ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sephience 250 mg proszek doustny w saszetce
Sephience 1 000 mg proszek doustny w saszetce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Sephience 250 mg proszek doustny w saszetce

Każda saszetka zawiera 250 mg sepiapteryny.

Sephience 1 000 mg proszek doustny w saszetce

Każda saszetka zawiera 1 000 mg sepiapteryny.

Substancja pomocnicza (substancje pomocnicze) o znanym działaniu

Sephience 250 mg proszku doustnego w saszetce
Każda saszetka zawiera 400 mg izomaltu.

Sephience 1 000 mg proszku doustnego w saszetce
Każda saszetka zawiera 1 600 mg izomaltu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek doustny.

Proszek w kolorze żółtym do pomarańczowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Sephience jest wskazany w leczeniu hiperfenyloalaninemii (HPA) u dorosłych i dzieci z fenyloketonurią (PKU).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Sephience musi zostać wdrożone i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu PKU.

Dawkowanie

Zalecana dawka (mg/kg mc./dobę) produktu leczniczego Sephience, którą należy podawać doustnie raz na dobę zależy od wieku i masy ciała (patrz Tabela 1). Maksymalna zalecana dawka wynosi 60 mg/kg mc./dobę. Zalecana dawka produktu leczniczego Sephience u pacjentów w wieku ≥ 2 lat

wynosi 60 mg/kg mc./dobę. Jednak dawkę można zmniejszyć, jeśli lekarz uzna to za konieczne lub właściwe.

Tabela 1: Zalecana dawka na podstawie wieku i masy ciała pacjenta

Wiek	**Zalecana dawka: (mg/kg mc.) produktu leczniczego Sephience na dobę**
0 do < 6 miesięcy	7,5 mg/kg mc./dobę
6 do < 12 miesięcy	15 mg/kg mc./dobę
12 miesięcy do < 2 lat	30 mg/kg mc./dobę
≥ 2 lat	60 mg/kg mc./dobę

W poniższych tabelach 2 do 5 przedstawiono informacje dotyczące dawkowania dla poszczególnych grup wiekowych pacjentów o masie ciała 16 kg lub mniejszej w różnych dawkach (7,5, 15, 30 i 60 mg/kg mc./dobę).

Tabela 2: Zalecana dawka produktu leczniczego Sephience proszek doustny w saszetce zależnie od masy ciała u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy

Dawka	**7,5 mg/kg mc./dobę**		
Wiek	**0 do < 6 miesięcy**		
Masa ciała (kg)	**Całkowita dawka (mg)**	**Liczba saszetek (250 mg)**	**Podana objętość dawki (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: Zalecana dawka produktu leczniczego Sephience proszek doustny w saszetce zależnie od masy ciała u dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 miesięcy

Dawka	**15 mg/kg mc./dobę**		
Wiek	**6 miesięcy do < 12 miesięcy**		
Masa ciała (kg)	**Całkowita dawka (mg)**	**Liczba saszetek (250 mg)**	**Podana objętość dawki (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

Dawka	**15 mg/kg mc./dobę**		
Wiek	**6 miesięcy do < 12 miesięcy**		
Masa ciała (kg)	**Całkowita dawka (mg)**	**Liczba saszetek (250 mg)**	**Podana objętość dawki (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

Tabela 4: Zalecana dawka produktu leczniczego Sephience proszek doustny w saszetce zależnie od masy ciała u dzieci w wieku od 12 miesięcy do poniżej 2 lat

Dawka	**30 mg/kg mc./dobę**		
Wiek	**12 miesięcy do < 2 lat**		
Masa ciała (kg)	**Całkowita dawka (mg)**	**Liczba saszetek (250 mg)**	**Podana objętość dawki (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: Zalecana dawka produktu leczniczego Sephience proszek doustny w saszetce zależnie od masy ciała u dzieci w wieku 2 lat i starszych

Dawka	**60 mg/kg mc./dobę**		
Wiek	**≥ 2 lat**		
Masa ciała (kg)	**Całkowita dawka (mg)**	**Liczba rozpuszczonych saszetek (250 mg)**	**Podana objętość dawki (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

* Zamiast czterech saszetek 250 mg, jedną pełną saszetkę 1 000 mg można zmieszać z 36 ml wody lub soku jabłkowego. Mieszaninę tę należy podawać za pomocą strzykawki, zgodnie z objętością podawanej dawki wyszczególnioną w tabeli 5.

Zalecana dawka produktu leczniczego Sephience proszek doustny w saszetce zależnie od masy ciała u pacjentów w wieku 2 lat i starszych o masie ciała 16 kg lub większej

Zalecana dawka wynosi 60 mg/kg mc./dobę.
W przypadku dawek podtrzymujących większych lub równych 1 000 mg obliczoną dawkę dobową należy odpowiednio zaokrąglić do najbliższej wielokrotności 250 mg lub 1 000 mg. Na przykład obliczoną dawkę w przedziale od 1 251 do 1 374 mg należy zaokrąglić w dół do 1 250 mg, co odpowiada 1 saszetce 250 mg i 1 saszetce 1 000 mg. Obliczoną dawkę w przedziale od 1 375 do 1 499 mg należy zaokrąglić do 1 500 mg, co odpowiada 2 saszetkom 250 mg i 1 saszetce 1 000 mg.

Pominięcie dawki
Pominiętą dawkę należy przyjąć jak najszybciej. Następnego dnia należy wznowić dawkowanie zgodnie z harmonogramem.

Przerwanie leczenia

W głównym badaniu fazy III do określenia odpowiedzi wykorzystano próg obniżenia stężenia fenyloalaniny (Phe) we krwi o co najmniej 15%.
Brak kontrolowany danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów, u których nie wystąpiło obniżenie stężenia Phe we krwi o 15% lub więcej po otrzymywaniu sepiapteryny przez 14 dni.
Określenie zdolności pacjenta z PKU do odpowiedzi na leczenie i przerwanie stosowania produktu leczniczego zależy od decyzji lekarza.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Sephience u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Należy zachować ostrożność, przepisując produkt pacjentom w wieku 65 lat i starszym.

Zaburzenia czynności nerek
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Sephience u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dane nie są dostępne (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Sephience u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dane nie są dostępne (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
W badaniach klinicznych fazy III dotyczących produktu leczniczego Sephience u niektórych pacjentów z grupy dzieci i młodzieży wystąpiła hipofenyloalaninemia, w tym u niektórych pacjentów z różnymi poziomami małego stężenia Phe we krwi (patrz punkt 4.8).

Sposób podawania

Podanie doustne.
Produkt leczniczy Sephience należy podawać raz na dobę, doustnie z posiłkiem, podając wskazaną dawkę w mg/kg mc.

Produkt leczniczy Sephience proszek doustny jest dostępny w pojedynczych saszetkach 250 mg lub 1 000 mg i należy go wymieszać z wodą, sokiem jabłkowym lub niewielką ilością pokarmu o delikatnej konsystencji, takiego jak mus jabłkowy lub dżem.

Produkt leczniczy Sephience jest przeznaczony do długotrwałego stosowania.

Pacjenci o masie ciała poniżej 16 kg
Produkt leczniczy Sephience należy wymieszać z wodą lub sokiem jabłkowym (9 ml na każdą saszetkę 250 mg, 36 ml na każdą saszetkę 1 000 mg). Część tej mieszaniny odpowiadającą wymaganej dawce należy podać doustnie za pomocą strzykawki dozującej. Przed pobraniem do strzykawki dozującej produkt należy dobrze wymieszać przez 30 sekund lub dłużej, do uzyskania jednolitej masy niezawierającej grudek. Po wymieszaniu, dawkę należy podać natychmiast. Jeżeli płynna mieszanina nie zostanie podana natychmiast, można ją podać w ciągu, odpowiednio, 6 lub 24 godzin, jeżeli była przechowywana w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) lub w lodówce (2°C - 8°C). Przed podaniem mieszaninę należy ponownie mieszać przez co najmniej 30 sekund. Aby zapewnić podanie pełnej dawki, strzykawkę należy przepłukać dodatkową porcją wody lub soku (o objętości co najmniej 15 ml), którą należy natychmiast połknąć.

Pacjenci o masie ciała 16 kg lub większej
Całą zawartość każdej saszetki Sephience należy wymieszać z wodą lub sokiem jabłkowym (9 ml na każdą saszetkę 250 mg; 20 ml na każdą saszetkę 1 000 mg) lub pokarmami o delikatnej konsystencji (łącznie 2 łyżki stołowe). Proszek należy dobrze wymieszać przez co najmniej 30 sekund z wodą lub sokiem jabłkowym i przez co najmniej 60 sekund z pokarmami o delikatnej konsystencji do uzyskania jednolitej masy niezawierającej grudek. Po wymieszaniu, należną dawkę należy podać natychmiast. Jeżeli mieszanina w formie płynnej lub pokarmu o delikatnej konsystencji nie zostanie podana natychmiast, można ją podać w ciągu, odpowiednio, 6 lub 24 godzin, jeżeli była przechowywana w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) lub w lodówce (2°C - 8°C). Przed podaniem, mieszaninę w formie płynnej lub pokarmu o delikatnej konsystencji należy ponownie wymieszać, odpowiednio, przez co najmniej 30 sekund i 60 sekund. Aby zapewnić podanie pełnej dawki, pojemnik, w którym przygotowywano mieszaninę należy przepłukać dodatkową porcją wody lub soku (o objętości co najmniej 15 ml), którą należy natychmiast połknąć

<u>Podawanie przez zgłębnik dojelitowy</u>
Proszek doustny Sephience można podawać przez zgłębnik dojelitowy 6 Fr lub 8 Fr po zmieszaniu z wodą. W celu podania produktu leczniczego należy postępować zgodnie z instrukcjami producenta zgłębnika. Instrukcje dotyczące przygotowania produktu leczniczego Sephience przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

<u>Spożywanie pokarmu</u>

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Sephience powinni podlegać regularnej ocenie stanu klinicznego (kontrola stężenia fenyloalaniny i tyrozyny we krwi oraz spożywania składników odżywczych), aby ustalić ze swoim lekarzem odpowiednią ilość fenyloalaniny przyjmowaną z pokarmem.

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami reduktazy dihydrofolianowej (ang. dihydrofolate reductase, DHFR)

Jednoczesne podawanie sepiapteryny z inhibitorami DHFR (np. trimetoprymem, metotreksatem, pemetreksedem, pralatreksatem i trimetreksatem) może wymagać częstszej kontroli stężenia fenyloalaniny we krwi (patrz punkt 4.5).

Dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania

Dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z PKU są ograniczone (patrz punkt 4.8 dotyczący działań niepożądanych ocenianych dotychczas dla sepiapteryny).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Zawartość sodu
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na saszetkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu".

Zawartość izomaltu
Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją fruktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory reduktazy sepiapteryny (ang. *sepiapterin reductase*, SR)

Podana doustnie sepiapteryna jest szybko wchłaniana oraz szybko i intensywnie przekształcana przez SR i reduktazę karbonylową do 7,8-dihydrobiopteryny (BH2), która jest następnie jednokierunkowo przekształcana do BH4 przez DHFR. Oczekuje się, że jednoczesne podawanie inhibitora SR będzie miało minimalny wpływ na biotransformację sepiapteryny ze względu na efekt kompensacyjny reduktazy karbonylowej. U pacjentów z niedoborem SR odnotowano prawidłowe stężenie fenyloalaniny we krwi. Niemniej jednak zaleca się ostrożność i częstszą kontrolę stężenia fenyloalaniny we krwi podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego Sephience z inhibitorami SR, takimi jak sulfasalazyna lub sulfametoksazol.

Inhibitory DHFR

DHFR pośredniczy w konwersji BH2 do BH4, hamowanie DHFR może potencjalnie skutkować mniejszym stężeniem BH4. Oczekuje się jednak, że wpływ na stężenie sepiapteryny będzie minimalny ze względu na istnienie wielu dróg eliminacji. Należy zachować ostrożność i częściej kontrolować stężenie fenyloalaniny we krwi u pacjentów, u których sepiapteryna jest podawana jednocześnie z inhibitorami DHFR, takimi jak trimetoprym, metotreksat, pemetreksed, pralatreksat i trimetreksat (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze rozszerzające naczynia krwionośne

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Sephience z produktami leczniczymi, które powodują rozszerzenie naczyń krwionośnych poprzez wpływ na metabolizm lub działanie tlenku azotu (NO), w tym klasycznymi donorami NO (np. triazotan glicerolu [GTN], diazotan izosorbidu [ISDN], nitroprusydek sodu [SNP] i molsydomina), inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5) (np. syldenafil, wardenafil lub tadalafil) i minoksydylem. W badaniach na zwierzętach BH4 podawany doustnie w skojarzeniu z inhibitorem PDE-5 nie miał wpływu na ciśnienie tętnicze krwi.

Lewodopa

Należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktu leczniczego Sephience pacjentom leczonym lewodopą w celu monitorowania zaburzeń neurologicznych, takich jak nasilenie drgawek, zwiększona pobudliwość i drażliwość, drgawki i zaostrzenie drgawek.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieje ograniczona liczba danych dotyczących stosowania sepiapteryny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie przeprowadzono odpowiednich i prawidłowo kontrolowanych badań z udziałem kobiet w ciąży.
W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Sephience w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sepiapteryna/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać podawanie Sephience, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących wpływu sepiapteryny na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Sephience nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Jak przedstawiono w tabeli poniżej, najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zakażenie górnych dróg oddechowych (19,8%), ból głowy (15,3%), biegunka (14,9%), a następnie ból brzucha (12,2%), zmiany zabarwienia stolca (4,5%) i hipofenyloalaninemia (2,7%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wybór działań niepożądanych sepiapteryny opierał się na dowodach z badań klinicznych. Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiona w poniższym zestawieniu tabelarycznym została obliczona na podstawie połączonych danych z dwóch głównych badań klinicznych prowadzonych z udziałem pacjentów z PKU (badanie PTC923-MD-003-PKU i PTC923-MD-004-PKU). Dane te obejmowały 222 pacjentów, którzy byli narażeni na działanie sepiapteryny w dawce do 60 mg/kg mc./dobę, z czego: 15 (6,8%) było w wieku < 2 lat, 25 (11,3%) było w wieku od 2 do < 6 lat, 46 (20,7%) było w wieku od 6 do < 12 lat, 55 (24,8%) było w wieku od 12 do < 18 lat, a 81 (36,5%) było w wieku ≥ 18 lat, zaś mediana czasu trwania leczenia (w tygodniach) wynosiła 34,286.

Działania niepożądane są zestawione poniżej (Tabela 7) zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (SOC) według MedDRA. W ramach każdego układu i narządu działania niepożądane zestawiono według malejącej częstości. Częstość występowania definiuje się w następujący sposób: „bardzo często” (≥ 1/10); „często” (≥ 1/100 do < 1/10); „niezbyt często” (≥ 1/1 000 do < 1/100); „rzadko”

(≥ 1/10 000 do < 1/1 000); „bardzo rzadko” (< 1/10 000) i „nieznana” (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 6: Działania niepożądane

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działanie niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka Ból brzucha*
	Często	Zmiana zabarwienia stolca
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hipofenyloalaninemia

* Obejmuje 3 preferowane terminy MedDRA: ból brzucha, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w obrębie brzucha

Dzieci i młodzież

Ogólnie rzecz biorąc, w badaniach klinicznych dotyczących PKU, sepiapteryna była dobrze tolerowana przez dzieci i młodzież. Częstość występowania, charakter i nasilenie działań niepożądanych we wszystkich grupach wiekowych pacjentów z grupy dzieci i młodzieży były zgodne z częstością występowania i charakterem działań niepożądanych u dorosłych. Dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa są ograniczone.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje specjalne antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Sephience. Leczenie przedawkowania produktu leczniczego Sephience powinno obejmować medyczną opiekę wspomagającą, w tym kontrolowanie parametrów życiowych i obserwację stanu klinicznego pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach przewodu pokarmowego i zaburzeniach metabolizmu, kod ATC: A16AX28

Mechanizm działania

Sepiapteryna jest naturalnym prekursorem kofaktora enzymatycznego BH_4, kluczowego kofaktora hydroksylazy fenyloalaninowej (ang. phenylalanine hydroxylase, PAH). Sepiapteryna działa jako farmakologiczny chaperon o podwójnym działaniu (sepiapteryna i BH_4, każda z własnym powinowactwem wiązania z wariantem PAH, w tym z wariantami PAH powszechnie występującymi w PKU, które nie są wrażliwe na BH_4), co ma na celu nasilenie aktywności wadliwego enzymu PAH dzięki osiągnięciu wysokiego wewnątrzkomórkowego stężenia BH_4. Poprzez zwiększenie stabilności

konformacyjnej nieprawidłowo sfałdowanego enzymu PAH i podwyższenie wewnątrzkomórkowych stężeń BH_4, sepiapteryna jest w stanie skutecznie obniżyć stężenie fenyloalaniny we krwi.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność sepiapteryny oceniano w ramach trzech badań klinicznych prowadzonych z udziałem pacjentów z PKU.

Badanie 1 (PTC923-MD-003-PKU) było 2-częściowym, globalnym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, badaniem klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w którym uczestniczyło 157 pacjentów w różnym wieku z PKU.

W części 1 badania sprawdzano odpowiedź na sepiapterynę, stosując 14-dniowy okres leczenia sepiapteryną prowadzonego metodą otwartej próby, a następnie co najmniej 14-dniowy okres wypłukiwania sepiapteryny. U 73,1% (114/156) uczestników badania wystąpiło obniżenie stężenia fenyloalaniny we krwi o ≥ 15% w odpowiedzi na sepiapterynę. Dawka sepiapteryny u pacjentów w wieku ≥ 2 lat wynosiła 60 mg/kg mc./dobę.

Uczestnikom zalecono kontynuację dotychczasowej diety bez zmian.
Pacjenci w wieku ≥ 2 lat, u których nastąpiło obniżenie stężenie fenyloalaniny we krwi o ≥ 15%, zostali sklasyfikowani jako wykazujący odpowiedź i przeszli do części 2 (n = 110). Po okresie wypłukiwania w części 1 pacjenci zostali losowo przypisani w równych proporcjach do grupy przyjmującej sepiapterynę w dawce 20 mg/kg mc. na dobę w tygodniu 1. i 2., 40 mg/kg mc. na dobę w tygodniu 3. i 4., 60 mg/kg mc. na dobę w tygodniu 5. i 6. (n = 56) lub placebo (n = 54) przez 6 tygodni. Skuteczność oceniano na podstawie średniej zmiany stężenia fenyloalaniny we krwi od punktu wyjściowego do tygodnia 5. i 6. w grupie leczonej sepiapteryną w porównaniu ze średnią zmianą w grupie otrzymującej placebo u pacjentów, u których wystąpiło ≥ 30% obniżenie stężenia fenyloalaniny we krwi podczas części 1. W części 2 badania 2 grupy leczenia były dobrze zrównoważone pod względem danych demograficznych (Tabela 7). Mediana wieku w momencie udzielania świadomej zgody wynosiła 14 lat (zakres: 2-54), a uczestnicy byli w większości rasy białej (91,8%). U ponad połowy (65,5%) ze 110 uczestników PKU rozpoznano tuż po urodzeniu, a u większości (82,7%) występowała „definiowana biochemicznie” nieklasyczna postać PKU.

Tabela 7: Dane demograficzne i charakterystyka w punkcie wyjściowym

	Uczestnicy tylko części 1 (N = 47)	**Uczestnicy poddani randomizacji i leczeniu w części 2**			**Uczestnicy poddani leczeniu ogółem (N = 157)**
		Sepiapteryna (N = 56)	**Placebo (N = 54)**	**Łącznie (N = 110)**	
Wiek (w latach)					
N	47	56	54	110	157
Średnia (SD)	18,4 (15,07)	16,5 (11,12)	18,4 (10,65)	17,4 (10,88)	17,7 (12,24)
Mediana (min., maks.)	15,0 (1,61)	13,0 (2,47)	15,0 (4,54)	14,0 (2,54)	14,0 (1,61)
Kategoria wiekowa, n (%)					
≥ 1 - < 2 lata	3 (6,4)	0	0	0	3 (1,9)
≥ 2 – < 6 lat	5 (10,6)	7 (12,5)	3 (5,6)	10 (9,1)	15 (9,6)
≥ 6 - < 12 lat	11 (23,4)	17 (30,4)	12 (22,2)	29 (26,4)	40 (25,5)
≥ 12 - < 18 lat	10 (21,3)	14 (25,0)	19 (35,2)	33 (30,0)	43 (27,4)
≥ 18 lat	18 (38,3)	18 (32,1)	20 (37,0)	38 (34,5)	56 (35,7)

SD, odchylenie standardowe

Różnica pomiędzy 2 grupami leczenia była statystycznie istotna (p < 0,0001) (Tabela 8).

Tabela 8: Średnia zmiana stężenia Phe we krwi od punktu wyjściowego do tygodnia 5. i tygodnia 6. podczas części 2 (zbiór poddawany analizie głównej z obniżeniem stężenia Phe od punktu wyjściowego ≥ 30% podczas części 1)

	Sepiapteryna (N = 49)	**Placebo (N = 49)**	**Różnica pomiędzy sepiapteryną a placebo**	**Wartość p**
Punkt wyjściowy*				
Średnia (SD)	646,11 (253,007)	654,04 (261,542)		
Tydzień 5. i 6.**				
Średnia (SD)	236,04 (174,942)	637,85 (259,886)		
Średnia zmiana w stosunku do punktu wyjściowego (µmol/l)	-410,07 (204,442)	-16,19 (198,642)		
Średnia procentowa zmiana w stosunku do punktu wyjściowego (%)	-62,8%	1,4%		
Estymator LS średniej dla średniej zmiany od punktu wyjściowego				
Średnia LS (SE)	-415,75 (24,066)	-19,88 (24,223)	-395,87 (33,848)	< 0,0001
95% CI	(-463,52, -367,97)	(-67,97, 28,21)	(-463,07, -328,66)	

CI, przedział ufności; LS, najmniejsze kwadraty; MMRM, model mieszany dla pomiarów powtarzanych; Phe, fenyloalanina; SD, odchylenie standardowe; SE, błąd standardowy
* Punkt wyjściowy to średnia stężeń Phe we krwi podczas wizyt w dniu -1. i dniu 1. w części 2.
** Stężenia Phe we krwi w oparciu o średnie wartości w tygodniu 5. i 6.
Średnie LS, błędy standardowe, przedziały ufności i wartości p uzyskano w modelu MMRM ze zmianą stężenia Phe we krwi od punktu wyjściowego do ocen po punkcie wyjściowym jako zmiennej odpowiedzi i stałych skutków leczenia, wyjściowej wartości stężenia Phe we krwi, stratyfikacji zależnie od wyjściowego stężenia Phe, wizyty i interakcji pomiędzy leczeniem a wizytą.

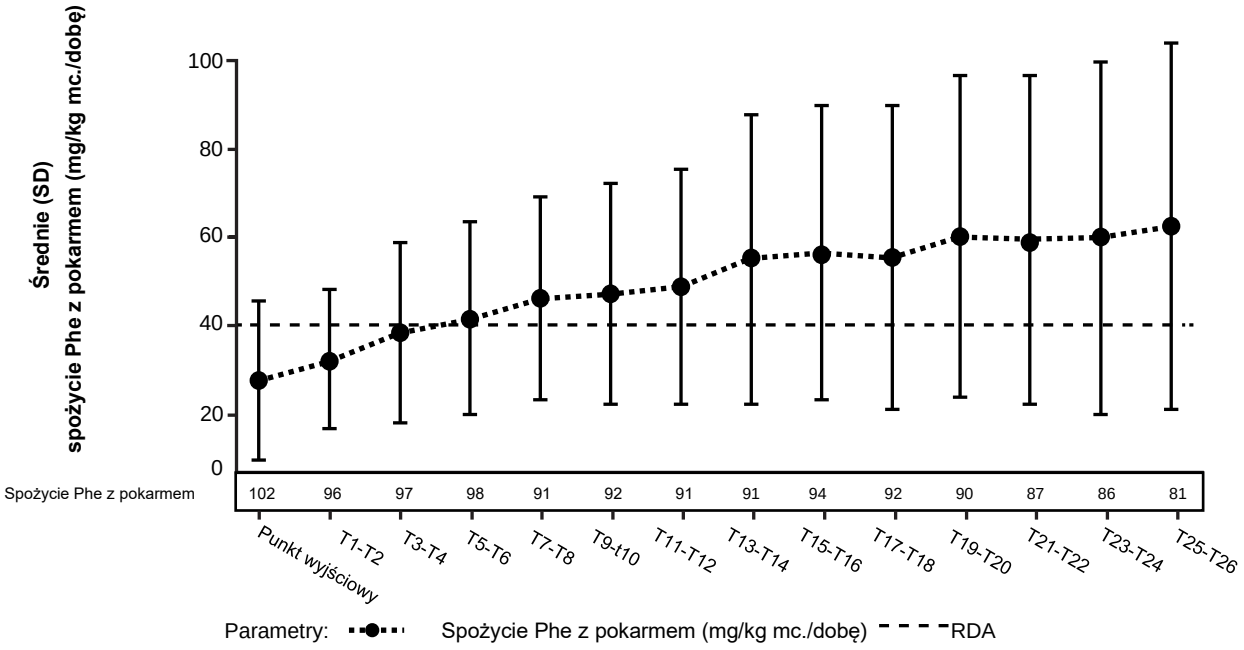
Podobne odpowiedzi obserwowano w populacji pacjentów z klasyczną postacią PKU (cPKU), 69% zmniejszenie stężenia Phe we krwi w tygodniu 6 u uczestników otrzymujących sepiapterynę (n = 6) w porównaniu ze wzrostem o 3% po podaniu placebo (n = 9).

Badanie 2 (PKU-002) było randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby, badaniem klinicznym fazy II z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną z zastosowaniem metody podwójnie skrzyżowanym, mającym na celu ocenę skuteczności sepiapteryny u pacjentów z PKU. Badanie obejmowało 6 grup sekwencyjnych po 4 pacjentów w grupie, łącznie 24 pacjentów. Każda grupa sekwencyjna została losowo przypisana do grupy poddawanej trwającemu 7 dni leczeniu sepiapteryną w dawce 60 mg/kg mc./dobę, sepiapteryną w dawce 20 mg/kg mc./dobę oraz dichlorowodorkiem sapropteryny w dawce 20 mg/kg mc./dobę, w przypadkowej kolejności; po otrzymaniu każdego z leków następował trwający 7 dni okres wypłukiwania. Wstępną skuteczność oceniano na podstawie obniżenia stężenia fenyloalaniny we krwi. Wyniki głównej analizy skuteczności prowadzonej w oparciu o średnią tygodniową wykazały, że leczenie sepiapteryną powodowało obniżenie stężenia fenyloalaniny we krwi w stosunku do wartości wyjściowej, które było statystycznie istotne dla wszystkich rodzajów leczenia (n = 24). U większego odsetka pacjentów poddawanych leczeniu sepiapteryną, niezależnie od dawki, wystąpiło obniżenie stężenia fenyloalaniny w osoczu o co najmniej 10%, 20% i 30% w porównaniu z pacjentami otrzymującymi sapropterynę w dawce 20 mg/kg mc./dobę. U większej liczby pacjentów przyjmujących sepiapterynę w dawce 60 mg/kg mc./dobę osiągnięto znormalizowane stężenie fenyloalaniny w osoczu (< 120 µmol/l) i krwi w zakresie docelowym (≤ 360 µmol/l) w porównaniu z sapropteryną w dawce 20 mg/kg mc./dobę.

U uczestników z cPKU leczenie obejmujące stosowanie sepiapteryny (60 mg/kg mc./dobę) skutkowało istotnym spadkiem stężenia fenyloalaniny we krwi względem wartości wyjściowej.

Badanie 3 (PTC923-MD-004-PKU) to trwające, wieloośrodkowe, prowadzone metodą otwartej próby badanie kliniczne fazy III mające na celu ocenę bezpieczeństwa i tolerancji fenyloalaniny w diecie podczas długotrwałego leczenia sepiapteryną u pacjentów z PKU. Stu sześćdziesięciu dziewięciu (169) pacjentów było leczonych sepiapteryną w dawce 7,5 mg/kg mc. w przypadku uczestników w wieku od 0 do < 6 miesięcy, 15 mg/kg mc. w przypadku uczestników w wieku od 6 do < 12 miesięcy, 30 mg/kg mc. w przypadku uczestników w wieku od 12 miesięcy do < 2 lat lub 60 mg/kg mc. w przypadku uczestników w wieku ≥ 2 lat na dobę. Dane cząstkowe wskazują, że codzienne podawanie sepiapteryny wiąże się z około 2,3-krotnym wzrostem średniego dziennego spożycia fenyloalaniny (27,6 mg/kg mc./dobę w punkcie wyjściowym w porównaniu z 62,5 mg/kg mc./dobę w tygodniu 26.) przy jednoczesnym utrzymaniu stężenia fenyloalaniny< 360 µmol/l. Większość uczestników osiągnęła obniżenie stężenia fenyloalaniny we krwi o co najmniej 15% (76,7% uczestników) lub 30% (67,4% uczestników) (Rysunek 1).

Rysunek 1: Średnie (SD) spożycie Phe z pokarmem podczas oceny tolerancji spożycia Phe z pokarmem (zbiór do analizy tolerancji Phe)



Phe, fenyloalanina; PKU, fenyloketonuria; RDA, zalecane dzienne spożycie; SD, odchylenie standardowe; T, tydzień
Uwaga: Punkt wyjściowy definiuje się jako średnie dzienne spożycie Phe (mg/kg mc./dobę) w miesiącu 1. RDA wynosi 0,8 g białka/kg mc. co odpowiada około 40 mg/kg mc./dobę Phe. Poziom wyjściowy Phe we krwi jest średnią z okresu przed oceną w tygodniu 1-2. 1 g białka odpowiada około 50 mg Phe.

Dane te wskazują, że leczenie sepiapteryną może umożliwić liberalizację wysoce restrykcyjnej diety, której muszą przestrzegać pacjenci z PKU.

Uczestnicy z alergiami lub niepożądanymi reakcjami na syntetyczną formę BH_4 w wywiadzie zostali wykluczeni z badań klinicznych.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Sephience w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z HPA (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym sepiapteryna jest szybko wchłaniana, a maksymalne stężenia w osoczu występują w ciągu około 1 do 3 godzin i szybko spadają, osiągając wartości poniżej granicy oznaczalności (0,75 ng/ml) (na ogół do 12 godzin). Maksymalne stężenie sepiapteryny w osoczu (C_{max}) wynosiło około 2,80 ng/ml po zastosowaniu dawki 60 mg/kg mc./dobę przez 7 dni i wysokokalorycznej diety wysokotłuszczowej. Nie zaobserwowano kumulacji sepiapteryny po wielokrotnym podaniu.

Sepiapteryna z osocza jest intensywnie metabolizowana do farmakologicznie aktywnego metabolitu BH_4. Pozorny okres półtrwania BH_4 w fazie końcowej wynosi około 5 godzin. Zarówno C_{max} BH_4 jak i pole pod krzywą zależności stężenia od czasu od zera do 24 godzin po podaniu dawki (AUC_{0-24h}) zwiększały się z dawką, podczas gdy wzrost był słabszy niż proporcjonalny do dawki dla dawek sepiapteryny powyżej 20 mg/kg. Po podaniu wielokrotnych dawek sepiapteryny w dawce do 60 mg/kg mc. przez 7 dni nie dochodzi do kumulacji BH_4.

Wpływ pokarmu
Gdy sepiapteryna była podawana z niskokalorycznym posiłkiem o małej zawartości tłuszczu w zakresie dawek od 20 do 60 mg/kg mc., ekspozycja na BH_4 była 1,69 do 1,72-krotnie wyższa dla C_{max} i 1,62 do 1,73-krotnie wyższa dla AUC_{0-24h} w porównaniu z podaniem na czczo. Gdy sepiapteryna była podawana z wysokokalorycznym posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu, ekspozycja na BH_4 była 2,21 do 2,26-krotnie wyższa dla C_{max} i 2,51 do 2,84-krotnie wyższa dla AUC_{0-24h} w porównaniu z podaniem na czczo.

Sepiapterynę można przyjmować z dowolnym posiłkiem o dowolnej porze dnia, ale o tej samej porze każdego dnia.

Dystrybucja

Wiązanie sepiapteryny lub BH_4 z białkami osocza jest małe, a większość sepiapteryny i BH_4 w osoczu jest niezwiązana i aktywna farmakologicznie. Badania *in vitro* wykazały, że sepiapteryna wiąże się (średnio w 15,4%) z białkami osocza w obecności 0,1% ditiotreitolu w zakresie stężeń od 0,1 do 10 μM. Stężenie BH_4 związanej z białkiem wynosiło 41,3% (przy 2 μM), 33,0% (przy 5 μM) i 24,1% (przy 15 μM) w ludzkim osoczu w obecności 0,5% β-merkaptoetanolu.

U zdrowych osób, po wielokrotnym podaniu doustnym sepiapteryny, obserwowano podwyższone stężenie BH_4 w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Metabolizm

Sepiapteryna jest metabolizowana przez SR/reduktazę karbonylową i DHFR w dwuetapowym, jednokierunkowym procesie do BH_4. Uważa się, że metabolizm BH_4 przebiega tą samą drogą, co metabolizm endogennej BH_4, utlenianej podczas działania jako koenzym hydroksylaz aminokwasów aromatycznych, takich jak PAH, hydroksylaza tyrozynowa, hydroksylaza tryptofanowa i monooksygenaza alkiloglicerolowa, syntaza tlenku azotu, a niektóre metabolity, takie jak 4α-hydroksy-tetrahydrobiopteryna i chinoidowa forma dihydrobiopteryny mogą zostać ponownie wykorzystane do regeneracji BH_4 za pośrednictwem dehydratazy pteryno-4α-karbinoloaminy i reduktazy dihydropterydynowej.

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki ^{14}C-sepiapteryny sepiapteryna u ludzi była intensywnie metabolizowana. Główny szlak metaboliczny obejmował utlenianie/dehydrogenację, redukcję/utlenianie, dezaminację oksydacyjną, dehydratację, rozszczepienie łańcucha bocznego i metylację itp., jako pojedyncze reakcje lub w skojarzeniu.

Eliminacja

Po podaniu doustnym zdrowym uczestnikom, sepiapteryna była w znacznym stopniu metabolizowana a jej metabolity były wydalane głównie z kałem. Stężenie sepiapteryny w osoczu szybko zmniejszało się po osiągnięciu C_{max} do poziomu poniżej granicy oznaczalności, zazwyczaj w czasie do 12 godzin po podaniu dawki. Po osiągnięciu C_{max} stężenie BH_4 w osoczu zmniejszało się monowykładniczo. Końcowy okres półtrwania wynosił około 5 godzin.

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki sepiapteryny ^{14}C zdrowym osobom dorosłym średnio 6,71% podanej radioaktywności odzyskano z moczu, a 26,18% z kału z łącznym odzyskiem wynoszącym 32,9% w ciągu 240 godzin. Większość z tej radioaktywności odzyskano w ciągu pierwszych 48 godzin po podaniu dawki (28,2%). Całkowity klirens nerkowy radioaktywności uzyskany z sepiapteryny ^{14}C wynosił 1,54 l/h (25,6 ml/min). W badaniu *in vitro* z zastosowaniem ludzkiej mikrobioty jelitowej potwierdzono powstawanie lotnych metabolitów sepiapteryny w przewodzie pokarmowym.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek
Do badań klinicznych fazy III włączono pacjentów z PKU w każdym wieku. Z wyjątkiem wpływu allometrycznego na klirens i objętość dystrybucji, w populacyjnym badaniu PK nie stwierdzono żadnego wpływu wieku.

Pochodzenie etniczne i rasa
U uczestników badania z Azji zaobserwowano wyższą ekspozycję na BH_4. W japońskim badaniu z pomostowaniem etnicznym, u Japończyków obserwowano $AUC_{0\text{-last}}$ większe o 10% do 24% i C_{max} BH_4 większe o 14% do 29% w porównaniu z uczestnikami niebędącymi Japończykami przy dawce sepiapteryny w zakresie od 20 do 60 mg/kg mc.

Zaburzenia czynności nerek
Nie badano farmakokinetyki i bezpieczeństwa stosowania sepiapteryny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie badano farmakokinetyki i bezpieczeństwa stosowania sepiapteryny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Interakcje pomiędzy lekami

Badania in vitro
Badania *in vitro* wskazują, że mało prawdopodobne jest, aby sepiapteryna i BH_4 wpływały na metabolizm zależny od CYP450.

In vitro sepiapteryna nie hamowała aktywności CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4 ani nie indukowała aktywności CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

Badania in vivo
U zdrowych osób jednoczesne podanie sepiapteriny (20 mg/kg mc.) z pojedynczą dawką kurkuminy (2 g), inhibitora białka oporności raka piersi (BCRP), nieznacznie zwiększyło ekspozycję na BH4. Ogólne szacunkowe średnie geometryczne (GMR) (90% CI) dla BH4 Cmax i powierzchni pod krzywą stężenia w czasie od momentu zerowego do momentu ostatniego wymiernego pomiaru ($AUC_{0\text{-ostatni}}$) w przypadku jednoczesnego podawania sepiapteryny z kurkuminą w porównaniu z samą sepiapteryną wyniosły odpowiednio 1, 24 (1,15-1,33) i 1,20 (1,13-1,28). Ten niewielki wzrost nie ma znaczenia klinicznego.

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki sepiapteryny w maksymalnej dawce terapeutycznej 60 mg/

kg mc. z substratem BCRP rozuwastatyną (10 mg) nie miało wpływu na farmakokinetykę rozuwastatyny. Ogólne oszacowane wartości GMR (90% CI) dla wartości C_{max} i $AUC_{0\text{-last}}$ rozuwastatyny, gdy rozuwastatyna była podawana w skojarzeniu z sepiapteryną w porównaniu z rozuwastatyną w monoterapii, wynosiły odpowiednio 1,13 (1,00-1,28) i 1,02 (0,93-1,13).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U szczurów, po wielokrotnym podaniu doustnym, zaobserwowano związane z sepiapteryną degenerację/regenerację kanalików nerkowych, śródmiąższowe zapalenie i zwłóknienie w wyniku odkładania się kryształów w cewkach zbiorczych w brodawkach nerkowych. Obserwacje te były częściowo odwracalne po 4-tygodniowym okresie rekonwalescencji i przy poziomie ekspozycji na BH_4 2-krotnie przekraczającym poziom ekspozycji klinicznej BH_4 dla maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi (MRHD).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Izomalt (E953)
Mannitol (E421)
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Guma ksantanowa (E415)
Krzemionka koloidalna bezwodna lub koloidalny dwutlenek krzemu (E551)
Sukraloza (E955)
Magnezu stearynian (E470)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po rekonstytucji

Każdą dawkę należy podać natychmiast po rekonstytucji. Dawkę po rekonstytucji należy wyrzucić, jeśli nie została zużyta w ciągu 24 godzin od przygotowania, jeśli była przechowywana w lodówce (2°C - 8°C), lub w ciągu 6 godzin w temperaturze poniżej 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zgrzewana saszetka z folii aluminiowej: Politereftalan etylenu, biały wytłaczany polietylen (poliestr/folia), folia aluminiowa (bariera chroniąca przed wilgocią) i zgrzewana żywica jonomerowa (klej).

Każde pudełko zawiera 30 saszetek zawierających dawkę jednostkową.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcje dotyczące podawania przez zgłębnik dojelitowy

1) Przed podaniem upewnić się, że zgłębnik do żywienia dojelitowego (rozmiar 6 Fr lub 8 Fr) jest drożny.
2) Przepłukać zgłębnik dojelitowy 10 ml wody.
3) Podać wymaganą dawkę proszku doustnego Sephience w ciągu 30 minut od wymieszania (patrz punkt 4.2).
4) Przepłukać zgłębnik dojelitowy co najmniej 5 ml (zgłębnik 6 FR) lub 15 ml (zgłębnik 8 Fr) wody i podać popłuczyny.

Ten produkt leczniczy jest kompatybilny z silikonowymi i poliuretanowymi zgłębnikami dojelitowymi.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sephience 250 mg proszek doustny w saszetce
sepiapteryna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda saszetka zawiera 250 mg sepiapteryny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera izomalt (E953). Więcej informacji można znaleźć w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek doustny
30 saszetek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Każdą dawkę należy podać natychmiast po rekonstytucji. Przygotowaną mieszaninę należy wyrzucić, jeśli nie została zużyta w ciągu 24 godzin, jeśli była przechowywana w lodówce (2°C do 8°C), lub w ciągu 6 godzin jeśli była przechowywana w temperaturze poniżej 25°C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1939/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Sephience 250 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

SASZETKA Z FOLII ALUMINIOWEJ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Sephience 250 mg proszek doustny w saszetce
sepiapteryna
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

250 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sephience 1 000 mg proszek doustny w saszetce
sepiapteryna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda saszetka zawiera 1 000 mg sepiapteryny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera izomalt (E953). Więcej informacji można znaleźć w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek doustny
30 saszetek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Każdą dawkę należy podać natychmiast po rekonstytucji. Przygotowaną mieszaninę należy wyrzucić, jeśli nie została zużyta w ciągu 24 godzin, jeśli była przechowywana w lodówce (2°C do 8°C), lub w ciągu 6 godzin jeśli była przechowywana w temperaturze poniżej 25°C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1939/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Sephience 1 000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Saszetka z folii aluminiowej

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Sephience 1 000 mg proszek doustny w saszetce
sepiapteryna
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1 000 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Sephience 250 mg proszek doustny w saszetce
Sephience 1 000 mg proszek doustny w saszetce
sepiapteryna

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Sephience i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Sephience
3. Jak przyjmować lek Sephience
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Sephience
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Sephience i w jakim celu się go stosuje

Sephience zawiera substancję czynną sepiapterynę, która jest stworzoną przez człowieka wersją naturalnie występującej substancji wymaganej do produkcji kofaktora BH4. Jest ona potrzebna niektórym enzymom (białkom) w organizmie do rozkładu aminokwasu fenyloalaniny na tyrozynę.

Lek Sephience jest stosowany w leczeniu hiperfenyloalaninemii (wysokiego stężenia fenyloalaniny we krwi) u pacjentów z fenyloketonurią (PKU) w każdym wieku. Organizm rozkłada białko znajdujące się w żywności na aminokwasy. PKU to choroba dziedziczna, w której organizm nie jest w stanie rozkładać aminokwasu fenyloalaniny, powodując jej nagromadzenie się we krwi i mózgu, co może być szkodliwe.

Sepiapteryna pomaga organizmowi rozkładać fenyloalaninę, co pozwala zmniejszyć szkodliwy nadmiar fenyloalaniny we krwi.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Sephience

Kiedy nie przyjmować leku Sephience
- jeśli pacjent ma uczulenie na sepiapterynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Sephience należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Podczas leczenia lekiem Sephience lekarz lub pielęgniarka będą regularnie badać krew pacjenta w celu sprawdzenia stężenia fenyloalaniny.

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z PKU są ograniczone (patrz punkt 4 dotyczący dotychczas ocenionych działań niepożądanych stosowania leku Sephience).

Lek Sephience a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. **W szczególności** należy poinformować lekarza, jeśli pacjent stosuje niektóre leki zwane „inhibitorami dihydrofolianu" (DHFR), takie jak antybiotyki, leki immunosupresyjne i leki stosowane w leczeniu nowotworów (np. trimetoprym, metotreksat, pemetreksed, pralatreksat i trimetreksat), leki powodujące rozszerzenie naczyń krwionośnych (takie jak triazotan glicerolu (GTN), diazotan izosorbidu (ISDN), nitroprusydek sodu (SNP), molsydomina, minoksydyl) lub lewodopa (stosowana w leczeniu choroby Parkinsona). Stosowanie tych leków może wymagać częstszych badań krwi.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania sepiapteryny w przypadku kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

Nie oczekuje się, by lek Sephience miał wpływ na płodność.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Nie oczekuje się, by lek Sephience wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Lek Sephience zawiera sód
Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na saszetkę, to znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu".

Lek Sephience zawiera izomalt (E953)
Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Sephience

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Lek Sephience jest dostępny w postaci proszku, który rozpuszcza się w płynie, takim jak woda, sok jabłkowy lub inny pokarm o delikatnej konsystencji, a następnie mieszaninę tę przyjmuje się doustnie. Lek może być również podawany przez zgłębnik dojelitowy.

Jaką dawkę leku Sephience należy przyjmować
Dawka, która zależy od wieku i masy ciała pacjenta w kilogramach (kg), zostanie obliczona przez lekarza przepisującego lek pacjentowi. Na podstawie obliczonej dawki lekarz wskaże, ile saszetek należy przyjmować na dobę.

Zalecana dawka to:

Dzieci poniżej 2 lat
- W wieku poniżej 6 miesięcy: 7,5 mg/kg masy ciała raz na dobę
- W wieku od 6 do 12 miesięcy: 15 mg/kg masy ciała raz na dobę
- W wieku od 12 do 24 miesięcy: 30 mg/kg masy ciała raz na dobę

Dorośli i dzieci powyżej 2 lat
Zalecana dawka to 60 mg/kg masy ciała raz na dobę.

Jak przyjmować lek Sephience
Lek Sephience można mieszać z wodą, sokiem jabłkowym lub pokarmami o delikatnej konsystencji, takimi jak mus jabłkowy lub dżem. Dawka zależy od wieku i masy ciała pacjenta. Lekarz poinformuje pacjenta:

- który rodzaj saszetki (250 mg lub 1 000 mg) należy stosować;
- ile wody, soku jabłkowego lub pokarmów o delikatnej konsystencji należy dodać do leku Sephience;
- ile mieszaniny należy przyjąć w celu przyjęcia przepisanej dawki.
- w razie konieczności lek Saphience może być podawany przez zgłębnik dojelitowy. W celu uzyskania szczegółowych informacji należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Istnieją 4 grupy dawkowania na podstawie wieku i masy ciała.

1. W przypadku niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy o masie ciała 16 kg lub mniejszej (patrz Tabela 1)

- Lek należy przyjmować dokładnie tak, jak zalecił lekarz, zgodnie z przepisaną dawką.
- U pacjentów w tej grupie dawkowania zostanie wykorzystana **jedna** saszetka.
- Przed otwarciem saszetki zawierającej proszek doustny Sephience wstrząsnąć saszetką lub ostukać nią twardą powierzchnię, aby upewnić się, że proszek znajduje się na dole saszetki.
- Otworzyć saszetkę z proszkiem doustnym Sephience, ostrożnie rozrywając lub odcinając górną część saszetki.
- Wymieszać **jedną** saszetkę 250 mg z **9 ml** wody lub soku jabłkowego.
- Dobrze wymieszać przez 30 sekund lub dłużej, aż nie będzie widać grudek.
- Po wymieszaniu mieszaninę należy podać natychmiast; jeżeli nie ma takiej możliwości, można ją przechowywać do 24 godzin w lodówce (2°C do 8°C) lub przez 6 godzin w przypadku przechowywania w temperaturze poniżej 25°C.
- Jeżeli mieszanina nie zostanie podana natychmiast, tuż przed podaniem należy ją ponownie wymieszać przez co najmniej 30 sekund lub dłużej, aż nie będzie widać grudek.
- Podać wymaganą dawkę (patrz Tabela 1) do jamy ustnej za pomocą strzykawki lub zgłębnika dojelitowego.
- Przepłukać pojemnik dodatkową ilością wody lub soku jabłkowego (co najmniej 15 ml)
- i połknąć, aby mieć pewność, że przyjęta została pełna dawka.

Tabela 1: Jak obliczyć dawkę dla dzieci w wieku poniżej 12 miesięcy według masy ciała

Masa ciała (kg)	Dawka: 7,5 mg/kg mc./dobę		Dawka: 15 mg/kg mc./dobę	
	Wiek: od 0 do mniej niż 6 miesięcy		Wiek: od 6 miesięcy do mniej niż 12 miesięcy	
	Liczba saszetek 250 mg do wykorzystana	Objętość do podania (ml)	Liczba saszetek 250 mg do wykorzystana	Objętość do podania (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. W przypadku dzieci w wieku od 12 miesięcy do mniej niż 2 lat o masie ciała 16 kg lub mniejszej (patrz Tabela 2)

- Lek należy przyjmować dokładnie tak, jak zalecił lekarz, zgodnie z przepisaną dawką.
- Przed otwarciem saszetki(-ek) zawierającej proszek doustny Sephience wstrząsnąć saszetką lub ostukać nią twardą powierzchnię, aby upewnić się, że proszek znajduje się na dole saszetki.
- Otworzyć saszetkę(-i) z proszkiem doustnym Sephience, ostrożnie rozrywając lub odcinając górną część saszetki.
- Wymieszać każdą saszetkę 250 mg (patrz Tabela 2) z **9 ml** wody lub soku jabłkowego. Jeśli zalecana jest więcej niż jedna saszetka, saszetki można wymieszać z odpowiednią ilością wody lub soku jabłkowego (np. dwie saszetki 250 mg zmieszane z 18 ml wody lub soku jabłkowego).
- Dobrze wymieszać przez co najmniej 30 sekund lub dłużej, aż nie będzie widać grudek.
- Po wymieszaniu dawkę należy podać natychmiast; jeżeli nie ma takiej możliwości, można ją przechowywać do 24 godzin w lodówce (2°C - 8°C) lub przez 6 godzin w przypadku przechowywania w temperaturze poniżej 25°C.
- Jeżeli mieszanina nie zostanie przyjęta natychmiast, tuż przed podaniem należy ją ponownie wymieszać przez co najmniej 30 sekund lub dłużej, aż nie będzie widać grudek.
- Podać wymaganą dawkę (patrz Tabela 2) do jamy ustnej za pomocą strzykawki lub zgłębnika dojelitowego.
- Przepłukać pojemnik dodatkową ilością wody lub soku jabłkowego (co najmniej 15 ml) i połknąć, aby mieć pewność, że przyjęta została pełna dawka.

Tabela 2: Jak obliczyć dawkę dla dzieci w wieku od 12 miesięcy do poniżej 2 lat według masy ciała

Masa ciała (kg)	Dawka: 30 mg/kg mc./dobę		
	Wiek: od 12 miesięcy do mniej niż 2 lat		
		Liczba saszetek 250 mg do wykorzystana	Objętość do podania (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. W przypadku dzieci w wieku powyżej 2 lat o masie ciała 16 kg lub mniejszej (patrz Tabela 3)

- Lek należy przyjmować dokładnie tak, jak zalecił lekarz, zgodnie z przepisaną dawką
- Przed otwarciem saszetki(-ek) zawierającej proszek doustny Sephience wstrząsnąć saszetką lub ostukać nią twardą powierzchnię, aby upewnić się, że proszek znajduje się na dole saszetki.
- Otworzyć saszetkę(-i) z proszkiem doustnym Sephience, ostrożnie rozrywając lub odcinając górną część saszetki.
- Wymieszać każdą saszetkę 250 mg (patrz Tabela 3) z **9 ml** wody lub soku jabłkowego. Jeśli zalecana jest więcej niż jedna saszetka, saszetki można wymieszać z odpowiednią ilością wody lub soku jabłkowego (np. dwie saszetki 250 mg zmieszane z 18 ml wody lub soku jabłkowego).
- Dobrze wymieszać przez co najmniej 30 sekund lub dłużej, aż nie będzie widać grudek.
- Po wymieszaniu dawkę należy podać natychmiast; jeżeli nie ma takiej możliwości, można ją przechowywać do 24 godzin w lodówce (2°C - 8°C) lub do 6 godzin w przypadku przechowywania w temperaturze poniżej 25°C.
- Jeżeli mieszanina nie zostanie przyjęta natychmiast, tuż przed podaniem należy ją ponownie wymieszać przez co najmniej 30 sekund lub dłużej, aż nie będzie widać grudek.
- Podać wymaganą dawkę (patrz Tabela 3) do jamy ustnej za pomocą strzykawki lub do zgłębnika dojelitowego.
- Przepłukać pojemnik dodatkową ilością wody lub soku jabłkowego (co najmniej 15 ml) i połknąć, aby mieć pewność, że przyjęta została pełna dawka.

Tabela 3: Jak obliczyć dawkę dla pacjentów w wieku powyżej 2 lat o masie ciała 16 kg lub mniej

Masa ciała (kg)	**Dawka: 60 mg/kg mc./dobę**		
	Wiek: 2 lata i więcej		
		Liczba saszetek 250 mg	**Objętość do podania (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

* Zamiast czterech saszetek 250 mg, jedną pełną saszetkę 1 000 mg można zmieszać z 36 ml wody lub soku jabłkowego. Mieszaninę tę należy podawać za pomocą strzykawki, zgodnie z objętością podawanej dawki podaną w tabeli 3.

4. W przypadku pacjentów w wieku 2 lat lub starszych o masie ciała 16 kg lub większej (patrz Tabela 4)

- Lek należy przyjmować dokładnie tak, jak zalecił lekarz, zgodnie z przepisaną dawką
- Przed otwarciem saszetki(-ek) zawierającej proszek doustny Sephience wstrząsnąć saszetką lub ostukać nią twardą powierzchnię, aby upewnić się, że proszek znajduje się na dole saszetki.
- Otworzyć saszetkę(-i) z proszkiem doustnym Sephience, ostrożnie rozrywając lub odcinając górną część saszetki.
- Wymieszać każdą saszetkę (patrz Tabela 4) z wodą lub sokiem jabłkowym (9 ml na każdą saszetkę 250 mg; 20 ml na każdą saszetkę 1 000 mg) lub 2 łyżkami stołowymi musu lub dżemu jabłkowego. Jeśli zalecana jest więcej niż jedna saszetka, saszetki można wymieszać z odpowiednią ilością wody lub soku jabłkowego (np. jedna saszetka 250 mg zmieszana z 9 ml wody lub soku jabłkowego i jedna saszetka 1 000 mg zmieszana z 20 ml wody lub soku jabłkowego).
- W przypadku stosowania wody lub soku jabłkowego dobrze wymieszać przez co najmniej 30 sekund lub dłużej, aż mieszanina nie będzie zawierać grudek.
- W przypadku stosowania musu jabłkowego lub dżemu dobrze wymieszać przez co najmniej 60 sekund lub dłużej, aż mieszanina nie będzie zawierać grudek.
- Po wymieszaniu dawkę należy podać natychmiast; jeżeli nie ma takiej możliwości, można ją przechowywać do 24 godzin w lodówce (2°C - 8°C) lub do 6 godzin w przypadku przechowywania w temperaturze poniżej 25°C.
- Jeżeli mieszanina nie zostanie przyjęta natychmiast, tuż przed podaniem należy ją ponownie wymieszać przez co najmniej 30 sekund lub 60 sekund jak wyżej.
- Wypić lub podać wymaganą dawkę (patrz Tabela 4) do jamy ustnej za pomocą szklanki lub plastikowego kubeczka lub podać wymaganą dawkę przez zgłębnik dojelitowy.
- Przepłukać pojemnik dodatkową ilością wody lub soku jabłkowego (co najmniej 15 ml) i połknąć, aby mieć pewność, że przyjęta została pełna dawka.

Tabela 4: Jak obliczyć objętość potrzebną dla pacjentów w wieku co najmniej 2 lat o masie ciała co najmniej 16 kg

Liczba saszetek 250 mg	Liczba saszetek 1 000 mg	Objętość wody lub soku jabłkowego do dodania (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

Pominięcie przyjęcia leku Sephience
Jeżeli pacjent zapomni przyjąć lek o odpowiedniej porze, należy przyjąć go jak najszybciej tego samego dnia lub następnego dnia o zwykłej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Sephience
Nie należy przerywać przyjmowania leku Sephience bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, ponieważ może to spowodować wzrost stężenia fenyloalaniny we krwi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- Zakażenie górnych dróg oddechowych (nosa i gardła)
- Ból głowy
- Biegunka
- Ból brzucha

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób)
- Stolce o nietypowym zabarwieniu
- Małe stężenie fenyloalaniny (aminokwasu egzogennego) we krwi

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Sephience

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na saszetce i pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po wymieszaniu leku należy go natychmiast przyjąć. W przeciwnym razie mieszaninę można przechowywać do 24 godzin w lodówce (2°C - 8°C) lub do 6 godzin w temperaturze poniżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Sephience

- Substancją czynną leku jest sepiapteryna. Każda saszetka zawiera 250 mg lub 1 000 mg sepiapteryny.
- Pozostałe składniki to celuloza mikrokrystaliczna (E460), izomalt (E953), mannitol (E421), kroskarmeloza sodowa (E468), guma ksantanowa (E415), krzemionka koloidalna bezwodna lub koloidalny dwutlenek krzemu (E551), sukraloza (E955) i magnezu stearynian (E470). Więcej informacji na temat izomaltu (E953) i sodu podano w punkcie 2.

Jak wygląda lek Sephience i co zawiera opakowanie

Proszek doustny ma kolor od żółtego do pomarańczowego. Proszek znajduje się w saszetkach jednorazowego użytku zawierających 250 mg lub 1 000 mg sepiapteryny.

Lek Sephience jest dostępny w pudełkach zawierających 30 saszetek 250 mg lub 1 000 mg.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.