai sepiapterinei reductazei (SR)

Sepiapterina cu administrare orală este absorbită și convertită rapid și masiv de SR și carbonil reductază în 7,8-dihidrobiopterină (BH2), care este apoi convertită unidirecțional în BH4 de către DHFR. Se preconizează că administrarea concomitentă a unui inhibitor SR va avea un efect minim asupra metabolizării sepiapterinei, datorită efectului compensator al carbonil reductazei. La pacienții cu deficit de SR au fost raportate valori normale ale concentrațiilor de Phe. Cu toate acestea, se recomandă precauție și o monitorizare mai frecventă a concentrațiilor de Phe din sânge atunci când se administrează Sephience concomitent cu inhibitori ai SR, cum ar fi sulfasalazina sau sulfametoxazolul.

Inhibitori ai DHFR

DHFR mediază conversia BH2 în BH4, astfel inhibarea DHFR ar putea avea drept rezultat potențial o concentrație redusă a BH4. Totuși, impactul asupra concentrației de sepiapterină se preconizează a fi minim, datorită existenței mai multor căi de eliminare. Se impune prudență și monitorizarea mai frecventă a concentrațiilor de Phe din sângele pacienților atunci când sepiapterina este administrată concomitent cu un inhibitor al DHFR, cum ar fi trimetoprim, metotrexat, pemetrexed, pralatrexat și trimetrexat (vezi pct. 4.4).

Medicamente vasodilatatoare

Se recomandă precauție în timpul utilizării concomitente a Sephience cu medicamente care cauzează vasodilatare prin afectarea metabolismului sau acțiunii oxidului nitric (NO), inclusiv donorii clasici de NO (de exemplu, nitroglicerină [GTN], isosorbit dinitrat [ISDN], nitroprusiat de sodiu [SNP] și molsidomină), inhibitorii fosfodiesterazei de tip 5 (PDE-5) (de exemplu, sildenafil, vardenafil sau tadalafil) și minoxidilul. În studiile la animale, BH4 administrat pe cale orală concomitent cu un inhibitor al PDE-5 nu a avut niciun efect asupra tensiunii arteriale.

Levodopa

Se va exercita precauție atunci când se prescrie Sephience pacienților cărora li se administrează tratament cu levodopa, cu monitorizarea tulburărilor neurologice precum exacerbară convulsiilor, creșterea excitabilității și a iritabilității, crizele convulsive și exacerbară crizelor convulsive.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea sepiapterinei la femeile gravide sunt limitate.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu există studii adecvate și bine controlate cu sepiapterină la femeile gravide.

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Sephience în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă sepiapterina/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Sephience, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii clinice privind efectul sepiapterinei asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sephience nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

După cum se arată în tabelul de mai jos, reacțiile adverse cele mai frecvente au fost: infecție a tractului respirator superior (19,8%), cefalee (15,3%), diaree (14,9%), urmate de durere abdominală (12,2%) și modificări ale culorii materiilor fecale (4,5%) și hipofenilalaninemie (2,7%).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Selectarea reacțiilor adverse la sepiapterină s-a bazat pe dovezi din studiile clinice. Frecvența reacțiilor adverse, așa cum este prezentată mai jos în lista tabelară, a fost calculată pe baza datelor cumulate din cele 2 studii clinice pivot la pacienți cu FCU (studiul PTC923-MD-003-FCU și studiul PTC923-MD-004-FCU). Aceste date au inclus 222 de pacienți care au fost expuși la sepiapterină până la 60 mg/kg/zi, dintre care: 15 (6,8%) aveau <2 ani, 25 (11,3%) aveau vârsta cuprinsă între 2 și <6 ani, 46 (20,7%) aveau vârsta cuprinsă între 6 și <12 ani, 55 (24,8%) aveau vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani și 81 (36,5%) aveau vârsta ≥ 18 ani, iar durata mediană a tratamentului (în săptămâni) a fost de 34,286.

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos (Tabelul 6) în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO). În cadrul fiecărei grupe ASO, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 6: Reacții adverse

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecție a tractului respirator superior
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree Durere abdominală*
	Frecvente	Modificări ale culorii materiilor fecale
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hipofenilalaninemie

* Gruparea a 3 termeni preferați MedDRA: durere abdominală, durere la nivelul abdomenului superior, disconfort abdominal.

Copii și adolescenți

În general, în studiile clinice privind FCU, sepiapterina a fost bine tolerată la pacienții copii și adolescenți. Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la toate grupele de vârstă de pacienți copii și adolescenți au fost similare cu cele observate la adulți. Datele privind siguranța pe termen lung sunt limitate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu este disponibil niciun antidot specific pentru supradozajul cu Sephience. Tratamentul supradozajului cu Sephience va consta în îngrijire medicală de susținere, inclusiv monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte produse pentru tractul digestiv și metabolism, diferite produse pentru tractul digestiv și metabolism, codul ATC: A16AX28

Mecanism de acțiune

Sepiapterina este un precursor natural al cofactorului enzimatic BH₄, un cofactor critic pentru fenilalanin hidroxilază (FAH). Sepiapterina acționează ca un însoțitor farmacologic dublu (sepiapterină și BH₄, fiecare cu propria sa afinitate de legare la varianta FAH), inclusiv variantele FAH care se găsesc în mod obișnuit în FCU și sunt cunoscute a fi insensibile la BH₄, pentru a îmbunătăți activitatea enzimei FAH defecte, obținând o concentrație crescută de BH₄ la nivel intracelular. Prin îmbunătățirea stabilității conformaționale a enzimei FAH pliată incorect și creșterea concentrațiilor intracelulare de BH₄, sepiapterina poate reduce în mod eficient concentrațiile de Phe din sânge.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea sepiapterinei a fost evaluată în cadrul a patru studii clinice la pacienți cu FCU.

Studiul 1 (PTC923-MD-003-FCU) a fost un studiu clinic în 2 părți, global, în regim dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, la 157 de pacienți cu FCU de toate vârstele.

Partea 1 a studiului a fost reprezentată de testarea răspunsului la sepiapterină, cu 14 zile de tratament în regim deschis cu sepiapterină, urmate de cel puțin 14 zile de eliminare a sepiapterinei. În plus, 73,1% (114/156) dintre participanții la studiu au demonstrat o reducere $\geq 15\%$ a valorilor concentrațiilor de Phe din sânge, ca răspuns la sepiapterină. Doza de sepiapterină la pacienții cu vârsta ≥ 2 ani a fost de 60 mg/kg/zi.

Subiecții au fost instruiți să își continue regimul alimentar obișnuit, fără modificări.

Pacienții cu vârsta ≥ 2 ani care au prezentat o reducere $\geq 15\%$ a valorilor concentrațiilor de Phe din sânge au fost clasificați ca răspunzând la medicament și au continuat în Partea 2 (n = 110). După perioada de eliminare din Partea 1, pacienții au fost randomizați în mod egal fie la sepiapterină 20 mg/kg/zi în Săptămânile 1 și 2, 40 mg/kg/zi în Săptămânile 3 și 4, 60 mg/kg/zi în Săptămânile 5 și 6 (n = 56), fie la placebo (n = 54), timp de 6 săptămâni. Criteriul principal de eficacitate a fost

reprezentat de modificările medii a valorilor concentrațiilor de Phe din sânge de la intrarea în studiu până în Săptămânile 5 și 6 în grupul tratat cu sepiapterină, comparativ cu modificarea medie în grupul cu administrare de placebo la pacienții care au demonstrat o reducere $\geq 30\%$ a valorilor concentrațiilor de Phe din sânge în timpul Părții 1. În Partea 2, datele demografice au fost bine echilibrate între cele 2 brațe de tratament (Tabelul 7). Vârsta mediană la momentul consimțământului informat a fost de 14 ani (interval: 2-54), iar participanții, în ceea ce privește rasa, au fost predominant caucazieni (91,8%). Peste jumătate (65,5%) dintre cei 110 participanți au avut FCU diagnosticată la naștere, iar majoritatea (82,7%) au avut FCU non-clasică „definită biochimic”.

Tabelul 7: Date demografice și caracteristici la intrarea în studiu

	Participanții numai în Partea 1 (N = 47)	Participanți randomizați și tratați în Partea 2			Participanții tratați în general (N = 157)
		Sepiapterină (N = 56)	Placebo (N = 54)	General (N = 110)	
Vârsta (ani)					
N	47	56	54	110	157
Medie (AS)	18,4 (15,07)	16,5 (11,12)	18,4 (10,65)	17,4 (10,88)	17,7 (12,24)
Mediană (min, max)	15,0 (1, 61)	13,0 (2, 47)	15,0 (4, 54)	14,0 (2, 54)	14,0 (1, 61)
Categorie de vârstă, n (%)					
≥1 - <2 ani	3 (6,4)	0	0	0	3 (1,9)
≥2 - <6 ani	5 (10,6)	7 (12,5)	3 (5,6)	10 (9,1)	15 (9,6)
≥6 - <12 ani	11 (23,4)	17 (30,4)	12 (22,2)	29 (26,4)	40 (25,5)
≥12 - <18 ani	10 (21,3)	14 (25,0)	19 (35,2)	33 (30,0)	43 (27,4)
>18 ani	18 (38,3)	18 (32,1)	20 (37,0)	38 (34,5)	56 (35,7)

AS, abatere standard

Diferența dintre cele 2 grupuri de tratament a fost semnificativă statistic ($p < 0,0001$) (Tabelul 8).

Tabelul 8: Modificarea medie a valorilor concentrațiilor de Phe din sânge de la intrarea în studiu până în Săptămâna 5 și Săptămâna 6, în Partea 2 (set de analiză primară cu reducere a concentrațiilor de Phe din sânge $\geq 30\%$ comparativ cu intrarea în studiu, în Partea 1)

	Sepiapterină (N = 49)	Placebo (N = 49)	Diferență sepiapterină față de placebo	Valoare p
Intrarea în studiu*				
Medie (AS)	646,11 (253,007)	654,04 (261,542)		
Săptămânile 5 și 6**				
Medie (AS)	236,04 (174,942)	637,85 (259,886)		
Modificarea medie față de intrarea în studiu (μmol/l)	-410,07 (204,442)	-16,19 (198,642)		
Modificarea procentuală medie față de intrarea în studiu (%)	-62,8%	1,4%		
Estimare medie LS pentru modificarea medie față de intrarea în studiu				
Media LS (ES)	-415,75 (24,066)	-19,88 (24,223)	-395,87 (33,848)	<0,0001
ÎI 95%	(-463,52, -367,97)	(-67,97, 28,21)	(-463,07, -328,66)	

Î - interval de încredere; LS - cele mai mici pătrate; MMRM -model mixt pentru măsurători repetate; Phe - fenilalanină; AS - abatere standard; ES - eroare standard

* Intrarea în studiu reprezintă media valorilor concentrațiilor de Phe din sânge din Ziua -1 și Ziua 1 în Partea 2.

** Concentrațiile de Phe din sânge s-au bazat pe valorile medii din timpul Săptămânilor 5 și 6.

Mediile LS, erorile standard, intervalele de încredere și valorile p au provenit de la un MMRM cu modificare a valorilor concentrațiilor de Phe din sânge de la intrarea în studiu până la evaluările ulterioare intrării în studiu ca variabilă de răspuns și efecte fixe pentru tratament, concentrațiile de Phe din sânge de la intrarea în studiu, stratul definit pe baza concentrațiilor de Phe de la intrarea în studiu, vizită și interacțiunea tratament-vizită.

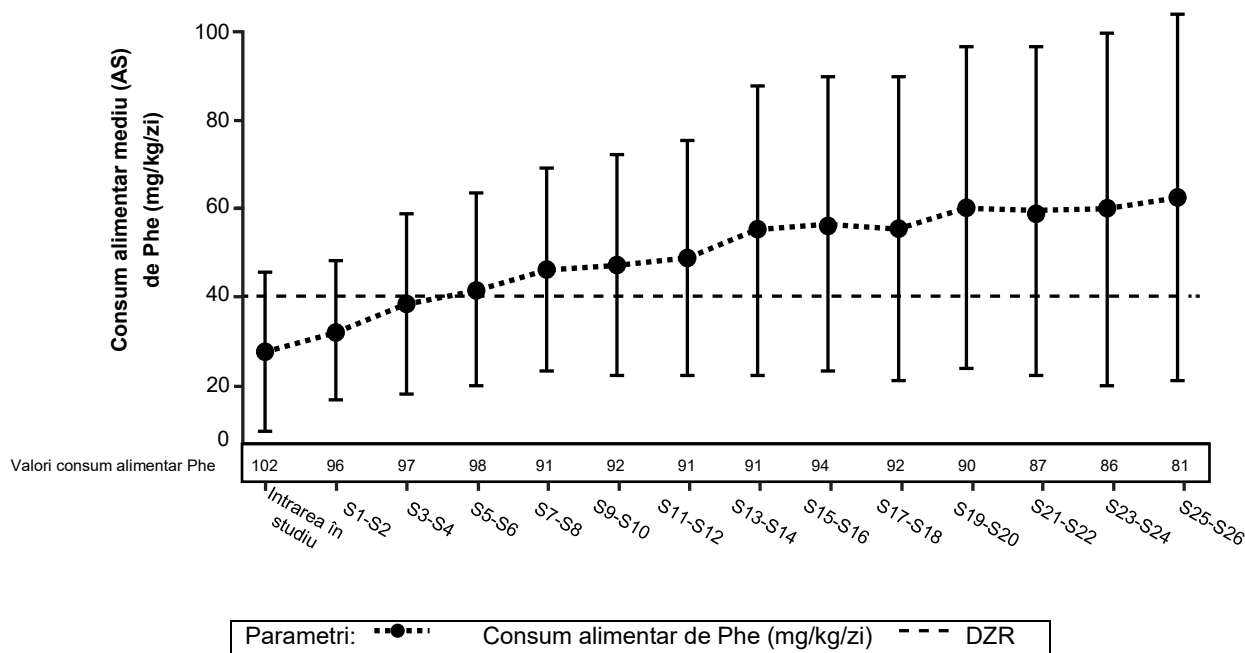
Răspunsuri similare au fost observate la populația de pacienți cu FCU clasică (FCUc), cu o reducere de 69% a valorilor concentrațiilor de Phe din sânge în Săptămâna 6 la subiecții cărora li s-a administrat sepiapterină (n = 6), față de o creștere de 3% în cazul administrării de placebo (n = 9).

Studiul 2 (FCU-002) a fost un studiu clinic de fază 2, randomizat, dublu-încrucișat, în regim deschis, controlat activ, de demonstrare a conceptului, efectuat cu sepiapterină la pacienți cu FCU.

Studiul a inclus 6 grupuri secvențiale a câte 4 pacienți per grup, în total 24 de pacienți. Fiecare grup secvențial a fost randomizat pentru a i se administra tratament cu durată de 7 zile cu sepiapterină 60 mg/kg/zi, sepiapterină 20 mg/kg/zi și diclorhidrat de sapropterină 20 mg/kg/zi, în ordine aleatorie, urmate de o perioadă de eliminare de 7 zile după fiecare tratament. Eficacitatea preliminară a fost evaluată prin reducerea concentrațiilor de Phe din sânge. Rezultatele analizei medii săptămânale în ceea ce privește criteriul principal de evaluare a eficacității au demonstrat că tratamentul cu sepiapterină a dus la o scădere a concentrațiilor de Phe în sânge față de intrarea în studiu, semnificativă statistic pentru toate tratamentele (N = 24). O proporție mai mare de pacienți cărora li s-a administrat tratament cu sepiapterină, indiferent de doză, au prezentat reduceri ale concentrațiilor de Phe în plasmă de cel puțin 10%, 20% și 30%, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat sapropterină 20 mg/kg/zi. Mai mulți pacienți cărora li s-a administrat sepiapterină 60 mg/kg/zi au atins concentrații plasmatice normalizate de Phe (<120 μmol/l) și concentrații de Phe în sânge în intervalul țintă (≤360 μmol/l), comparativ cu administrarea de sapropterină 20 mg/kg/zi. La subiecții cu FCUc, tratamentul cu sepiapterină (60 mg/kg/zi) a dus la o scădere semnificativă a concentrației de Phe din sânge, față de intrarea în studiu.

Studiul 3 (PTC923-MD-004-FCU) este un studiu clinic în curs, de fază 3, multicentric, în regim deschis, de evaluare a siguranței și toleranței alimentare a Phe în timpul tratamentului pe termen lung cu sepiapterină la pacienții cu FCU. La un număr de 169 de pacienți s-a administrat tratament cu sepiapterină la o doză de 7,5 mg/kg/zi la participanții cu vârsta cuprinsă între 0 și <6 luni, 15 mg/kg/zi la participanții cu vârsta cuprinsă între 6 și <12 luni, 30 mg/kg la participanții cu vârsta cuprinsă între 12 luni și <2 ani sau 60 mg/kg la participanții cu vârsta ≥2 ani. Datele intermediare indică faptul că administrarea zilnică de sepiapterină este asociată cu o creștere de aproximativ 2,3 ori mai mare a consumului mediu zilnic de Phe (27,6 mg/kg/zi la intrarea în studiu, față de 62,5 mg/kg/zi în Săptămâna 26), menținând în același timp concentrații ale Phe <360 μmol/l. Majoritatea subiecților au atins o reducere de cel puțin 15% (76,7% dintre participanți) sau 30% (67,4% dintre participanți) a concentrațiilor de Phe din sânge (Figura 1).

Figura 1: Consumul alimentar mediu (AS) de Phe în timp în timpul evaluării toleranței alimentare a Phe (setul de analiză a toleranței alimentare a Phe)



Phe - fenilalanină; FCU - fenilketonurie; DZR - doză zilnică recomandată; AS - abatere standard; S - săptămână
 Notă: Valoarea la intrarea în studiu este definită ca media consumului alimentar zilnic de Phe (mg/kg/zi) în Luna 1. DZR este de 0,8 g proteine/kg (ceea ce este echivalent cu aproximativ 40 mg/kg/zi de Phe). Concentrațiile de Phe din sânge la intrarea în studiu reprezintă media perioadei de pre-evaluare, Săptămâna 1-2. 1 g de proteină este echivalent cu aproximativ 50 mg de Phe.

Aceste date indică faptul că tratamentul cu sepiapterină poate permite liberalizarea regimului alimentar extrem de restrictiv pe care trebuie să îl respecte pacienții cu FCU.

Studiul 4 (PTC923-FCU-301) a fost un studiu de fază 3, în două părți, în regim deschis, randomizat, încrucișat, controlat activ, efectuat cu sepiapterină versus sapropterină la pacienții cu FCU cu vârsta ≥ 2 ani.

În Partea 1 a studiului, participanților li s-a administrat un tratament de 14 zile în regim deschis cu sepiapterină 60 mg/kg/zi pentru a se evalua răspunsul la tratament, definit ca o reducere cu $\geq 20\%$ a valorilor de Phe din sânge față de valoarea inițială la intrarea în studiu. Dintr-un total de 82 de participanți, 67 (81,7%) au fost considerați responsivi, obținând o reducere medie a Phe de 415,5 $\mu\text{mol/l}$ (o scădere de 59,1% față de valoarea inițială la intrarea în studiu). Dintre aceștia, 62 de participanți au fost eligibili pentru Partea 2, unde au fost randomizați în două secvențe: sapropterină-sepiapterină ($n = 30$) sau sepiapterină-sapropterină ($n = 32$), fiecare tratament fiind separat printr-o perioadă de eliminare de 14 zile. Obiectivul principal de eficacitate pentru Partea 2 a fost modificarea medie a valorilor de Phe din sânge de la valoarea inițială la intrarea în studiu până la săptămânile 3 și 4. Analiza primară a arătat o diferență de tratament semnificativă statistic în favoarea sepiapterinei 60 mg/kg/zi comparativ cu sapropterina 20 mg/kg/zi ($p < 0,0001$) la participanții care au demonstrat o reducere a Phe $\geq 30\%$ în Partea 1. Tratamentul cu sepiapterină a dus la o scădere rapidă și susținută a valorilor de Phe. Până în ziua 28 de tratament, modificarea medie LS a valorilor de Phe din sânge de la valoarea inițială la intrarea în studiu până la săptămânile 3 și 4 a fost de -437,0 $\mu\text{mol/l}$ cu sepiapterină și de -256,6 $\mu\text{mol/l}$ cu sapropterină, rezultând o diferență medie LS între tratamente de -180,4 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,0001$). La participanții responsivi la BH_4 , concentrația medie absolută de Phe a scăzut de la 775,9 la 323,7 $\mu\text{mol/l}$ cu sepiapterină, comparativ cu o scădere de la 854,1 la 552 $\mu\text{mol/l}$ cu diclorhidrat de sapropterină (diferență medie LS: -214 $\mu\text{mol/l}$ [ÎI 95%: -274,1, -153,9]; $p < 0,0001$). La pacienții cărora li s-a administrat BH_4 la momentul includerii în studiu, concentrația medie absolută de Phe a scăzut de la 842,6 la 370,9 $\mu\text{mol/l}$ cu sepiapterină, comparativ cu o scădere de la 910,8 la 629,0 $\mu\text{mol/l}$ cu

diclorhidrat de sapropterină (diferență medie LS: -248,5 $\mu\text{mol/l}$ [Î 95%: -320,5, -176,5]; $p < 0,0001$). Sepiapterina a demonstrat o reducere semnificativ mai mare din punct de vedere statistic a obiectivului primar versus sapropterin, în populația totală; permițând ca o proporție mai mare de pacienți să atingă valorile de Phe țintă din sânge.

Subiecții cu antecedente de alergii sau reacții adverse la BH_4 de sinteză au fost excluși din studiile clinice.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Sephience la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în indicația HPA (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, sepiapterina este absorbită rapid, iar concentrațiile plasmatice maxime apar în aproximativ 1 până la 3 ore și scad sub limita de cuantificare (0,75 ng/ml) rapid (în general cu 12 ore). Concentrația plasmatică maximă de sepiapterină (C_{max}) a fost de aproximativ 2,80 ng/ml după utilizarea dozei de 60 mg/kg/zi, timp de 7 zile, cu o dietă cu conținut crescut de grăsimi și hipercalorică. Nu s-a observat nicio acumulare de sepiapterină ca urmare a administrării de doze repetate.

Sepiapterina plasmatică este metabolizată extensiv pentru a forma metabolitul activ farmacologic BH_4 . Timpul de înjumătățire terminal aparent pentru BH_4 este de aproximativ 5 ore. Atât C_{max} BH_4 , cât și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp de la momentul zero la 24 de ore după administrarea dozei ($\text{ASC}_{0-24 \text{ ore}}$) au crescut odată cu doza, în timp ce creșterea a fost mai mică decât proporțională cu doza atunci când doza de sepiapterină a depășit 20 mg/kg. Nu există nicio acumulare de BH_4 după administrarea de doze repetate de sepiapterină de până la 60 mg/kg timp de 7 zile.

Efectul alimentelor

Atunci când sepiapterina a fost administrată cu o masă cu conținut scăzut de grăsimi și număr redus de calorii în intervalul de doze de 20 până la 60 mg/kg, expunerile la BH_4 au fost de 1,69 până la 1,72 ori mai mari pe baza C_{max} și de 1,62 până la 1,73 ori mai mari pe baza $\text{ASC}_{0-24 \text{ ore}}$, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Atunci când sepiapterina a fost administrată cu o masă cu conținut crescut de grăsimi și hipercalorică, expunerile la BH_4 au fost de 2,21 până la 2,26 ori mai mari pe baza C_{max} și de 2,51 până la 2,84 ori mai mari pe baza $\text{ASC}_{0-24 \text{ ore}}$, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar.

Sepiapterina poate fi administrată la orice masă, în orice moment al zilei, la aceeași oră în fiecare zi.

Distribuție

Legarea sepiapterinei sau a BH_4 de proteinele plasmatice este scăzută, iar majoritatea cantității de sepiapterină și BH_4 din plasmă își exercită efectele farmacologice în mod liber. Studiile *in vitro* arată că sepiapterina se leagă (în medie 15,4%) de proteinele plasmatice în prezența a 0,1% ditiotritol în intervalul de concentrație de 0,1 până la 10 μM . BH_4 s-a legat în proporție de 41,3% (la 2 μM), 33,0% (la 5 μM) și 24,1% (la 15 μM) de proteinele din plasma umană în prezența a 0,5% β -mercaptoetanol.

La subiecții sănătoși, s-a observat o concentrație crescută de BH_4 în lichidul cefalorahidian după administrarea orală repetată de sepiapterină.

Metabolizare

Sepiapterina este metabolizată de SR/carbonil reductază și DHFR într-un proces unidirecțional în 2 etape pentru a forma BH_4 . Se estimează că BH_4 este metabolizat pe aceeași cale ca și BH_4 endogen, oxidat în timp ce acționează drept coenzimă pentru hidroxilazele de aminoacizi aromatici, cum ar fi

HAP, tirozin hidroxilază, triptofan hidroxilază și alchilglicerol monooxigenază și sintetaza de oxid nitric, iar unii metaboliți, cum ar fi 4 α -hidroxi-tetrahidrobiopterina și dihidrobiopterina chinonoidă, pot fi reciclați pentru a regenera BH₄ mediat de pterina-4 α -carbinolamină dehidratază și dihidropteridină reductază.

Metabolizarea extinsă a sepiapterinei a fost observată la om după administrarea orală a unei doze unice de ¹⁴C-sepiapterină. Calea metabolică majoră a implicat oxidare/dehidrogenare, reducere/oxidare, dezaminare oxidativă, dehidratare, clivaj al catenei laterale și metilare etc., în singure sau în asociere.

Eliminare

În urma administrării orale la participanți umani sănătoși, sepiapterina a fost metabolizată extensiv, iar metaboliții au fost excretați în principal în materiile fecale. Sepiapterina plasmatică a scăzut rapid după atingerea C_{max}, cu valori ale C_{max} sub limita de cuantificare, în general, în decurs de 12 ore după administrarea dozei. BH₄ plasmatică a scăzut mono-exponențial după C_{max}. Timpul de înjumătățire terminal a fost de aproximativ 5 ore.

După administrarea orală a unei doze unice de ¹⁴C-sepiapterină la subiecți adulți sănătoși, o medie de 6,71% din doza radioactivă administrată a fost recuperată în urină și 26,18% în materiile fecale, cu o recuperare totală combinată de 32,9% la 240 de ore. Majoritatea dozei marcate radioactiv a fost recuperată în primele 48 de ore după administrarea dozei (28,2%). Clearance-ul renal total al dozei marcate radioactiv de sepiapterină-¹⁴C a fost de 1,54 l/oră (25,6 ml/min). Formarea metaboliților volatili de sepiapterină în tractul gastrointestinal a fost confirmată într-un studiu *in vitro* utilizând microbiomul intestinal uman.

Grupe speciale de pacienți

Vârstă

În studiile clinice de fază 3 au fost incluși pacienți cu FCU de toate vârstele. Cu excepția efectului alometric asupra clearance-ului și volumului de distribuție, nu s-a identificat niciun efect suplimentar al vârstei în studiul de FC populațională.

Etnie și rasă

La subiecții asiatici s-au observat expuneri mai mari la BH₄. În studiul japonez de conectare etnică, s-au observat valori ale ASC_{0-ultim} cu 10% până la 24% mai mari și valori C_{max} ale BH₄ mai mari cu 14% până la 29% la subiecții de etnie japoneză, comparativ cu subiecții de etnie non-japoneză, în cazul utilizării de doze de sepiapterină cuprinse în intervalul de 20 până la 60 mg/kg.

Insuficiență renală

FC și siguranța sepiapterinei nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

FC și siguranța sepiapterinei nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică.

Interacțiuni medicamentoase

Studii in vitro

Studiile *in vitro* indică faptul că este puțin probabil ca sepiapterina și BH₄ să intre sub incidența metabolizării mediate de CYP450.

In vitro, sepiapterina nu a inhibat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A4 și nu a indus CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4.

Studii in vivo

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă de sepiapterină (20 mg/kg) cu o doză unică de curcumină (2 g) a crescut ușor expunerile la BH₄. Rapoartele medii geometrice estimate (GMR) (Î 90%) pentru BH₄ din punct de vedere al C_{max} și ariei sub curba concentrației plasmatică în funcție de

timp de la momentul zero până la momentul ultimei măsurători cuantificabile ($ASC_{0-ultim}$) în cazul administrării concomitente de sepiapterină cu curcumină, comparativ cu sepiapterină singură, au fost de 1,24 (1,15-1,33) și, respectiv, 1,20 (1,13-1,28). Această creștere modestă este considerată nerelevantă din punct de vedere clinic.

Administrarea concomitentă a unei doze unice de sepiapterină la doza terapeutică maximă de 60 mg/kg cu substratul BCRP rosuvastatină (10 mg) nu a avut niciun efect asupra FC a rosuvastatinei. RMG estimate la nivel global (Î 90%) pentru rosuvastatină din punct de vedere al C_{max} și $ASC_{0-ultim}$ atunci când rosuvastatina a fost administrată concomitent cu sepiapterină, în comparație cu rosuvastatina în monoterapie au fost de 1,13 (1,00-1,28) și, respectiv, 1,02 (0,93-1,13).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

La șobolani, în urma administrării orale repetate, degenerarea/regenerarea tubulilor renali induse de sepiapterină, inflamația interstițială și fibroza au fost observate ca rezultat al depunerii cristalelor în tubulii papilari de colectare. Aceste constatări au fost parțial reversibile după o perioadă de recuperare de 4 săptămâni și nu s-a produs toxicitate renală la valori de expunere la BH_4 de 2 de ori mai mari decât valorile de expunere clinică la BH_4 la doza maximă recomandată la om (DMRO).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină (E460)
Isomalt (E953)
Manitol (E421)
Croscarmeloză sodică (E468)
Gumă xantan (E415)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru sau coloidal de siliciu (E551)
Sucraloză (E955)
Stearat de magneziu (E470)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După reconstituire

Fiecare doză trebuie administrată imediat după reconstituire. Soluția reconstituită trebuie eliminată dacă nu este utilizată în decurs de 24 de ore dacă este păstrată la frigider (2 °C până la 8 °C) sau în decurs de 6 ore dacă este păstrată sub 25 °C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Plic laminat din folie de aluminiu, sigilat termic:

Polietilen tereftalat, polietilenă albă extrudată (poliester/folie), folie de aluminiu (barieră hidratantă) și rășină ionomerică sigilată termic (adezivă).

Fiecare cutie conține 30 de plicuri cu doză unică.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiuni pentru administrarea printr-o sondă de nutriție enterală

- 1) Asigurați-vă că sonda de nutriție enterală (mărimea Fr 6 sau Fr 8) nu este obstrucționată înainte de administrare.
- 2) Spălați sondă de nutriție enterală cu 10 ml de apă.
- 3) Administrați doza necesară de Sephience pulbere orală în decurs de 30 de minute de la amestecare (vezi pct. 4.2).
- 4) Spălați sondă de nutriție enterală cu cel puțin 5 ml de apă (sondă Fr 6) sau 15 ml de apă (sondă Fr 8) și administrați soluția rezultată după spălare.

Acest medicament este compatibil pentru utilizare cu sondele de nutriție enterală din silicon și poliuretan.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1939/001

EU/1/25/1939/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 iunie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DIN CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sephience 250 mg pulbere orală în plic
sepiapterină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare plic conține 250 mg de sepiapterină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține isomalt (E953). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere orală
30 de plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Administrați fiecare doză imediat după reconstituire. Eliminați amestecul dacă nu este utilizat în decurs de 24 de ore dacă este păstrat la frigider (2 °C până la 8 °C) sau în decurs de 6 ore dacă este păstrat la temperaturi sub 25 °C.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1939/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Sephience 250 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC DIN ALUMINIU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Sephience 250 mg pulbere orală în plic
sepiapterină
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

250 mg

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie din carton

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sephience 1 000 mg pulbere orală în plic
sepiapterină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare plic conține 1 000 mg de sepiapterină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține isomalt (E953). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere orală
30 de plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Administrați fiecare doză imediat după reconstituire. Eliminați amestecul dacă nu este utilizat în decurs de 24 de ore dacă este păstrat la frigider (2 °C până la 8 °C) sau în decurs de 6 ore dacă este păstrat la temperaturi sub 25 °C.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1939/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Sephience 1 000 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Plic din aluminiu

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Sephience 1 000 mg pulbere orală în plic
sepiapterină
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 000 mg

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Sephience 250 mg pulbere orală în plic
Sephience 1 000 mg pulbere orală în plic
sepiapterină

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Sephience și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Sephience
3. Cum să luați Sephience
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Sephience
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Sephience și pentru ce se utilizează

Sephience conține substanța activă sepiapterină, care este o versiune de sinteză a unei substanțe naturale necesare pentru producerea co-factorului BH4. Acesta este necesar anumitor enzime (proteine) din organism, pentru a descompune aminoacidul fenilalanină (Phe) în tirozină.

Sephience este utilizat pentru tratarea hiperfenilalaninemiei (valori crescute de Phe în sânge) la pacienții de toate vârstele cu fenilcetonurie (FCU). Organismele noastre descompun proteinele din alimente în aminoacizi. FCU este o boală moștenită, în care persoanele nu pot descompune aminoacidul Phe, cauzând acumularea acestuia în sânge și creier, care poate fi dăunătoare.

Sepiapterina ajută organismul să descompună Phe, ceea ce îi permite să reducă excesul dăunător de fenilalanină din sânge.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Sephience

Nu luați Sephience

- dacă sunteți alergic la sepiapterină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Sephience, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Atunci când sunteți tratat cu Sephience, medicul dumneavoastră sau asistenta vă va testa sângele în mod regulat, pentru a vă verifica valorile de Phe.

Datele de siguranță pe termen lung la pacienții cu FCU sunt limitate (vezi pct. 4 pentru reacțiile adverse evaluate până în prezent pentru Sephience).

Informațiile privind utilizarea pe termen lung a Sephience sunt limitate.

Sephience împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. **În mod special**, trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați unele medicamente numite „inhibitori ai dihidrofolatului (DHFR)” care includ antibiotice, imunosupresoare și alte medicamente utilizate pentru a trata cancerul (de exemplu, trimetoprim, metotrexat, pemetrexed, pralatrexat și trimetrexat), medicamente care provoacă dilatarea vaselor de sânge (cum ar fi nitroglicerina [GTN], isosorbit dinitrat [ISDN], nitroprusiat de sodiu [SNP], molsidomină, minoxidil) sau levodopa (utilizată pentru tratarea bolii Parkinson). Utilizarea acestor medicamente poate impune o monitorizare mai frecventă a sângelui dumneavoastră.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Ca măsură de precauție, este de preferat să evitați utilizarea sepiapterinei dacă sunteți gravidă sau alăptați.

Nu se preconizează ca Sephience să afecteze fertilitatea.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se preconizează ca Sephience să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Sephience conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per plic, adică practic „nu conține sodiu”.

Sephience conține isomalt (E953)

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Sephience

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Sephience este disponibil sub formă de pulbere care se dizolvă în lichid, cum ar fi apă sau suc de mere, sau în alte alimente moi, iar amestecul se administrează pe gură. Medicamentul poate fi administrat și printr-o sondă de nutriție enterală.

Cât Sephience trebuie să luați

Doza, care depinde de vârsta și greutatea dumneavoastră exprimată în kilograme (kg), va fi calculată de către medicul curant, cel care v-a prescris-o dumneavoastră (sau copilului dumneavoastră). Pe baza acestei doze calculate, medicul dumneavoastră vă va indica câte plicuri trebuie să luați zilnic.

Doza recomandată este de:

Copii cu vârsta sub 2 ani

- Sub 6 luni: 7,5 mg/kg greutate corporală o dată pe zi
- Între 6 și 12 luni: 15 mg/kg greutate corporală o dată pe zi
- Între 12 și 24 de luni: 30 mg/kg greutate corporală o dată pe zi

Adulți și copii cu vârsta peste 2 ani

Doza recomandată este de 60 mg/kg o dată pe zi.

Cum să luați Sephience

Sephience poate fi amestecat în apă, suc de mere sau alimente moi, cum ar fi sosul de mere sau gemurile. Doza se bazează pe vârstă și greutatea corporală. Medicul dumneavoastră vă va spune:

- Ce concentrație de medicament per plic să utilizați (250 mg sau 1 000 mg)
- Cantitatea de apă, suc de mere sau alimente moi care trebuie adăugată la Sephience
- Cantitatea pe care va trebui să o luați pentru doza prescrisă
- Dacă este necesar, Sephience poate fi administrat printr-o sondă de nutriție enterală. Pentru detalii despre cum să faceți acest lucru, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Există 4 grupe de scheme de tratament, în funcție de vârstă și greutate.

1. Pentru sugari cu vârsta sub 12 luni și greutatea de 16 kg sau mai puțin (vezi Tabelul 1)

- Luați acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, conform dozei care v-a fost prescrisă.
- Pentru pacienții din această grupă de schemă de tratament se va utiliza **un** plic.
- Înainte de a deschide plicul cu pulbere orală Sephience, scuturați-l sau loviți-l de o suprafață tare, pentru a vă asigura că pulberea este la baza plicului.
- Deschideți plicul de pulbere orală Sephience prin ruperea/tăierea cu atenție a părții superioare a plicului.
- Amestecați **un** plic de 250 mg în **9 ml** de apă sau suc de mere.
- Amestecați bine, timp de 30 de secunde sau mai mult, până când amestecul nu mai are cocoloașe.
- După amestecare, amestecul trebuie administrat imediat; în caz contrar, amestecul poate fi păstrat până la 24 de ore la frigider (2 °C până la 8 °C) sau 6 ore la temperaturi sub 25 °C.
- Dacă nu este utilizat imediat, amestecul trebuie amestecat din nou, imediat înainte de administrare, timp de cel puțin 30 de secunde sau până când nu mai are cocoloașe.
- Administrați doza necesară (vezi Tabelul 1) în gură, folosind o seringă sau prin sonda de nutriție enterală.
- Clătiți suplimentar seringă cu apă sau suc de mere (cel puțin 15 ml) și înghițiți, pentru a vă asigura că a fost administrată o doză întreagă.

Tabelul 1: Cum se calculează doza pentru copiii cu vârsta sub 12 luni în funcție de greutatea corporală

Greutate (kg)	Doză: 7,5 mg/kg/zi		Doză: 15 mg/kg/zi	
	Vârsta: 0 până la mai puțin de 6 luni		Vârsta: 6 luni până la mai puțin de 12 luni	
	Număr de plicuri de 250 mg de utilizat	Volum de administrat (ml)	Număr de plicuri de 250 mg de utilizat	Volum de administrat (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. Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 12 luni și mai puțin de 2 ani și greutatea de 16 kg sau mai puțin (vezi Tabelul 2)

- Luați acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, conform dozei care v-a fost prescrisă.
- Înainte de a deschide plicul (plicurile) cu pulbere orală Sephience, scuturați-l sau loviți-l de o suprafață tare, pentru a vă asigura că pulberea este la baza plicului.
- Deschideți plicul (plicurile) de pulbere orală Sephience prin ruperea sau tăierea cu atenție a părții superioare a plicului.
- Amestecați fiecare plic de 250 mg (vezi Tabelul 2) cu **9 ml** de apă sau suc de mere. Atunci când se recomandă mai mult de un plic, plicurile pot fi amestecate împreună cu cantitatea corespunzătoare de apă sau suc de mere (de exemplu, două plicuri de 250 mg se amestecă cu 18 ml de apă sau suc de mere).
- Amestecați bine timp de cel puțin 30 de secunde sau mai mult, până când amestecul nu mai are cocoloașe.
- După amestecare, doza trebuie administrată imediat; în caz contrar, amestecul poate fi păstrat până la 24 de ore la frigider (2 °C până la 8 °C) sau 6 ore la temperaturi sub 25 °C.
- Dacă nu este luat imediat, amestecul trebuie amestecat din nou, chiar înainte de administrare, timp de cel puțin 30 de secunde sau până când amestecul nu mai are cocoloașe.
- Administrați doza necesară (vezi Tabelul 2) în gură folosind o seringă sau prin sonda de nutriție enterală.
- Clătiți suplimentar seringă cu apă sau suc de mere (cel puțin 15 ml) și înghițiți, pentru a vă asigura că a fost administrată o doză întreagă.

Tabelul 2: Cum se calculează doza pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 12 luni și mai puțin de 2 ani în funcție de greutatea corporală

Greutate (kg)	Doză: 30 mg/kg/zi	
	Vârsta: 12 luni până la mai puțin de 2 ani	
	Număr de plicuri de 250 mg	Volum de administrat (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. Pentru copiii cu vârsta peste 2 ani și cu greutatea de 16 kg sau mai puțin (vezi Tabelul 3)

- Luați acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, conform dozei care v-a fost prescrisă.
- Înainte de a deschide plicul (plicurile) cu pulbere orală Sephience, scuturați-l sau loviți-l de o suprafață tare, pentru a vă asigura că pulberea este la baza plicului.
- Deschideți plicul (plicurile) de pulbere orală Sephience prin ruperea/tăierea cu atenție a părții superioare a plicului.
- Amestecați fiecare plic de 250 mg (vezi Tabelul 3) cu **9 ml** de apă sau suc de mere. Plicurile pot fi amestecate împreună cu cantitatea corespunzătoare de apă sau suc de mere (de exemplu, două plicuri de 250 mg se amestecă cu 18 ml de apă sau suc de mere).

- Amestecați bine timp de cel puțin 30 de secunde sau mai mult, până când amestecul nu mai are cocoloașe.
- După amestecare, doza trebuie administrată imediat; în caz contrar, amestecul poate fi păstrat până la 24 de ore la frigider (2 °C până la 8 °C) sau 6 ore la temperaturi sub 25 °C.
- Dacă nu este luat imediat, amestecul trebuie amestecat din nou, chiar înainte de administrare, timp de cel puțin 30 de secunde sau până când amestecul nu mai are cocoloașe.
- Administrați doza necesară (vezi Tabelul 3) în gură folosind o seringă sau prin sonda de nutriție enterală.
- Clătiți suplimentar seringă cu apă sau suc de mere (cel puțin 15 ml) și înghițiți, pentru a vă asigura că a fost administrată o doză întreagă.

Tabelul 3: Cum se calculează doza pentru pacienții cu vârsta peste 2 ani cu greutatea de 16 kg sau mai puțin

Greutate (kg)	Doză: 60 mg/kg/zi	
	Vârsta: 2 ani și peste	
	Număr de plicuri 250 mg	Volum de administrat (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

* În loc de patru plicuri de 250 mg, un plic întreg de 1 000 mg poate fi amestecat cu 36 ml de apă sau suc de mere. Acest amestec trebuie administrat cu o seringă, conform volumului detaliat în Tabelul 3.

4. Pentru pacienții cu vârsta de 2 ani sau peste și cu greutatea de peste 16 kg (vezi Tabelul 4)

- Luați acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, conform dozei care v-a fost prescrisă.
- Înainte de a deschide plicul (plicurile) cu pulbere orală Sephience, scuturați-l sau loviți-l de o suprafață tare, pentru a vă asigura că pulberea este la baza plicului.
- Deschideți plicul (plicurile) de pulbere orală Sephience prin ruperea/tăierea cu atenție a părții superioare a plicului.
- Amestecați fiecare plic (vezi Tabelul 4) cu apă sau suc de mere (9 ml pentru fiecare plic de 250 mg; 20 ml pentru fiecare plic de 1 000 mg) sau cu 2 linguri de sos de mere sau gem. Atunci când se recomandă mai mult de un plic, plicurile pot fi amestecate împreună cu cantitatea corespunzătoare de apă sau suc de mere (de exemplu, un plic de 250 mg se amestecă cu 9 ml de apă sau suc de mere și un plic de 1 000 mg se amestecă cu 20 ml de apă sau suc de mere).
- Dacă utilizați apă sau suc de mere, amestecați bine timp de cel puțin 30 de secunde sau mai mult, până când amestecul nu mai are cocoloașe.
- Dacă utilizați sos de mere sau gem, amestecați bine timp de cel puțin 60 de secunde sau mai mult, până când amestecul nu mai are cocoloașe.
- După amestecare, doza trebuie administrată imediat; în caz contrar, amestecul poate fi păstrat până la 24 de ore la frigider (2 °C - 8 °C) sau 6 ore la temperaturi sub 25 °C.
- Dacă nu îl luați imediat, amestecul trebuie amestecat din nou, chiar înainte de administrare, timp de cel puțin 30 de secunde sau 60 de secunde, așa cum este specificat mai sus.
- Beți sau administrați doza necesară (vezi Tabelul 4) în gură, folosind o seringă sau un pahar din sticlă sau plastic, sau administrați doza necesară prin sonda de nutriție enterală.
- Clătiți suplimentar recipientul cu apă sau suc de mere (cel puțin 15 ml) și înghițiți, pentru a vă asigura că luați o doză completă.

Tabelul 4: Cum se calculează volumul necesar pentru doză pentru pacienții cu vârsta de 2 ani și peste și cu greutatea de peste 16 kg

Număr de plicuri de 250 mg	Număr de plicuri de 1 000 mg	Volum de apă sau suc de mere de adăugat (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

Dacă uitați să luați Sephience

Dacă uitați să luați doza la momentul corect, luați-o imediat ce vă amintiți în aceeași zi sau în ziua următoare conform programului normal.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Sephience

Nu încetați să luați Sephience fără a discuta în prealabil cu medicul dumneavoastră, deoarece valorile de fenilalanină din sângele dumneavoastră pot crește.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Infecție la nivelul căilor respiratorii superioare (nas și gât)
- Durere de cap
- Diaree
- Durere abdominală (de burtă)

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Scaune de culoare neobișnuită
- Valori scăzute de fenilalanină (un aminoacid esențial) în sânge

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Sephience

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe plic și cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După amestecarea medicamentului, luați-l imediat. În caz contrar, amestecul poate fi păstrat până la 24 de ore la frigider (2 °C până la 8 °C) sau 6 ore la temperaturi sub 25 °C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Sephience

- Substanța activă este sepiapterină. Fiecare plic conține 250 mg sau 1 000 mg de sepiapterină.
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină (E460), isomalt (E953), manitol (E421), croscarmeloză sodică (E468), gumă xantan (E415), dioxid de siliciu coloidal anhidru sau coloidal (E551), sucraloză (E955) și stearat de magneziu (E470). Vezi pct. 2 pentru informații suplimentare privind isomalt (E953) și sodiul.

Cum arată Sephience și conținutul ambalajului

Pulberea orală este de culoare galbenă până la portocalie. Pulberea este disponibilă în plicuri pentru o singură utilizare, care conțin 250 mg sau 1 000 mg de sepiapterină.

Sephience este disponibil în cutii care conțin 30 de plicuri a câte 250 mg sau 1 000 mg.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**AT, BE, BG, CY, CZ, DK, DE, EE, EL, ES,
HR, HU, IE, ESTE, 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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.