

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sephience 250 mg oralt pulver i brev
Sephience 1.000 mg oralt pulver i brev

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Sephience 250 mg oralt pulver i brev

Hvert brev indeholder 250 mg sepiapterin.

Sephience 1.000 mg oralt pulver i brev

Hvert brev indeholder 1.000 mg sepiapterin.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Sephience 250 mg oralt pulver i brev.
Hvert brev indeholder 400 mg isomalt.

Sephience 1.000 mg oralt pulver i brev.
Hvert brev indeholder 1.600 mg isomalt.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oralt pulver.

Gult til orange pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Sephience er indiceret til behandling af hyperfenylalaninæmi (HPA) hos voksne og pædiatriske patienter med fenylketonuri (PKU).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Sephience skal påbegyndes og overvåges af læger med erfaring i behandling af PKU.

Dosering

Den anbefalede dosis (mg/kg/dag) Sephience, som skal administreres oralt en gang dagligt, er baseret på alder og kropsvægt (se tabel 1). Den maksimale anbefalede dosis er 60 mg/kg/dag. Den anbefalede dosis Sephience hos patienter ≥ 2 år er 60 mg/kg/dag. Dosis kan dog justeres til en lavere dosis, hvis den behandlende læge finder det nødvendigt eller hensigtsmæssigt.

Tabel 1: Anbefalet dosis baseret på patientens alder og kropsvægt

Alder	Anbefalet dosis (mg/kg) Sephience dagligt
0 til < 6 måneder	7,5 mg/kg/dag
6 til < 12 måneder	15 mg/kg/dag
12 måneder til < 2 år	30 mg/kg/dag
≥ 2 år	60 mg/kg/dag

Tabel 2 til 5 nedenfor giver doseringsoplysninger efter aldersgruppe for patienter, der vejer 16 kg eller mindre ved forskellige doser (7,5, 15, 30 og 60 mg/kg/dag).

Tabel 2: Anbefalet dosis Sephience oralt pulver i brev efter kropsvægt hos pædiatriske patienter i alderen under 6 måneder

Dosis	7,5 mg/kg/dag		
Alder	0 til < 6 måneder		
Vægt (kg)	Samlet dosis (mg)	Antal breve (250 mg)	Administreret dosisvolumen (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

Tabel 3: Anbefalet dosis Sephience oralt pulver i brev efter kropsvægt hos pædiatriske patienter i alderen 6 måneder til under 12 måneder

Dosis	15 mg/kg/dag		
Alder	6 måneder til < 12 måneder		
Vægt (kg)	Samlet dosis (mg)	Antal breve (250 mg)	Administreret dosisvolumen (ml) (25 mg/ml)
2	30	1	1,2
3	45	1	1,8
4	60	1	2,4
5	75	1	3
6	90	1	3,6
7	105	1	4,2
8	120	1	4,8
9	135	1	5,4
10	150	1	6
11	165	1	6,6
12	180	1	7,2
13	195	1	7,8
14	210	1	8,4

Dosis	15 mg/kg/dag		
Alder	6 måneder til < 12 måneder		
Vægt (kg)	Samlet dosis (mg)	Antal breve (250 mg)	Administreret dosisvolumen (ml) (25 mg/ml)
15	225	1	9
16	240	1	9,6

Tabel 4: Anbefalet dosis Sephience oralt pulver i brev efter kropsvægt hos pædiatriske patienter i alderen 12 måneder til under 2 år

Dosis	30 mg/kg/dag		
Alder	12 måneder til < 2 år		
Vægt (kg)	Samlet dosis (mg)	Antal breve (250 mg)	Administreret dosisvolumen (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

Tabel 5: Anbefalet dosis Sephience oralt pulver i brev efter kropsvægt hos pædiatriske patienter i alderen 2 år og derover

Dosis	60 mg/kg/dag		
Alder	≥ 2 år		
Vægt (kg)	Samlet dosis (mg)	Antal opløste breve (250 mg)	Administreret dosisvolumen (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

* I stedet for fire 250 mg breve, kan 1 helt brev 1.000 mg kan blandes med 36 ml vand eller æblejuice. Denne blanding skal administreres med en sprøjte i henhold til den administrerede dosisvolumen, beskrevet i tabel 5.

Anbefalet dosis Sephience oralt pulver i brev efter kropsvægt for patienter på 2 år og derover og med en vægt på 16 kg eller derover

Den anbefalede dosis er 60 mg/kg/dagligt.

For vedligeholdelsesdoser over eller lig med 1.000 mg skal den daglige dosis afrundes til det nærmeste multiplum af 250 mg eller 1.000 mg, hvis relevant. For eksempel skal en beregnet dosis på 1.251 til 1.374 mg rundes ned til 1.250 mg svarende til 1×250 mg brev og 1×1.000 mg brev. En beregnet dosis på 1.375 til 1.499 mg skal rundes op til 1.500 mg svarende til 2×250 mg breve og 1×1.000 mg.

Glemte doser

En glemt dosis skal tages så hurtigt som muligt. Den normale doseringsplan bør genoptages den følgende dag.

Afbrydelse af behandling

I det afgørende fase 3-kliniske studie blev en tærskel på 15 % eller større reduktion i fenylalaninniveau i blodet (Phe) anvendt som behandlingsrespons.

Der foreligger ingen virknings- og sikkerhedsdata for patienter, som ikke oplever en reduktion på 15 % eller større i fenylalaninniveau i blodet efter modtagelse af sepiapterin i 14 dage.

Bestemmelsen af respons for en patient med PKU og seponering af lægemidlet besluttet efter den behandlende læges skøn.

Særlige populationer

Ældre

Sephiances sikkerhed og virkning hos patienter på 65 år og derover er ikke klarlagt. Der skal udvises forsigtighed, når det ordineres til patienter på 65 år og derover.

Nedsat nyrefunktion

Sikkerheden og effekten af Sephience hos patienter med nedsat nyrefunktion er endnu ikke fastlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Sikkerheden og effekten af Sephience hos patienter med nedsat leverfunktion er endnu ikke fastlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

I fase-3 studierne med Sephience oplevede nogle patienter hypofenylalaninæmi, herunder nogle patienter med flere lave niveauer af fenylalanin i blodet (se pkt. 4.8).

Administration

Oral anvendelse.

Sephience skal indgives en gang dagligt med et måltid med mg/kg dosering.

Sephience oralt pulver leveres i individuelle breve med 250 mg eller 1.000 mg og skal blandes i vand, æblejuice eller en lille mængde blød mad såsom æblemos og marmelade.

Sephience er beregnet til langvarig brug.

Patienter, der vejer mindre end 16 kg

Sephience skal blandes med vand eller æblejuice (9 ml for hvert 250 mg brev; 36 ml for hvert 1.000 mg brev), og en del af denne blanding svarende til den nødvendige dosis bør administreres oralt ved hjælp af en oral doseringssprøjte. Blandingen skal røres godt i mindst 30 sekunder, indtil den er ensartet og fri for klumper, før den trækkes op i sprøjten. Når den er blandet, bør dosis administreres med det samme. Hvis den ikke administreres med det samme, kan den flydende blanding opbevares og

administreres inden for 6 timer ved stuetemperatur (under 25 °C) eller inden for 24 timer, hvis den opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Blandingen skal omrøres igen i mindst 30 sekunder før administration. Sprøjten skal skylles med yderligere vand eller juice (mindst 15 ml) for at fjerne eventuelle rester, som derefter skal synkes med det samme.

Patienter, der vejer 16 kg eller mere

Sephience skal blandes med vand eller æblejuice (9 ml for hvert 250 mg brev; 20 ml for hvert 1.000 mg brev) eller med blød mad (i alt 2 spiseskefulde). Blandingen skal røres godt i mindst 30 sekunder med vand eller æblejuice og i mindst 60 sekunder med blød mad, indtil den er ensartet og fri for klumper. Når blandingen er færdig, skal dosis administreres med det samme. Hvis den ikke administreres med det samme, kan den flydende eller bløde madblanding opbevares og administreres inden for 6 timer ved stuetemperatur (under 25 °C) eller inden for 24 timer, hvis den opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Den flydende blanding og den bløde madblanding skal røres igen i mindst henholdsvis 30 sekunder eller 60 sekunder før administration. Beholderen skal skylles med yderligere vand eller juice (mindst 15 ml) for at fjerne eventuelle rester, som derefter skal synkes med det samme.

Administration via enteral ernæringssonde

Sephience oralt pulver kan administreres via en enteral ernæringssonde på 6 Fr eller 8 Fr efter blanding med vand. Producentens anvisninger for ernæringssonden skal følges inden administration af lægemidlet. For instruktioner om klargøring af Sephience før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Indtagelse af føde

Patienter, der behandles med Sephience, bør gennemgå regelmæssige kliniske vurderinger for at afstemme deres passende diætindtag af Phe med deres sundhedsperson (herunder monitorering af blod- Phe- og tyrosinniveauer samt ernæringsindtag).

Samtidig brug med dihydrofolatreduktase (DHFR)-hæmmere

Samtidig sepiapterin administration med DHFR-hæmmere (f.eks. trimethoprim, methotrexat, pemetrexed, pralatrexat og trimetrexat) kan kræve hyppigere monitorering af niveauet af fenylalanin i blodet (se pkt. 4.5).

Langsigtede sikkerhedsdata

Langsigtede sikkerhedsdata hos patienter med PKU er begrænsede (se pkt. 4.8 for bivirkninger, der er evalueret til dags dato for sepiapterin).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. brev, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Isomaltindhold

Bør ikke anvendes til patienter med arvet fructoseintolerans.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Sepiapterin-reduktase (SR) hæmmere

Oralt administreret sepiapterin absorberes hurtigt og omdannes i omfattende grad, af SR og carbonylreduktase til 7,8-dihydrobiopterin (BH2), som derefter konverteres ensrettet til BH4 af DHFR. Samtidig administration af en SR-hæmmer forventes at have minimal effekt på biotransformationen af sepiapterin på grund af den kompenserende virkning af carbonylreduktase. Der blev rapporteret normale Phe-niveauer hos patienter med SR-mangel. Alligevel anbefales det at udvise forsigtighed og foretage hyppigere monitorering af blod-Phe, når Sephience administreres samtidig med SR-hæmmere, såsom sulfasalazin eller sulfametoxazol.

DHFR-hæmmere

DHFR medierer omdannelsen af BH2 til BH4. Hæmning af DHFR kan potentielt resultere i lavere BH4-koncentration. Effekten på sepiapterinkoncentrationen forventes dog at være minimal på grund af eksistensen af flere elimineringsbaner. Forsigtighed og hyppigere monitorering af blod-Phe er nødvendigt hos patienter, når sepiapterin administreres samtidig med en DHFR-hæmmer, såsom trimethoprim, methotrexat, pemetrexed, pralatrexat og trimetrexat (se pkt. 4.4).

Vasodilatoriske lægemidler

Forsigtighed anbefales ved samtidig brug af Sephience med lægemidler, der forårsager vasodilatation ved at påvirke nitrogenoxid (NO) metabolisme eller virkning, herunder klassiske NO-donorer (f.eks. glyceryltrinitrat [GTN], isosorbiddinitrat [ISDN], natriumnitroprussid [SNP] og molsidomin), fosfodiesterase type-5 (PDE-5)-hæmmere (f.eks. sildenafil, vardenafil eller tadalafil) og minoxidil. I dyreforsøg havde BH4, der administreres oralt i kombination med en PDE-5-hæmmer, ingen effekt på blodtrykket.

Levodopa

Forsigtighed bør udvises ved ordination af Sephience til patienter, der modtager behandling med levodopa, for at overvåge neurologiske lidelser såsom forværring af kramper, øget excitabilitet og irritabilitet, samt anfald og forværring af anfald.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af sepiapterin til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Der er ingen tilstrækkelige og velkontrollerede forsøg med sepiapterin hos gravide kvinder. For en sikkerheds skyld bør Sephience undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om sepiapterin/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Sephience seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ikke udført kliniske undersøgelser af virkningen på human fertilitet for sepiapterin. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Sephience påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Som vist i tabellen nedenfor var de hyppigste bivirkninger: infektion i de øvre luftveje (19,8 %), hovedpine (15,3 %), diarré (14,9 %), efterfulgt af mavesmerter (12,2 %), misfarvet afføring (4,5 %) hypofenylalaninæmi (2,7 %).

Tabel over bivirkninger

Oversigten af bivirkninger ved sepiapterin var baseret på data fra kliniske forsøg. Hyppigheden af bivirkninger, som præsenteret nedenfor i bivirkningstabellen, blev beregnet baseret på samlede data fra de 2 pivotale kliniske forsøg, der involverede patienter med PKU (forsøg PTC923-MD-003-PKU og PTC923-MD-004-PKU). Disse data inkluderede 222 patienter, som blev eksponeret for sepiapterin op til 60 mg/kg/dag, hvoraf 15 (6,8 %) var < 2 år, 25 (11,3 %) var 2 til < 6 år, 46 (20,7 %) var 6 til < 12 år, 55 (24,8 %) var 12 til < 18 år, og 81 (36,5 %) var ≥ 18 år, og den gennemsnitlige behandlingsvarighed (i uger) var 34,286.

Bivirkninger er anført nedenfor (tabel 6) efter MedDRA-systemorganklasse (SOC). Inden for hver SOC præsenteres bivirkningerne i rækkefølge efter faldende hyppighed. Hyppigheden er defineret som følger: Meget almindelig (≥ 1/10); Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); Meget sjælden (< 1/10.000) og Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 6: Bivirkninger

MedDRA Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Infektion i de øvre luftveje
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré Mavesmerter *
	Almindelig	Misfarvet afføring
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Hypofenylalaninæmi

* Gruppering af 3 MedDRA foretrukne termer: Mavesmerter, Smerter i den øvre del af maven, Ubehag i maven.

Pædiatrisk population

Alt i alt var sepiapterin veltolereret i kliniske PKU-forsøg hos pædiatriske patienter. Hyppighed, type og sværhedsgrad af bivirkninger i alle aldersgrupper af pædiatriske patienter svarede til voksne. Der foreligger begrænsede langsigtede sikkerhedsdata.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifik modgift mod overdosering af Sephience. Behandling af overdosering af Sephience bør bestå af understøttende lægefaglig behandling, herunder monitorering af vitalparametre og observation af patientens kliniske status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre fordøjelsesorganer- og stofskiftemedler, Forskellige fordøjelses- og stofskiftemedler, ATC-kode: A16AX28

Virkningsmekanisme

Sepiapterin er en naturlig forløber for den enzymatiske kofaktor BH₄, en kritisk kofaktor for fenylalanin hydroxylase (PAH). Sepiapterin fungerer som en dobbelt farmakologisk chaperone (sepiapterin og BH₄ hver med sin egen bindingsaffinitet til variant-PAH), herunder PAH-varianter, der almindeligvis findes i PKU og vides at være upåvirket af BH₄, til at forbedre aktiviteten af det defekte PAH-enzym, og opnår en høj koncentration af BH₄ intracellulært. Ved at øge konformationel stabilitet af forkert foldet PAH-enzym og øge de intracellulære koncentrationer af BH₄ er sepiapterin i stand til effektivt at reducere fenylalaninniveauet i blodet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkingen af sepiapterin blev evalueret i tre kliniske forsøg, der involverede patienter med PKU.

Forsøg 1 (PTC923-MD-003-PKU) var et 2-delt, globalt, dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret klinisk forsøg med 157 patienter i alle aldre med PKU.

Del 1 af forsøget undersøgte for respons for sepiapterin, med 14 dages ikke-blindet behandling med sepiapterin efterfulgt af mindst 14 dages udvaskning af sepiapterin. Endvidere viste 73,1 % (114/156) af forsøgsdeltagerne en ≥ 15 % reduktion i fenylalaninniveauet i blodet som respons på sepiapterin. Sepiapterin-dosen hos patienter ≥ 2 år var 60 mg/kg/dag.

Forsøgsdeltagerne blev instrueret i at fortsætte deres sædvanlige kost uden ændringer. Patienter ≥ 2 år, som oplevede en ≥ 15 % reduktion i fenylalaninniveauet i blodet, blev klassificeret som modtagelige og fortsatte ind i del 2 (n = 110). Efter udvaskningsperioden fra del 1 blev patienterne randomiseret ligeligt til enten sepiapterin 20 mg/kg/dag i uge 1 og 2, 40 mg/kg/dag i uge 3 og 4, 60 mg/kg dagligt i uge 5 og 6 (n = 56) eller placebo (n = 54) i 6 uger. Den primære effekt blev vurderet ud fra den gennemsnitlige ændring i fenylalaninniveauet i blodet fra baseline til uge 5 og 6 i sepiapterin-behandlingsgruppen sammenlignet med den gennemsnitlige ændring i placebogruppen hos patienter, som udviste en ≥ 30 % reduktion i fenylalaninniveauet i blodet i løbet af del 1. I del 2 var demografien velbalanceret mellem de 2 behandlingsgrupper (tabel 7). Medianalderen på tidspunktet for informeret samtykke var 14 år (interval: 2-54), og hvad angår race, var deltagerne overvejende hvide (91,8 %). Mere end halvdelen (65,5 %) af de 110 deltagere var PKU diagnosticeret ved fødslen, og størstedelen (82,7 %) havde "biokemisk defineret" ikke-klassisk PKU.

Tabel 7: Demografi og baseline-karakteristika

	Kun deltagere i del 1 (n = 47)	Randomiserede og behandlede deltagere i del 2			Alle ?behandlede deltagere (n = 157)
		Sepiapterin (n = 56)	Placebo (n = 54)	Samlet (n = 110)	
Alder (år)					
N	47	56	54	110	157

	Kun deltagere i del 1 (n = 47)	Randomiserede og behandlede deltagere i del 2			Alle ?behandlede deltagere (n = 157)
		Sepiapterin (n = 56)	Placebo (n = 54)	Samlet (n = 110)	
Middel (SD)	18,4 (15,07)	16,5 (11,12)	18,4 (10,65)	17,4 (10,88)	17,7 (12,24)
Median (min., maks.)	15,0 (1; 61)	13,0 (2; 47)	15,0 (4; 54)	14,0 (2; 54)	14,0 (1; 61)
Alderskategori, n (%)					
≥ 1 - < 2 år	3 (6,4)	0	0	0	3 (1,9)
≥ 2 - < 6 år	5 (10,6)	7 (12,5)	3 (5,6)	10 (9,1)	15 (9,6)
≥ 6 - < 12 år	11 (23,4)	17 (30,4)	12 (22,2)	29 (26,4)	40 (25,5)
≥ 12 - < 18 år	10 (21,3)	14 (25,0)	19 (35,2)	33 (30,0)	43 (27,4)
≥ 18 år	18 (38,3)	18 (32,1)	20 (37,0)	38 (34,5)	56 (35,7)

SD: standardafvigelse

Forskellen mellem de 2 behandlingsgrupper var statistisk signifikant ($p < 0,0001$) (tabel 8).

Tabel 8: Middelændring i fenylalaninniveauerne i blodet fra baseline til uge 5 og uge 6 i del 2 (primært analysesæt med fenylalaninreduktion fra baseline ≥ 30 % i løbet af del 1)

	Sepiapterin (n = 49)	Placebo (n = 49)	Forskel sepiapterin vs. placebo		p-værdi
Baseline*					
Middel (SD)	646,11 (253,007)	654,04 (261,542)			
Uge 5 og 6**					
Middel (SD)	236,04 (174,942)	637,85 (259,886)			
Middelændring fra baseline ($\mu\text{mol/l}$)	-410,07 (204,442)	-16,19 (198,642)			
Gennemsnitlig procentvis ændring fra baseline (%)	-62,8 %	1,4 %			
LS middelestimat for middelændring fra baseline					
LS-middel (SE)	-415,75 (24,066)	-19,88 (24,223)	-395,87 (33,848)		< 0,0001
95 % KI	(-463,52, -367,97)	(-67,97, 28,21)	(-463,07, -328,66)		

KI, konfidensinterval; LS, mindste kvadrater; MMRM, blandet model for gentagne målinger; Phe, fenylalanin; SD, standardafvigelse; SE, standardfejl

* Baseline er gennemsnittet af fenylalaninniveauerne i blodet på dag -1 og dag 1 i del 2.

** Koncentrationerne af fenylalanin i blodet var baseret på gennemsnitsværdier i uge 5 og 6.

LS-middel, standardfejl, konfidensintervaller og p-værdier var fra en MMRM med ændring i fenylalanin i blodet fra baseline til vurderinger efter baseline som responsvariabel og faste virkninger for behandling, baseline fenylalanin i blodet, baseline fenylalaninstratum, besøg og interaktion med behandling ved besøg.

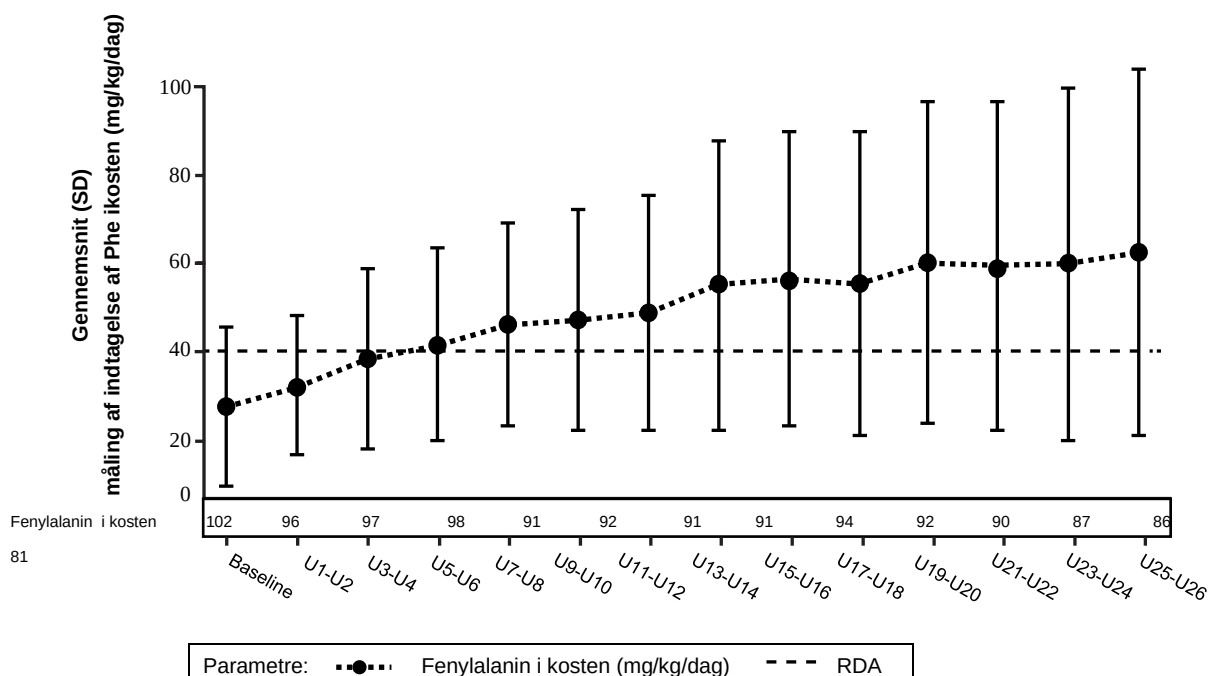
Tilsvarende respons blev observeret hos patientpopulationen med klassisk PKU (cPKU), med en 69 % reduktion i fenylalanin i blodet i uge 6 hos forsøgspersoner, der fik sepiapterin (n = 6) versus en stigning på 3 % efter placebo (n = 9).

Forsøg 2 (PKU-002) var et fase 2, randomiseret, dobbelt-overkrydsnings-, ikke-blindet, aktivt-kontrolleret, proof-of-concept klinisk forsøg med sepiapterin hos patienter med PKU.

Forsøget bestod af 6 sekvensgrupper med 4 patienter pr. gruppe med i alt 24 patienter. Hver sekvensgruppe blev randomiseret til at modtage 7-dages behandlinger af sepiapterin 60 mg/kg/dag, sepiapterin 20 mg/kg/dag og sapropterin dihydrochlorid 20 mg/kg/dag i tilfældig rækkefølge efterfulgt af en 7-dages udvaskning efter hver behandling. Foreløbig virkning blev vurderet ved reduktionen i koncentrationen af fenylalanin i blodet. Resultaterne af den primære ugentlig middel effektanalyse viste, at behandling med sepiapterin resulterede i et fald i koncentrationen af fenylalanin i blodet i forhold til baseline, som var statistisk signifikant for alle behandlinger (n = 24). En større andel af patienter, der fik sepiapterin-behandling, uanset dosis, oplevede en reduktion i plasmafenylalanin på mindst 10 %, 20 % og 30 % sammenlignet med patienter, der fik sapropterin 20 mg/kg/dag. Flere patienter, som fik sepiapterin 60 mg/kg/dag, opnåede normaliserede plasma fenylalaninkoncentrationer (< 120 µmol/l) og fenylalanin i blodet inden for målområdet (≤ 360 µmol/l) sammenlignet med sapropterin 20 mg/kg/dag. Hos forsøgspersoner med cPKU resulterede behandling med sepiapterin (60 mg/kg/dag) i et signifikant fald i koncentrationen af fenylalanin i blodet i forhold til baseline.

Forsøg 3 (PTC923-MD-004-PKU) er et igangværende, fase 3, multicenter, ikke-blindet klinisk forsøg for at vurdere sikkerheden ved og tolerancen for fenylalanin i kosten under langvarig behandling med sepiapterin hos patienter med PKU. 169 patienter fik behandling med sepiapterin 7,5 mg/kg/dag hos deltagere i alderen 0 til < 6 måneder, 15 mg/kg/dag hos deltagere i alderen 6 til < 12 måneder, 30 mg/kg/dag hos deltagere i alderen på 12 måneder til < 2 år eller 60 mg/kg/dag hos deltagere i alderen ≥ 2 år. Foreløbige data indikerer, at daglig sepiapterin-indgift er forbundet med en ca. 2,3-dobbelst stigning i den gennemsnitlige daglige indtagelse af fenylalanin (27,6 mg/kg/dag ved baseline sammenlignet med 62,5 mg/kg/dag ved uge 26), mens fenylalaninniveauer < 360 µmol/l opretholdes. Størstedelen af forsøgspersonerne nåede mindst 15 % (76,7 % af deltagerne) eller 30 % (67,4 % af deltagerne) reduktion i fenylalanin i blodet (figur 1).

Figur 1: Gennemsnitligt (SD) indtagelse af fenylalanin i kosten over tid i løbet af vurdering af tolerancen for fenylalanin i kosten (analysesæt for tolerance for fenylalanin i kosten)



Phe, fenylalanin; PKU, fenylketonuri; RDA, anbefalet daglig indtagelse; SD, standardafvigelse; U, uge
 Bemærk: Baseline defineres som gennemsnittet af daglig indtagelse af fenylalanin i kosten (mg/kg/dag) ved måned 1. RDA er 0,8 g protein/kg, hvilket svarer til ca. 40 mg/kg/dag af fenylalanin. Niveaueet af fenylalanin i blodet ved baseline er gennemsnittet af perioden før vurderingen i uge 1-2. 1 gram protein svarer til ca. 80 mg fenylalanin.

Disse data indikerer, at behandling med sepiapterin kan muliggøre en opblødning af den meget restriktive kost, som patienter med PKU skal overholde.

Forsøgsdeltagere med fortilfælde af allergier eller uønskede reaktioner over for syntetisk BH₄ blev ekskluderet fra de kliniske forsøg.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Sephience i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med HPA (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral indgift absorberes sepiapterin hurtigt, og de maksimale plasmakoncentrationer forekommer efter ca. 1 til 3 timer og falder hurtigt til under kvantificeringsgrænsen (0,75 ng/ml) (generelt efter 12 timer). Den maksimale sepiapterinkoncentration ($C_{\max}$) i plasma var ca. 2,80 ng/ml efter 60 mg/kg/dag dosen i 7 dage med en kost med højt fedt- og kalorieindhold. Der blev ikke observeret akkumulering af sepiapterin efter gentagen dosering.

Plasmasepiapterin metaboliseres i udstrakt grad for at danne den farmakologisk aktive metabolit BH₄. Den tilsyneladende terminale halveringstid for BH₄ er ca. 5 timer. Både BH₄ $C_{\max}$ og området under koncentrationstidskurven fra tid nul til 24 timer efter dosering (AUC_{0-24t}) steg med dosen, mens stigningen var mindre end dosisproportional, når sepiapterindosen var over 20 mg/kg. Der er ingen akkumulering af BH₄ efter gentagne doser sepiapterin op til 60 mg/kg i 7 dage.

Virkning af mad

Når sepiapterin blev indgivet sammen med et fedtfattigt måltid med lavt kalorieindhold i dosisområdet 20 til 60 mg/kg, var BH₄-eksponeringerne 1,69 til 1,72 gange højere for $C_{\max}$ og 1,62 til 1,73 gange højere for AUC_{0-24t} sammenlignet med indgivelse under fastende betingelser. Når sepiapterin blev indgivet sammen med et måltid med højt fedt- og kalorieindhold, var BH₄-eksponeringerne 2,21-2,26 gange højere for $C_{\max}$ og 2,51-2,84 gange højere for AUC_{0-24t} sammenlignet med administration under fastende betingelser.

Sepiapterin kan tages med ethvert måltid på et hvilket som helst tidspunkt af dagen på samme tidspunkt hver dag.

Fordeling

Binding af sepiapterin eller BH₄ til plasmaprotein er lav, og størstedelen af sepiapterin og BH₄ i plasma kan frit udøve farmakologiske virkninger. *In vitro*-undersøgelser viser, at sepiapterin er bundet (middelværdi 15,4 %) til plasmaprotein ved tilstedeværelse af 0,1 % dithiothreitol i koncentrationsområdet 0,1 til 10 µM. BH₄ var 41,3 % (ved 2 µM), 33,0 % (ved 5 µM) og 24,1 % (ved 15 µM) bundet til protein i humant plasma ved tilstedeværelse af 0,5 % β-mercaptoethanol.

Hos raske forsøgsdeltagere blev der observeret forhøjet BH₄-koncentration i cerebrospinalvæsken efter gentagen oral indgift af sepiapterin.

Biotransformation

Sepiapterin metaboliseres af SR/carbonyl reductase og DHFR i en 2-trins ensrettet proces, der danner BH₄. Metaboliseringen af BH₄ antages at følge den samme vej som endogen BH₄, oxideret, mens det samtidig virker som coenzym for aromatiske aminosyrehydroxylaser, såsom PAH, tyrosinhydroxylase, tryptophanhydroxylase og alkylglycerol-monooxygenase, og nitrogenoxidsyntase, og nogle metabolitter, som f.eks. 4α-hydroxy-tetrahydrobiopterin og quinonoid-dihydrobiopterin, kunne genbruges til at gendanne BH₄ medieret af pterin-4α-carbinolamindehydratase og dihydropteridinreduktase.

Der blev observeret omfattende metabolisering af sepiapterin hos mennesker efter en enkelt oral dosis af ^{14}C -sepiapterin. Den vigtigste metaboliske bane involverede oxidation/dehydrogenation, reduktion/oxidation, oxidativ deaminering, dehydrering, sidekædespaltning og methylering osv., alene eller i kombination.

Elimination

Efter oral administration hos raske deltagere blev sepiapterin i udstrakt grad metaboliseret til metabolitterne, der primært udskilles i fæces. Plasmasepiapterin faldt hurtigt efter $C_{\max}$ til under kvantificeringsgrænsen, generelt 12 timer efter dosering. Plasma-BH₄ faldt mono-eksponentielt efter $C_{\max}$. Den terminale halveringstid var ca. 5 timer.

Efter en enkelt oral dosis af ^{14}C -sepiapterin til voksne raske forsøgspersoner blev et gennemsnit på 6,71 % doseret radioaktivitet genvundet i urinen og 26,18 % i fæces med den kombinerede samlede genvinding på 32,9 % efter 240 timer. Størstedelen af denne radioaktivitet blev genvundet inden for de første 48 timer efter dosering (28,2 %). Den totale renale clearance af radioaktivitet afledt af ^{14}C -sepiapterin var 1,54 l/t (25,6 ml/min). Dannelse af flygtige metabolitter fra sepiapterin i mave-tarm-kanalen blev bekræftet i et *in vitro*-forsøg med tarmmikrobiota fra mennesker.

Særlige populationer

Alder

PKU-patienter i alle aldre var blevet inkluderet i de kliniske fase-3 forsøg. Bortset fra allometrisk effekt på clearance og distributionsvolumen blev der ikke identificeret yderligere alderseffekt i PK-populationsforsøget.

Etnicitet og race

Højere eksponeringer for BH₄ blev observeret for asiatiske forsøgspersoner. I det japanske etno-bridging-forsøg observeredes 10 % til 24 % højere AUC_{0-sidste} og 14 % til 29 % højere $C_{\max}$ af BH₄ hos japanske sammenlignet med ikke-japanske deltagere ved sepiapterin dosisinterval på 20 til 60 mg/kg.

Nedsat nyrefunktion

Sepiapterins PK og sikkerhed er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Sepiapterins PK og sikkerhed er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion.

Interaktion med andre lægemidler

In vitro-forsøg

In vitro-forsøg indikerer, at det er usandsynligt, at sepiapterin og BH₄ vil forårsage CYP450-medieret metabolisme.

In vitro hæmmede sepiapterin ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 eller inducerede CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

In vivo-forsøg

Samtidig administration af sepiapterin (20 mg/kg) med en enkelt dosis af BCRP-hæmmeren curcumin (2 g) øgede eksponeringerne for BH₄ i meget let grad. De overordnede estimerede geometriske gennemsnitlige rater (GMR) (90 % CI) for BH₄ $C_{\max}$ og området under kurven koncentration over tid fra tiden nul til tiden for den sidste kvantificerbare måling (AUC_{0-last}), når sepiapterin blev administreret samtidig med curcumin sammenlignet med sepiapterin alene, var henholdsvis 1,24 (1,15-1,33) og 1,20 (1,13-1,28). Denne lille stigning anses ikke for at være klinisk relevant.

Samtidig administration af en enkelt dosis sepiapterin ved den maksimale terapeutiske dosis på 60 mg/kg med BCRP-substratet rosuvastatin (10 mg) havde ingen indvirkning på rosuvastatins PK. De

samlede estimerede GMR'er (90 % KI) for rosuvastatin $C_{\max}$ og $AUC_{0-\text{sidste}}$, når rosuvastatin blev indgivet samtidig med sepiapterin sammenlignet med rosuvastatin alene, var henholdsvis 1,13 (1,00-1,28) og 1,02 (0,93-1,13).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Efter gentagen oral indgift hos rotter blev der konstateret sepiapterin-relateret renal tubulidegeneration/regeneration, interstitiel inflammation og fibrose som følge af krystalaflejring i papillære tubuli. Disse fund var delvist reversible efter en 4-ugers restitueringsperiode, og der forekom ingen nyretoksicitet ved BH4-eksponeringsniveauer 2 gange de kliniske BH4-eksponeringsniveauer ved den maksimale anbefalede humane dosis (MRHD).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Isomalt (E953)
Mannitol (E421)
Croscarmelloseatrium (E468)
Xanthangummi (E415)
Silica kolloid vandfri eller kolloid silikonedioxid (E551)
Sukralose (E955)
Magnesiumstearat (E470)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Efter rekonstituering

Hver dosis skal administreres umiddelbart efter rekonstituering. Den rekonstituerede opløsning skal kasseres, hvis den ikke anvendes inden for 24 timer, når den opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C) eller inden for 6 timer, når den opbevares under 25 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Varmeforseglet lamineret aluminiumsfolie-brev:
Polyethylen-terephthalat, hvid ekstruderet polyethylen (polyester/foliebinding), aluminiumsfolie (fugtbarriere) og varmforsglet ionomerisk harpiks (klæber).

Hver æske indeholder 30 breve med enhedsdosis.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Instruktioner til administration via enteral ernæringssonde

- 1) Sørg for, at den enterale ernæringssonde (størrelse 6 Fr eller 8 Fr) er fri for obstruktion før administration.
- 2) Skyl den enterale ernæringssonde med 10 ml vand.
- 3) Administrer den påkrævede dosis Sephience oralt pulver inden for 30 minutter efter blanding (se pkt. 4.2).
- 4) Skyl den enterale ernæringssonde med mindst 5 ml (6 Fr sonde) eller 15 ml (8 Fr sonde) vand, og administrér skyllevæsken.

Dette lægemiddel er kompatibelt til brug med en enteral ernæringssonde af silikone og polyuretan.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sephience 250 mg oralt pulver i brev
sepiapterin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev indeholder 250 mg sepiapterin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder isomalt (E953). Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oralt pulver
30 breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Administrer hver dosis umiddelbart efter rekonstituering. Kassér blandingen, hvis den ikke anvendes inden for 24 timer, når den opbevares nedkølet (2 °C - 8 °C) eller inden for 6 timer, når den opbevares under 25 °C.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1939/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Sephience 250 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ALUMINIUMSBREV****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Sephience 250 mg oralt pulver i brev
sepiapterin
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

250 mg

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sephience 1.000 mg oralt pulver i brev
sepiapterin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev indeholder 1.000 mg sepiapterin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder isomalt (E953). Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oralt pulver
30 breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Administrer hver dosis umiddelbart efter rekonstituering. Kassér blandingen, hvis den ikke anvendes inden for 24 timer, når den opbevares nedkølet (2 °C - 8 °C) eller inden for 6 timer, når den opbevares under 25 °C.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1939/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Sephience 1.000 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Aluminiumsbrev****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Sephience 1.000 mg oralt pulver i brev
sepiapterin
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1.000 mg

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Sephience 250 mg oralt pulver i brev
Sephience 1.000 mg oralt pulver i brev
sepiapterin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sephience
3. Sådan skal du tage Sephience
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Sephience indeholder det aktive stof sepiapterin, som er en kunstigt fremstillet version af et naturligt forekommende stof, som er nødvendigt for at producere kofaktor BH4. Visse enzymer (proteiner) i kroppen har brug for dette til at nedbryde aminosyren fenylalanin til tyrosin.

Sephience anvendes til at behandle hyperfenylalaninæmi (højt niveau af fenylalanin i blodet) hos patienter i alle aldre med fenylketonuri (PKU). Vores krop nedbryder proteinet i fødevarer til aminosyrer. PKU er en arvelig sygdom, hvor mennesker ikke kan nedbryde aminosyren fenylalanin, hvilket får det til at ophobe sig i blodet og hjernen, hvilket kan være skadeligt.

Sepiapterin hjælper kroppen med at nedbryde fenylalanin, hvilket gør det muligt at reducere den skadelige mængde fenylalanin i blodet.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sephience

Tag ikke Sephience

- hvis du er allergisk over for sepiapterin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Sephience (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Sephience.

Når du behandles med Sephience, vil din læge eller sygeplejerske teste dit blod regelmæssigt for at kontrollere dit fenylalaninniveau.

Langsigtede sikkerhedsdata fra patienter med PKU er begrænsede (se punkt 4 for bivirkninger evalueret til dato for Sephience).

Brug af andre lægemidler sammen med Sephience

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Du skal **især** fortælle din læge, hvis du bruger nogle lægemidler kaldet 'dihydrofolathæmmere (DHFR-hæmmere)', som omfatter antibiotika, immunsuppressive midler og lægemidler, der anvendes til behandling af kræft (f.eks. trimethoprim, methotrexat, pemetrexed, pralatrexat og trimetrexat), lægemidler der udvider blodkarrene (såsom glyceryltrinitrat (GTN), isosorbiddinitrat (ISDN), natriumnitroprussid (SNP), molsidomin, minoxidil) eller levodopa (bruges til behandling af Parkinsons sygdom). Brug af disse lægemidler kan kræve hyppigere monitorering af dit blod.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Som en forsigtighedsregel er det bedst at undgå brug af sepiapterin, hvis du er gravid eller ammer.

Sephience forventes ikke at påvirke frugtbarheden.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Sephience forventes ikke at påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Sephience indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. brev, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Sephience indeholder isomalt (E953)

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Sephience

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Sephience fås som et pulver, der opløses i væske såsom vand eller æblejuice eller anden blød mad, og blandingen indtages derefter gennem munden. Lægemidlet kan også indgives gennem en enteral ernæringssonde.

Hvor meget Sephience, du skal tage

Dosen, som afhænger af din alder og vægt i kilogram (kg), vil blive beregnet af din læge, som ordinerer den til dig (eller dit barn). Baseret på den beregnede dosis vil din læge informere dig om, hvor mange breve du skal tage dagligt.

Den anbefalede dosis er:

Børn under 2 år

- Under 6 måneder: 7,5 mg/kg legemsvægt en gang om dagen
- Mellem 6 og 12 måneder: 15 mg/kg legemsvægt en gang om dagen
- Mellem 12 og 24 måneder: 30 mg/kg legemsvægt en gang om dagen

Voksne og børn over 2 år

Den anbefalede dosis er 60 mg/kg legemsvægt en gang dagligt.

Sådan skal du tage Sephience

Sephience kan blandes med vand, æblejuice eller bløde fødevarer som f.eks. æblemos eller marmelade. Dosen er baseret på alder og kropsvægt. Din læge vil fortælle dig:

- Hvilken bredosis, der skal bruges (250 mg eller 1.000 mg)
- Mængden af vand, æblejuice eller bløde madvarer, der skal tilføjes til Sephience
- Den mængde, du skal tage for din ordinerede dosis
- Sephience kan om nødvendigt administreres via ernæringssonde. Bed din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet om instruktioner i at gøre dette.

Der er 4 doseringsgrupper baseret på alder og vægt.

1. For spædbørn under 12 måneder, og som vejer 16 kg eller mindre (se tabel 1)

- Tag dette lægemiddel nøjagtigt som anvist af din læge i henhold til din ordinerede dosis.
- Et brev vil blive brugt til patienter i denne doseringsgruppe.
- Før du åbner brevet med Sephience oralt pulver, skal du ryste eller banke det mod en hård overflade for at sikre, at pulveret er i bunden.
- Åbn brevet med Sephience oralt pulver, ved at forsigtigt rive eller klippe toppen af brevet.
- Bland et brev på 250 mg i 9 ml vand eller æblejuice.
- Bland omhyggeligt i 30 sekunder eller mere, indtil blandingen ikke er klumpet.
- Efter blanding skal blandingen gives straks, eller blandingen kan opbevares op til 24 timer i et køleskab (2 °C - 8 °C) eller i 6 timer, når den opbevares under 25 °C.
- Hvis blandingen ikke gives med det samme, skal den blandes igen lige før administration i mindst 30 sekunder, eller indtil blandingen ikke indeholder klumper.
- Giv den påkrævede dosis (se tabel 1) i munden ved hjælp af en sprøjte eller i den enterale ernæringssonde.
- Skyl sprøjten med ekstra vand eller æblejuice (mindst 15 ml) og synk det for at sikre, at der tages en fuld dosis.

Tabel 1: Sådan beregnes dosen for børn under 12 måneder efter kropsvægt

Vægt (kg)	Dosis: 7,5 mg/kg/dag		Dosis: 15 mg/kg/dag	
	Alder: 0 til mindre end 6 måneder		Alder: 6 måneder til under 12 måneder	
	Antal 250 mg breve, der skal bruges	Volumen, der skal gives (ml)	Antal 250 mg breve, der skal bruges	Volumen, der skal give (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. For børn i alderen 12 måneder til under 2 år og som vejer 16 kg eller mindre (se tabel 2)

- Tag dette lægemiddel nøjagtigt som anvist af din læge i henhold til din ordinerede dosis.
- Før du åbner brevet(brevene) med Sephience oralt pulver, skal du ryste eller banke det mod en hård overflade for at sikre, at pulveret er i bunden.
- Åbn brevet(brevene) med Sephience oralt pulver, ved at forsigtigt rive eller klippe toppen af brevet.

- Bland hvert 250 mg brev (se tabel 2) med **9 ml** vand eller æblejuice. Når mere end ét brev er anbefalet, kan brevene blandes sammen med den tilsvarende mængde vand eller æblejuice (f.eks. to 250 mg breve blandet med 18 ml vand eller æblejuice).
- Bland omhyggeligt i mindst 30 sekunder eller mere, indtil blandingen ikke er klumpet.
- Når den er blandet, skal dosen gives med det samme, eller blandingen kan opbevares i op til 24 timer i et køleskab (2 °C - 8 °C) eller i 6 timer, når den opbevares under 25 °C.
- Hvis den ikke tages med det samme, skal blandingen blandes igen lige inden administration i mindst 30 sekunder, eller indtil blandingen ikke indeholder klumper.
- Giv den påkrævede dosis (se tabel 2) i munden ved hjælp af en sprøjte eller i den enterale ernæringssonde.
- Skyl sprøjten med ekstra vand eller æblejuice (mindst 15 ml) og synk det for at sikre, at der tages en fuld dosis.

Tabel 2: Sådan beregnes dosen for børn i alderen 12 måneder til under 2 år efter kropsvægt

Vægt (kg)	Dosis: 30 mg/kg/dag	
	Alder: 12 måneder til under 2 år	
	Antal 250 mg breve	Volumen, der skal gives (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. For børn over 2 år, som vejer 16 kg eller mindre (se tabel 3)

- Tag dette lægemiddel nøjagtigt som anvist af din læge i henhold til din ordinerede dosis.
- Før du åbner brevet(brevene) med Sephience oralt pulver, skal du ryste eller banke det mod en hård overflade for at sikre, at pulveret er i bunden.
- Åbn brevet(brevene) med Sephience oralt pulver, ved at forsigtigt rive eller klippe toppen af brevet.
- Bland hvert 250 mg brev (se tabel 3) med **9 ml** vand eller æblejuice. Brevene kan blandes sammen med den tilsvarende mængde vand eller æblejuice (f.eks. to 250 mg breve blandet med 18 ml vand eller æblejuice).
- Bland omhyggeligt i mindst 30 sekunder eller mere, indtil blandingen ikke er klumpet.
- Når den er blandet, skal dosen gives med det samme, eller blandingen kan opbevares i op til 24 timer i et køleskab (2 °C - 8 °C) eller i 6 timer, når den opbevares under 25 °C.
- Hvis den ikke tages med det samme, skal blandingen blandes igen lige før administration i mindst 30 sekunder, eller indtil blandingen ikke indeholder klumper.
- Giv den påkrævede dosis (se tabel 3) i munden ved hjælp af en sprøjte eller en kop eller i den enterale ernæringssonde.
- Skyl sprøjten med ekstra vand eller æblejuice (mindst 15 ml) og synk det for at sikre, at der tages en fuld dosis.

Tabel 3: Sådan beregnes dosen for patienter over 2 år, som vejer 16 kg eller mindre

Vægt (kg)	Dosis: 60 mg/kg/dag	
	Alder: 2 år og ældre	
	Antal 250 mg breve	Volumen, der skal gives (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

* I stedet for fire 250 mg breve kan ét fuldt 1.000 mg brev blandes med 36 ml vand eller æblejuice. Denne blanding skal administreres med en sprøjte i overensstemmelse med volumen angivet i tabel 3.

4. For patienter på 2 år eller derover, som vejer 16 kg eller mere (se tabel 4)

- Tag dette lægemiddel nøjagtigt som anvist af din læge i henhold til din ordinerede dosis.
- Før du åbner brevet(brevene) med Sephience oralt pulver, skal du ryste eller banke det mod en hård overflade for at sikre, at pulveret er i bunden.
- Åbn brevet(brevene) med Sephience oralt pulver, ved at forsigtigt rive eller klippe toppen af brevet.
- Bland hvert brev (se tabel 4) med vand eller æblejuice (9 ml for hvert 250 mg brev; 20 ml for hvert 1.000 mg) eller 2 spiseskefulde æblemos eller marmelade. Når mere end ét brev er anbefalet, kan brevene blandes sammen med den tilsvarende mængde vand eller æblejuice (f.eks. et 250 mg brev blandet med 9 ml vand eller æblejuice og et 1.000 mg brev blandet med 20 ml vand eller æblejuice).
- Hvis du bruger vand eller æblejuice, skal du blande det omhyggeligt i mindst 30 sekunder eller mere, indtil blandingen ikke er klumpet.
- Hvis du bruger æblemos eller marmelade, skal du blande det omhyggeligt i mindst 60 sekunder eller mere, indtil blandingen ikke er klumpet.
- Når den er blandet, skal dosen gives med det samme, eller blandingen kan opbevares i op til 24 timer i et køleskab (2 °C - 8 °C) eller i 6 timer, når den opbevares under 25 °C.
- Hvis det ikke tages med det samme, skal blandingen blandes igen lige før administration i mindst 30 sekunder eller 60 sekunder som ovenfor.
- Drik eller giv den påkrævede dosis (se tabel 4) i munden vha. et bæger af glas eller plastik, eller giv den påkrævede dosis i den enterale ernæringssonde.
- Skyl beholderen med ekstra vand eller æblejuice (mindst 15 ml), og synk det for at sikre, at der tages en fuld dosis.

Tabel 4: Sådan beregnes volumen, der skal bruges til dosen for patienter på 2 år og derover og en vægt på 16 kg eller derover

Antal 250 mg breve	Antal 1.000 mg breve	Volumen af vand eller æblejuice, der skal tilføjes (ml)
0	1	20
1	1	29
2	1	38
3	1	47
0	2	40
1	2	49
2	2	58

Antal 250 mg breve	Antal 1.000 mg breve	Volumen af vand eller æblejuice, der skal tilføjes (ml)
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

Hvis du har glemt at tage Sephience

Hvis du glemmer at tage dosen på det rigtige tidspunkt, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det på samme dag eller den næste dag som normalt.

Du **må ikke** tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Sephience

Du **må ikke** holde op med at tage Sephience uden først at tale med din læge, da niveauet af fenylalanin i dit blod kan stige.

Hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af denne medicin, så spørg din læge eller apoteker.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger (kan berøre mere end 1 ud af 10 personer)

- Infektion i de øvre luftveje (næse og svælg)
- Hovedpine
- Diarré
- Mavesmerter

Almindelige bivirkninger (kan berøre op til 1 ud af 10 personer)

- Usædvanligt farvet afføring
- Lave niveauer af fenylalanin (en vigtig aminosyre) i blodet

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på brevet og æsken. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Efter blanding af medicinen skal den tages med det samme. Hvis ikke, kan blandingen opbevares i op til 24 timer i et køleskab (2 °C - 8 °C) eller inden for 6 timer under 25 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, eller toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Sephience indeholder:

- Aktivt stof: sepiapterin. Hvert brev indeholder 250 mg eller 1.000 mg sepiapterin.
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), isomalt (E953), mannitol (E421), croscarmellosenatrium (E468), xanthangummi (E415), silika kolloid vandfri eller kolloid silikonedioxid (E551), sucralose (E955) og magnesiumstearat (E470). Se punkt 2 for yderligere information om isomalt (E953) og natrium.

Udseende og pakningsstørrelser

Det orale pulver er gult til orange farvet. Pulveret er fyldt i breve til engangsbrug, der indeholder 250 mg eller 1.000 mg sepiapterin.

Sephience fås i æsker med 30 breve af 250 mg eller 1.000 mg.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**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. (Irland)
Tlf.: +353 (0)1 447 5165
medinfo@ptcbio.com

FR
PTC Therapeutics France
Tél: +33(0)1 76 70 10 01
medinfo@ptcbio.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.