

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sephience 250 mg Pulver zum Einnehmen im Beutel
Sephience 1 000 mg Pulver zum Einnehmen im Beutel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Sephience 250 mg Pulver zum Einnehmen im Beutel

Jeder Beutel enthält 250 mg Sepiapterin.

Sephience 1 000 mg Pulver zum Einnehmen im Beutel

Jeder Beutel enthält 1 000 mg Sepiapterin.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Sephience 250 mg Pulver zum Einnehmen im Beutel
Jeder Beutel enthält 400 mg Isomaltitol.

Sephience 1 000 mg Pulver zum Einnehmen im Beutel
Jeder Beutel enthält 1 600 mg Isomaltitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zum Einnehmen.

Gelbes bis orangefarbenes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sephience wird angewendet für die Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Sephience darf nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Behandlung von PKU verfügt.

Dosierung

Die empfohlene Dosis (mg/kg/Tag) von Sephience für die einmal tägliche orale Verabreichung hängt vom Alter und Körpergewicht ab (siehe Tabelle 1). Die empfohlene Höchstdosis beträgt 60 mg/kg/Tag. Die empfohlene Dosis von Sephience bei Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren beträgt

60 mg/kg/Tag. Die Dosis kann jedoch auf eine niedrigere Dosis angepasst werden, wenn der behandelnde Arzt dies für notwendig oder angemessen hält.

Tabelle 1: Empfohlene Dosis basierend auf Alter und Körpergewicht des Patienten

Alter	Empfohlene Dosis: (mg/kg) Sephience pro Tag
0 bis < 6 Monate	7,5 mg/kg/Tag
6 bis < 12 Monate	15 mg/kg/Tag
12 Monate bis < 2 Jahre	30 mg/kg/Tag
≥ 2 Jahre	60 mg/kg/Tag

Die nachstehenden Tabellen 2 bis 5 enthalten Dosierungsinformationen nach Altersgruppe für Patienten mit einem Gewicht von 16 kg oder weniger in verschiedenen Dosierungen (7,5, 15, 30 und 60 mg/kg/Tag).

Tabelle 2: Empfohlene Dosis von Sephience Pulver zum Einnehmen im Beutel nach Körpergewicht bei pädiatrischen Patienten im Alter von weniger als 6 Monaten

Dosis	7,5 mg/kg/Tag		
Alter	0 bis < 6 Monate		
Körpergewicht (kg)	Gesamtdosis (mg)	Anzahl Beutel (250 mg)	Verabreichtes 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

Tabelle 3: Empfohlene Dosis von Sephience Pulver zum Einnehmen im Beutel nach Körpergewicht bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis weniger als 12 Monaten

Dosis	15 mg/kg/Tag		
Alter	6 Monate bis < 12 Monate		
Körpergewicht (kg)	Gesamtdosis (mg)	Anzahl Beutel (250 mg)	Verabreichtes 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

Dosis	15 mg/kg/Tag		
Alter	6 Monate bis < 12 Monate		
Körpergewicht (kg)	Gesamtdosis (mg)	Anzahl Beutel (250 mg)	Verabreichtes Dosisvolumen (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

Tabelle 4: Empfohlene Dosis von Sephience Pulver zum Einnehmen im Beutel nach Körpergewicht bei pädiatrischen Patienten im Alter von 12 Monaten bis unter 2 Jahren

Dosis	30 mg/kg/Tag		
Alter	12 Monate bis < 2 Jahre		
Körpergewicht (kg)	Gesamtdosis (mg)	Anzahl Beutel (250 mg)	Verabreichtes 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

Tabelle 5: Empfohlene Dosis von Sephience Pulver zum Einnehmen im Beutel nach Körpergewicht bei pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren

Dosis	60 mg/kg/Tag		
Alter	≥ 2 Jahre		
Körpergewicht (kg)	Gesamtdosis (mg)	Anzahl aufgelöster Beutel (250 mg)	Verabreichtes 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

* Anstelle von vier 250-mg-Beuteln kann 1 ganzer 1 000-mg-Beutel mit 36 ml Wasser oder Apfelsaft vermischt werden. Diese Mischung sollte mit einer Spritze entsprechend der in Tabelle 5 angegebenen Dosierungsmenge verabreicht werden.

Empfohlene Dosis von Sephience Pulver zum Einnehmen im Beutel nach Körpergewicht für Patienten ab 2 Jahren und mit einem Gewicht von 16 kg oder mehr

Die empfohlene Dosis ist 60 mg/kg/Tag.

Für Erhaltungsdosen von 1 000 mg oder mehr sollte die berechnete Tagesdosis auf das nächste Vielfache von 250 mg bzw. 1 000 mg gerundet werden. Zum Beispiel sollte eine berechnete Dosis von 1 251 bis 1 374 mg auf 1 250 mg abgerundet werden, was 1×250-mg-Beutel und 1×1 000-mg-Beutel entspricht. Eine berechnete Dosis von 1 375 bis 1 499 mg sollte auf 1 500 mg aufgerundet werden, was 2×250-mg-Beuteln und 1×1 000-mg-Beutel entspricht.

Versäumte Dosis

Eine versäumte Dosis sollte so bald wie möglich eingenommen werden. Das normale Dosierungsschema sollte am folgenden Tag wieder aufgenommen werden.

Abbruch der Behandlung

In der Phase-III-Pivotstudie galt eine Verringerung der Phenylalanin-Spiegel (Phe) im Blut um mindestens 15 % als Ansprechen.

Es liegen keine kontrollierten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten vor, bei denen nach 14-tägiger Behandlung mit Sepiapterin nicht eine Senkung des Phe-Spiegels im Blut um mindestens 15 % erreicht wurde.

Die Bestimmung des Ansprechens für einen Patienten mit PKU und die Beendigung der Anwendung des Arzneimittels liegen im Ermessen des behandelnden Arztes.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sephience bei Patienten ab 65 Jahren ist nicht erwiesen. Bei der Verschreibung für Patienten ab 65 Jahren ist Vorsicht geboten.

Nierenfunktionsstörungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sephience bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sephience bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

In den klinischen Phase-III-Studien zu Sephience kam es bei einigen pädiatrischen Patienten zu einer Hypophenylalaninämie, dabei in einigen Fällen auch zu mehrfach niedrigen Phe-Werten im Blut (siehe Abschnitt 4.8).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen,

Sephience sollte einmal täglich dosiert nach mg/kg zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Sephience Pulver zum Einnehmen wird in einzelnen Beuteln mit 250 mg oder 1 000 mg geliefert und sollte mit Wasser, Apfelsaft oder einer kleinen Menge weicher Nahrung wie Apfelmus und Marmelade vermischt werden.

Sephience ist für die langfristige Anwendung bestimmt.

Für Patienten mit einem Gewicht von weniger als 16 kg

Sephience sollte mit Wasser oder Apfelsaft (9 ml pro 250-mg-Beutel, 36 ml pro 1 000-mg-Beutel) vermischt werden, und jener Teil dieser Mischung, der der benötigten Dosis entspricht, sollte oral über eine orale Dosierspritze verabreicht werden. Das Präparat sollte mindestens 30 Sekunden lang gut vermischt werden, bis es homogen und frei von Klumpen ist, bevor es in die Dosierspritze aufgezogen wird. Nach dem Mischen sollte die Dosis sofort verabreicht werden. Wenn die flüssige Mischung nicht sofort verabreicht wird, kann sie innerhalb von 6 bzw. 24 Stunden verabreicht werden, wenn sie bei Raumtemperatur (unter 25 °C) bzw. im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) aufbewahrt wird. Das Präparat sollte vor der Verabreichung erneut mindestens 30 Sekunden lang gut vermischt werden. Die Spritze mit zusätzlichem Wasser oder Saft (mindestens 15 ml) spülen, um Reste zu lösen, und den Inhalt sofort schlucken.

Für Patienten mit einem Gewicht von 16 kg oder mehr

Sephience sollte mit Wasser oder Apfelsaft (9 ml pro 250-mg-Beutel, 20 ml pro 1 000-mg-Beutel) oder weicher Nahrung (insgesamt 2 Esslöffel) vermischt werden. Das Präparat sollte mindestens 30 Sekunden lang mit Wasser oder Apfelsaft und mindestens 60 Sekunden lang mit weicher Nahrung gut vermischt werden, bis es homogen und frei von Klumpen ist. Nach dem Vermischen sollte die Dosis sofort verabreicht werden. Wenn sie nicht sofort verabreicht werden, können die Mischungen mit Flüssigkeit oder weicher Nahrung innerhalb von 6 bzw. 24 Stunden verabreicht werden, wenn sie bei Raumtemperatur (unter 25 °C) bzw. im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) aufbewahrt werden. Die Mischungen mit Flüssigkeit oder weicher Nahrung sollten vor der Verabreichung noch einmal mindestens 30 Sekunden bzw. 60 Sekunden lang vermischt werden. Das Gefäß mit zusätzlichem Wasser oder Saft (mindestens 15 ml) spülen, um Reste zu lösen, und den Inhalt sofort schlucken.

Verabreichung über eine enterale Ernährungssonde

Sephience Pulver zum Einnehmen kann nach dem Vermischen mit Wasser über eine enterale Ernährungssonde von 6 Fr oder 8 Fr verabreicht werden. Vor der Verabreichung des Arzneimittels sind die Anweisungen des Herstellers der Ernährungssonde einzuhalten. Hinweise zur Zubereitung von Sephience vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nahrungsaufnahme

Patienten, die mit Sephience behandelt werden, sollten sich regelmäßig klinischen Untersuchungen unterziehen und hinsichtlich einer angemessenen Phe-Zufuhr über die Nahrung beraten lassen (z. B. Überwachung der Phe- und Tyrosinspiegel im Blut und der Aufnahme mit der Nahrung).

Gleichzeitige Anwendung mit Hemmern der Dihydrofolatreduktase (DHFR)

Die gleichzeitige Verabreichung von Sepiapterin mit DHFR-Hemmern (z. B. Trimethoprim, Methotrexat, Pemetrexed, Pralatrexat und Trimetrexat) kann eine häufigere Überwachung der Phe-Spiegel im Blut erfordern (siehe Abschnitt 4.5).

Langzeitsicherheitsdaten

Die Langzeitsicherheitsdaten bei Patienten mit PKU sind begrenzt (siehe Abschnitt 4.8 zu bisher für Sepiapterin untersuchten Nebenwirkungen).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Beutel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Isomaltgehalt

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hemmer der Sepiapterinreduktase (SR)

Oral verabreichtes Sepiapterin wird schnell resorbiert und durch SR und Carbonyl-Reduktase schnell und umfassend in 7,8-Dihydrobiopterin (BH₂) umgewandelt, das dann durch DHFR unidirektional in BH₄ umgewandelt wird. Die gleichzeitige Verabreichung eines SR-Hemmers dürfte aufgrund der kompensatorischen Wirkung der Carbonyl-Reduktase nur minimale Auswirkungen auf die Biotransformation von Sepiapterin haben. Bei Patienten mit SR-Mangel wurden normale Phe-Werte im Blut festgestellt. Dennoch wird Vorsicht und eine häufigere Überwachung des Phe-Spiegels im Blut empfohlen, wenn Sephience zusammen mit SR-Hemmern wie Sulphasalazin oder Sulphamethoxazol verabreicht wird.

DHFR-Inhibitoren

DHFR vermittelt die Konversion von BH₂ in BH₄, so dass die DHFR-Hemmung möglicherweise zu einer niedrigeren BH₄-Konzentration führen kann. Die Auswirkung auf die Sepiapterin-Konzentration dürfte jedoch minimal sein, da es mehrere Wege für die Eliminierung gibt. Wenn Sepiapterin zusammen mit einem DHFR-Hemmer wie Trimethoprim, Methotrexat, Pemetrexed, Pralatrexat und Trimetrexat verabreicht wird, ist Vorsicht geboten und eine häufigere Überwachung von Phe im Blut der Patienten erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Vasodilatatorische Arzneimittel

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Sephience mit Arzneimitteln, die eine Vasodilatation durch Beeinflussung des Stickstoffmonoxid (NO)-Stoffwechsels oder der Stickstoffmonoxidwirkung bewirken, einschließlich klassischer NO-Donatoren (z. B. Glyceryltrinitrat [GTN], Isosorbiddinitrat [ISDN], Natriumnitroprussid [SNP] und Molsidomin), Hemmern der Phosphodiesterase Typ 5 (PDE-5) (z. B. Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil) und Minoxidil. In tierexperimentellen Studien hatte oral verabreichtes BH₄ in Kombination mit einem PDE-5-Hemmer keine Auswirkungen auf den Blutdruck.

Levodopa

Bei der Verschreibung von Sephience an Patienten, die mit Levodopa behandelt werden, ist Vorsicht geboten, um neurologische Störungen wie Verschlimmerung von Krämpfen, erhöhte Erregbarkeit und Reizbarkeit, Krampfanfälle und Verschlimmerung von Krampfanfällen zu vermeiden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Sepiapterin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Es gibt keine adäquaten und gut kontrollierten Studien mit Sepiapterin an schwangeren Frauen.

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Sephience während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sepiapterin / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene / Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Sephience verzichtet werden soll / die Behandlung mit Sephience zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Für Sepiapterin wurden keine klinischen Studien zur Wirkung auf die menschliche Fertilität durchgeführt. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sephience hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, waren die häufig berichteten Nebenwirkungen Infektionen der oberen Atemwege (19,8 %), Kopfschmerzen (15,3 %), Diarrhö (14,9 %), gefolgt von Abdominalschmerz (12,2 %), Stuhlverfärbung (4,5 %) und Hypophenylalaninämie (2,7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Auswahl der Nebenwirkungen auf Sepiapterin basierte auf der Evidenz von klinischen Studien. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen, wie unten in der tabellarischen Liste dargestellt, wurde auf der Grundlage von gepoolten Daten aus den 2 klinischen Pivotsstudien bei Patienten mit PKU (Studie PTC923-MD-003-PKU und Studie PTC923-MD-004-PKU) berechnet. Diese Daten umfassten 222 Patienten, die Sepiapterin bis zu 60 mg/kg/Tag ausgesetzt waren: 15 (6,8 %) waren < 2 Jahre alt, 25 (11,3 %) waren 2 bis < 6 Jahre alt, 46 (20,7 %) waren 6 bis < 12 Jahre alt, 55 (24,8 %) waren 12 bis < 18 alt und 81 (36,5 %) waren ≥ 18 Jahre alt, und die mediane Behandlungsdauer (in Wochen) betrug 34,286.

Die Nebenwirkungen sind nachfolgend (Tabelle 6) nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC) klassifiziert. Innerhalb jeder SOC sind die Nebenwirkungen in abnehmender Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten des Auftretens sind wie folgt definiert: „sehr häufig“ (≥ 1/10); „häufig“ (≥ 1/100, < 1/10); „gelegentlich“ (≥ 1/1 000, < 1/100); „selten“ (≥ 1/10 000, < 1/1 000); „sehr selten“ (< 1/10 000) und „nicht bekannt“ (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 6: Nebenwirkungen

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infekt der oberen Atemwege
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö Abdominalschmerz*
	Häufig	Stuhlverfärbung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypophenylalaninämie

* Gruppe von 3 bevorzugten Bezeichnungen gemäß MedDRA: Abdominalschmerz, Oberbauchschmerzen, Abdominalbeschwerden.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt wurde Sepiapterin in klinischen PKU-Studien von pädiatrischen Patienten gut vertragen. Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen stimmten in allen Altersgruppen der pädiatrischen Patienten mit denjenigen bei Erwachsenen überein. Zur Langzeitsicherheit liegen nur begrenzte Daten vor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Für eine Überdosierung mit Sephience steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die Behandlung einer Überdosierung mit Sephience sollte aus unterstützender medizinischer Versorgung bestehen, einschließlich der Überwachung der Vitalzeichen und der Beobachtung des klinischen Status des Patienten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16AX28

Wirkmechanismus

Sepiapterin ist ein natürlicher Vorläufer des enzymatischen Kofaktors BH₄, einem kritischen Kofaktor für Phenylalaninhydroxylase (PAH). Sepiapterin wirkt als duales pharmakologisches Chaperon (Sepiapterin und BH₄ jeweils mit eigener Bindungsaffinität zu einer PAH-Variante), auch bei PAH-Varianten, die häufig bei PKU vorkommen und bekanntermaßen unempfindlich gegenüber BH₄ sind, das die Aktivität des defekten PAH-Enzyms verbessert und eine hohe intrazelluläre Konzentration von BH₄ bewirkt. Durch die Verbesserung der Konformationsstabilität des fehlgefalteten PAH-Enzyms und die Erhöhung der intrazellulären Konzentrationen von BH₄ kann Sepiapterin die Phe-Spiegel im Blut effektiv senken.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Sepiapterin wurde in drei klinischen Studien bei Patienten mit PKU untersucht.

Studie 1 (PTC923-MD-003-PKU) war eine zweiteilige, globale, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie mit 157 Patienten aller Altersgruppen mit PKU.

In Teil 1 der Studie wurde das Ansprechen auf Sepiapterin untersucht, mit 14 Tagen einer offenen Behandlung mit Sepiapterin, gefolgt von mindestens 14 Tagen Sepiapterin-Washout. Darüber hinaus zeigten 73,1 % (114/156) der Studienteilnehmer eine Reduktion der Phe-Spiegel im Blut um ≥ 15 % als Reaktion auf Sepiapterin. Die Sepiapterin-Dosis bei Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren betrug 60 mg/kg/Tag.

Die Teilnehmer wurden angewiesen, ihre übliche Ernährung unverändert beizubehalten. Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren, bei denen eine Reduktion der Phe-Spiegel im Blut um ≥ 15 % eintrat, wurden als Responder eingestuft und fuhren mit Teil 2 (n = 110) fort. Nach dem Washout-Zeitraum aus Teil 1 wurden die Patienten zu gleichen Teilen entweder zu Sepiapterin 20 mg/kg/Tag für Woche 1 und 2, 40 mg/kg/Tag für Woche 3 und 4, 60 mg/kg/Tag für Woche 5 und 6 (n = 56) oder Placebo (n = 54) für 6 Wochen randomisiert. Die primäre Wirksamkeit wurde anhand der mittleren Veränderung der Phe-Spiegel im Blut von Baseline bis Woche 5 und 6 in der mit Sepiapterin behandelten Gruppe im Vergleich zur mittleren Veränderung in der Placebogruppe bei Patienten beurteilt, die in Teil 1 eine $\geq 30\%$ ige Reduktion des Phe-Spiegels im Blut aufwiesen. In Teil 2 waren die demografischen Merkmale in den 2 Behandlungsarmen gut ausgewogen (Tabelle 7). Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung betrug 14 Jahre (Bereich: 2–54), und die Teilnehmer waren in Bezug auf ihre ethnische Zugehörigkeit überwiegend weiß (91,8 %). Bei mehr als der Hälfte (65,5 %) der 110 Teilnehmer wurde PKU bei der Geburt diagnostiziert, und die Mehrheit (82,7 %) hatte eine „biochemisch definierte“ nicht-klassische PKU.

Tabelle 7: Demografische und Baseline-Merkmale

	Nur Teilnehmer in Teil 1 (n = 47)	Randomisierte und behandelte Teilnehmer in Teil 2			Insgesamt behandelte Teilnehmer (n = 157)
		Sepiapterin (n = 56)	Placebo (n = 54)	Gesamt (n = 110)	
Alter (Jahre)					
n	47	56	54	110	157
Mittelwert (SD)	18,4 (15,07)	16,5 (11,12)	18,4 (10,65)	17,4 (10,88)	17,7 (12,24)
Median (Min., Max.)	15,0 (1; 61)	13,0 (2; 47)	15,0 (4; 54)	14,0 (2; 54)	14,0 (1; 61)
Alterskategorie, n (%)					
≥ 1 – < 2 Jahre	3 (6,4)	0	0	0	3 (1,9)
≥ 2 – < 6 Jahre	5 (10,6)	7 (12,5)	3 (5,6)	10 (9,1)	15 (9,6)
≥ 6 – < 12 Jahre	11 (23,4)	17 (30,4)	12 (22,2)	29 (26,4)	40 (25,5)
≥ 12 – < 18 Jahre	10 (21,3)	14 (25,0)	19 (35,2)	33 (30,0)	43 (27,4)
≥ 18 Jahre	18 (38,3)	18 (32,1)	20 (37,0)	38 (34,5)	56 (35,7)

SD, Standardabweichung

Der Unterschied zwischen den 2 Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p < 0,0001$) (Tabelle 8).

Tabelle 8: Mittlere Veränderung der Phe-Spiegel im Blut von Baseline bis Woche 5 und Woche 6 in Teil 2 (primäres Analyseset mit Phe-Reduktion gegenüber Baseline ≥ 30 % in Teil 1)

	Sepiapterin (n = 49)	Placebo (n = 49)	Unterschied Sepiapterin vs. Placebo	p-Wert
Baseline*				
Mittelwert (SD)	646,11 (253,007)	654,04 (261,542)		
Woche 5 und 6**				
Mittelwert (SD)	236,04 (174,942)	637,85 (259,886)		
Mittlere Veränderung gegenüber Baseline (µmol/l)	-410,07 (204,442)	-16,19 (198,642)		
Mittlere prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (%)	-62,8 %	1,4 %		
LS-Mittelwertschätzung für die mittlere Veränderung gegenüber Baseline				
LS-Mittelwert (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, Konfidenzintervall; LS, kleinste Quadrate; MMRM, gemischtes Modell für wiederholte Messungen; Phe, Phenylalanin; SD, Standardabweichung; SE, Standardfehler

* Baseline ist der Durchschnitt der Phe-Blutspiegel an Tag -1 und Tag 1 in Teil 2.

** Die Phe-Konzentrationen im Blut basierten auf den Durchschnittswerten in Woche 5 und 6.

LS-Mittelwerte, Standardfehler, Konfidenzintervalle und p-Werte stammten aus einem MMRM mit Veränderung des Phe-Werts im Blut von Baseline bis zu Post-Baseline-Beurteilungen als Ansprechvariable und festen Effekten für Behandlung, Baseline-Phe-Wert im Blut, Baseline-Phe-Stratum, Besuch und Interaktion zwischen Behandlung und Besuch.

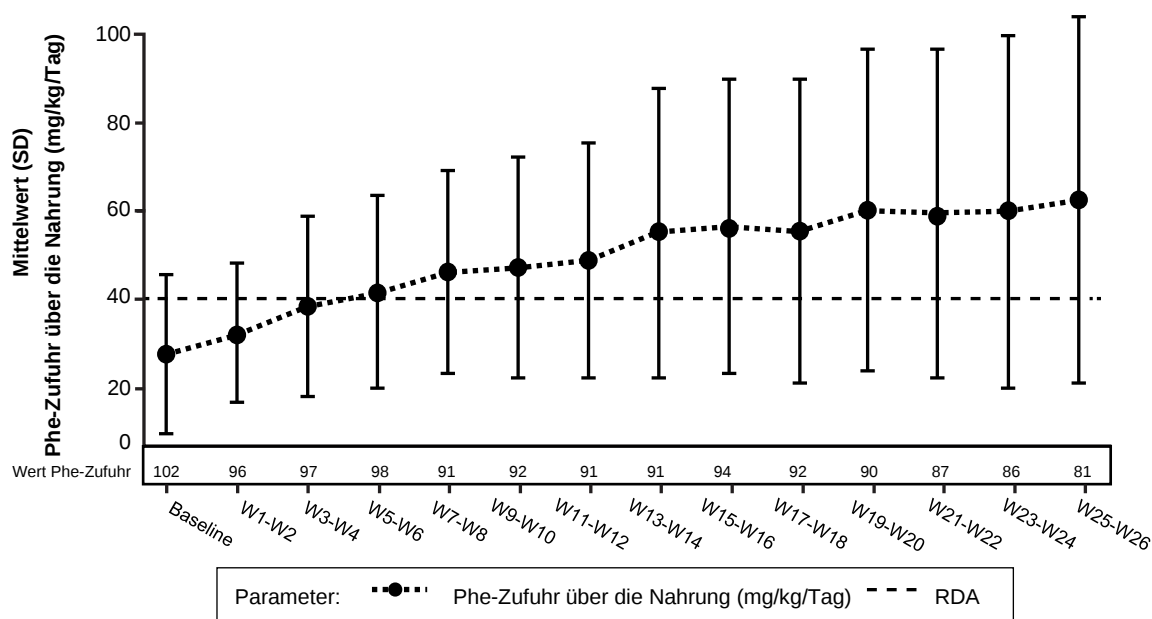
Ähnliches Ansprechen wurde in der Population von Patienten mit klassischer PKU (cPKU) beobachtet, mit einer 69%igen Reduktion des Phe im Blut in Woche 6 bei Patienten, die Sepiapterin erhielten (n = 6), gegenüber einem Anstieg von 3 % nach Placebo (n = 9).

Die Studie 2 (PKU-002) war eine randomisierte, offene, wirkstoffkontrollierte Zweifach-Crossover-, klinische Proof-of-Concept-Studie der Phase II zu Sepiapterin bei Patienten mit PKU. Die Studie bestand aus 6 Sequenzgruppen mit 4 Patienten pro Gruppe, insgesamt 24 Patienten. Jede Sequenzgruppe wurde randomisiert und erhielt 7-tägige Behandlungen mit Sepiapterin 60 mg/kg/Tag, Sepiapterin 20 mg/kg/Tag und Sapropterindihydrochlorid 20 mg/kg/Tag in zufälliger Reihenfolge, gefolgt von einem 7-tägigen Washout nach jeder Behandlung. Die vorläufige Wirksamkeit wurde anhand der Verringerung der Phe-Konzentrationen im Blut beurteilt. Die Ergebnisse der primären Analyse des wöchentlichen Mittelwerts der Wirksamkeit zeigten, dass die Behandlung mit Sepiapterin zu einer Abnahme der Phe-Konzentrationen im Blut gegenüber Baseline führte, die für alle Behandlungen statistisch signifikant war (N = 24). Bei einem größeren Anteil der Patienten, die eine Sepiapterin-Behandlung erhielten, kam es unabhängig von der Dosis zu Phe-Reduktionen im Plasma von mindestens 10 %, 20 % und 30 % im Vergleich zu Patienten, die Sapropterin 20 mg/kg/Tag erhielten. Im Vergleich zu Sapropterin 20 mg/kg/Tag erreichten mehr Patienten, die Sepiapterin 60 mg/kg/Tag erhielten, normalisierte Phe-Konzentrationen im Plasma ($< 120 \mu\text{mol/l}$) und Phe-Werte innerhalb des Zielbereichs ($\leq 360 \mu\text{mol/l}$). Bei Patienten mit cPKU führte die Behandlung mit Sepiapterin (60 mg/kg/Tag) zu einer signifikanten Abnahme der Phe-Konzentration im Blut gegenüber Baseline.

Studie 3 (PTC923-MD-004-PKU) ist eine laufende, multizentrische, offene klinische Phase-III-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Phe-Toleranz während der Langzeitbehandlung mit

Sepiapterin bei Patienten mit PKU. Einhundertneunundsechzig (169) Patienten erhielten eine Behandlung mit Sepiapterin 7,5 mg/kg/Tag bei Teilnehmern im Alter von 0 bis < 6 Monaten, 15 mg/kg/Tag bei Teilnehmern im Alter von 6 bis < 12 Monaten, 30 mg/kg/Tag bei Teilnehmern im Alter von 12 Monaten bis < 2 Jahren oder 60 mg/kg/Tag bei Teilnehmern im Alter von ≥ 2 Jahren. Vorläufige Daten deuten darauf hin, dass die tägliche Verabreichung von Sepiapterin mit einer etwa 2,3-fachen Erhöhung der mittleren täglichen Phe-Aufnahme assoziiert ist (27,6 mg/kg/Tag bei Baseline gegenüber 62,5 mg/kg/Tag in Woche 26) und dennoch Phe-Spiegel von < 360 $\mu\text{mol/l}$ erhalten bleiben. Die Mehrzahl der Teilnehmer erreichte eine Reduktion der Phe-Werte im Blut von mindestens 15 % (76,7 % der Teilnehmer) oder 30 % (67,4 % der Teilnehmer) (Abbildung 1).

Abbildung 1: Mittlere (SD) Phe-Zufuhr über die Ernährung im Zeitverlauf während der Beurteilung der Phe-Toleranz (Phe-Toleranz-Analyseset)



Phe, Phenylalanin; PKU, Phenylketonurie; RDA, empfohlene Tagesdosis; SD, Standardabweichung; W, Woche
Hinweis: Baseline ist definiert als der Durchschnitt der täglichen Phe-Zufuhr über die Nahrung (mg/kg/Tag) in Monat 1. Die RDA beträgt 0,8 g Protein/kg, das entspricht etwa 40 mg/kg/Tag Phe. Die Baseline der Phe-Werte im Blut ist der Mittelwert des Zeitraums vor der Bewertung in Woche 1-2. 1 g Protein entspricht etwa 50 mg Phe.

Diese Daten deuten darauf hin, dass die Sepiapterin-Behandlung eine Lockerung der sehr restriktiven Ernährungsweise ermöglichen kann, die Patienten mit PKU einhalten müssen.

Patienten mit Allergien oder unerwünschten Reaktionen auf synthetisches BH_4 in der Vorgeschichte wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Sephience eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zu HPA gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Sepiapterin schnell resorbiert, und die Plasmaspitzenkonzentrationen treten innerhalb von etwa 1 bis 3 Stunden auf und fallen schnell (im Allgemeinen nach 12 Stunden) unter die Quantifizierungsgrenze (0,75 ng/ml) ab. Die maximale Sepiapterinkonzentration im Plasma

($C_{\max}$) betrug nach der einmal täglichen Dosis von 60 mg/kg/Tag über 7 Tage bei einer fettreichen, kalorienreichen Ernährung etwa 2,80 ng/ml. Nach wiederholter Gabe wurde keine Akkumulation von Sepiapterin beobachtet.

Sepiapterin im Plasma wird weitgehend zu dem pharmakologisch aktiven Metaboliten BH₄ metabolisiert. Die scheinbare terminale Halbwertszeit für BH₄ beträgt etwa 5 Stunden. Sowohl BH₄ $C_{\max}$ als auch die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis 24 Stunden nach der Dosis (AUC_{0-24h}) stiegen mit der Dosis an, allerdings war die Erhöhung bei einer Sepiapterin-Dosis über 20 mg/kg geringer als dosisproportional. Nach wiederholter Gabe von Sepiapterin bis zu 60 mg/kg über 7 Tage kommt es zu keiner Akkumulation von BH₄.

Wirkung von Nahrungsmitteln

Wenn Sepiapterin zusammen mit einer fettarmen, kalorienarmen Mahlzeit im Dosisbereich von 20 bis 60 mg/kg verabreicht wurde, war die BH₄-Exposition 1,69- bis 1,72-mal höher für $C_{\max}$ und 1,62- bis 1,73-mal höher für AUC_{0-24h} als bei Verabreichung im Nüchternzustand. Wenn Sepiapterin mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit verabreicht wurde, war die BH₄-Exposition 2,21- bis 2,26-mal höher für $C_{\max}$ und 2,51- bis 2,84-mal höher für AUC_{0-24h} als bei Verabreichung im Nüchternzustand.

Sepiapterin kann mit einer beliebigen Mahlzeit zu jeder beliebigen Tageszeit, aber jeden Tag zur gleichen Zeit eingenommen werden.

Verteilung

Die Bindung von Sepiapterin oder BH₄ an das Plasmaprotein ist gering, und der Großteil von Sepiapterin und BH₄ kann im Plasma frei pharmakologische Wirkungen entfalten. *In-vitro*-Studien zeigen, dass Sepiapterin in Gegenwart von 0,1 % Dithiothreitol im Konzentrationsbereich von 0,1 bis 10 µM an Plasmaprotein gebunden ist (Mittelwert 15,4 %). BH₄ war in Gegenwart von 0,5 % β-Mercaptoethanol zu 41,3 % (bei 2 µM), 33,0 % (bei 5 µM) und 24,1 % (bei 15 µM) an Protein in menschlichem Plasma gebunden.

Bei gesunden Probanden wurde nach wiederholter oraler Gabe von Sepiapterin eine erhöhte BH₄-Konzentration im Liquor beobachtet.

Biotransformation

Sepiapterin wird durch SR/Carbonylreduktase und DHFR in einem zweistufigen unidirektionalen Prozess zu BH₄ metabolisiert. Es wird angenommen, dass der Metabolismus von BH₄ dem gleichen Stoffwechselweg folgt wie endogenes BH₄, das oxidiert wird, während es als Coenzym für aromatische Aminosäurehydroxylasen, wie PAH, Tyrosinhydroxylase, Tryptophanhydroxylase und Alkylglycerolmonooxygenase, und Stickstoffmonoxidsynthase sowie einige Metaboliten, wie 4α-Hydroxy-Tetrahydrobiopterin und Quinonoid-Dihydrobiopterin, fungiert, und zur Regeneration von BH₄, vermittelt durch Pterin-4α-Carbinolamin-Dehydratase und Dihydropteridin-Reduktase, wiederaufbereitet werden könnte.

Nach einer oralen Einzeldosis von ¹⁴C-Sepiapterin wurde beim Menschen ein umfangreicher Metabolismus von Sepiapterin beobachtet. Der wichtigste Stoffwechselweg umfasste Oxidation/Dehydrierung, Reduktion/Oxidation, oxidative Desaminierung, Dehydrierung, Seitenkettenspaltung und Methylierung usw., allein oder in Kombination.

Elimination

Nach oraler Verabreichung bei gesunden menschlichen Teilnehmern wurde Sepiapterin weitgehend metabolisiert und die Metaboliten wurden hauptsächlich im Stuhl ausgeschieden. Plasma-Sepiapterin sank nach $C_{\max}$ rasch unter die Quantifizierungsgrenze, im Allgemeinen 12 Stunden nach Dosisgabe. Plasma-BH₄ sank mono-exponentiell nach $C_{\max}$. Die terminale Halbwertszeit betrug etwa 5 Stunden.

Nach einer oralen Einzeldosis von ^{14}C -Sepiapterin an erwachsene gesunde Probanden wurden im Durchschnitt 6,71 % der aufgenommenen Radioaktivität im Urin und 26,18 % im Stuhl gefunden, mit einer kombinierten gesamten Gesamtwiederfindung von 32,9 % nach 240 Stunden. Der Großteil dieser Radioaktivität wurde innerhalb der ersten 48 Stunden nach Dosisgabe wiedergefunden (28,2 %). Die gesamte renale Clearance der Radioaktivität aus ^{14}C -Sepiapterin betrug 1,54 l/h (25,6 ml/min). Die Bildung von flüchtigen Metaboliten aus Sepiapterin im Magen-Darm-Trakt wurde in einer *In-vitro*-Untersuchung humaner intestinaler Mikrobiota bestätigt.

Besondere Patientengruppen

Alter

PKU-Patienten aller Altersgruppen waren in die klinischen Phase-III-Studien eingeschlossen. Mit Ausnahme der allometrischen Wirkung auf die Clearance und das Verteilungsvolumen wurde in der Populations-PK-Studie kein weiterer Alterseffekt festgestellt.

Ethnie und Abstammung

Bei asiatischen Teilnehmern wurden höhere BH_4 -Expositionen beobachtet. In der japanischen Ethno-Bridging-Studie wurden bei Japanern im Vergleich zu nicht-japanischen Patienten im Sepiapterin-Dosisbereich von 20 bis 60 mg/kg 10 % bis 24 % höhere $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ und 14 % bis 29 % höhere C_{max} von BH_4 beobachtet.

Nierenfunktionsstörungen

Die PK und Sicherheit von Sepiapterin wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Die PK und Sicherheit von Sepiapterin wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Arzneimittelwechselwirkungen

In-vitro-Studien

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Sepiapterin und BH_4 wahrscheinlich keine Verursacher des CYP450-vermittelten Metabolismus sind.

In vitro bewirkte Sepiapterin keine Hemmung von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4 oder Induktion von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4.

In-vivo-Studien

Bei gesunden Probanden erhöhte die gleichzeitige Verabreichung von Sepiapterin (20 mg/kg) mit einer Einzeldosis des *Breast-Cancer-Resistance-Protein* (BCRP)-Inhibitors Curcumin (2 g) die BH_4 -Exposition leicht. Die geschätzten *Geometric Mean Ratios* (GMR) (90%-KI) für BH_4 C_{max} und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis zum Zeitpunkt der letzten quantifizierbaren Messung ($\text{AUC}_{0-\text{last}}$) bei gleichzeitiger Verabreichung von Sepiapterin und Curcumin im Vergleich zu Sepiapterin allein betrugen 1,24 (1,15–1,33) bzw. 1,20 (1,13–1,28). Dieser moderate Anstieg wird als klinisch nicht relevant angesehen.

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis Sepiapterin in der maximalen therapeutischen Dosis von 60 mg/kg mit dem BCRP-Substrat Rosuvastatin (10 mg) hatte keine Wirkung auf die PK von Rosuvastatin. Die geschätzten Gesamt-GMRs (90%-KI) für Rosuvastatin C_{max} und $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ bei gleichzeitiger Verabreichung von Rosuvastatin mit Sepiapterin im Vergleich zu Rosuvastatin allein betrugen 1,13 (1,00–1,28) bzw. 1,02 (0,93–1,13).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten wurden nach wiederholter oraler Gabe durch Sepiapterin bedingte renale Tubulusdegeneration/-regeneration, interstitielle Entzündung und Fibrose als Ergebnis einer Kristallablagerung in den papillären Sammelrohren festgestellt. Diese Befunde waren nach einem 4-wöchigen Erholungszeitraum teilweise reversibel und es trat keine Nierentoxizität bei BH₄-Expositionswerten auf, die das 2-fache der klinischen BH₄-Expositionswerte bei der maximal empfohlenen humanen Dosis (MRHD) betrugen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose (E460)
Isomaltitol (E953)
Mannitol (E421)
Croscarmellose-Natrium (E468)
Xanthangummi (E415)
Kolloidales wasserfreies Siliciumdioxid oder kolloidales Siliciumdioxid (E551)
Sucralose (E955)
Magnesiumstearat (E470)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Rekonstitution

Jede Dosis sollte sofort nach der Rekonstitution verabreicht werden. Die rekonstituierte Lösung ist zu entsorgen, wenn sie bei Aufbewahrung im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) nicht innerhalb von 24 Stunden oder bei Aufbewahrung unter 25 °C nicht innerhalb von 6 Stunden verwendet wird.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach der Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beutel aus hitzeversiegelter, laminiertes Aluminiumfolie:
Polyethylenterephthalat, weißes extrudiertes Polyethylen (Polyester/Folienbindung), Aluminiumfolie (Feuchtigkeitsbarriere) und hitzeversiegeltes Ionomerharz (Klebstoff).

Jeder Karton enthält 30 Einzeldosis-Beutel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anweisungen für die Verabreichung über eine enterale Ernährungssonde

- 1) Vor der Verabreichung sicherstellen, dass die enterale Ernährungssonde (Größe 6 Fr oder 8 Fr) nicht blockiert ist.
- 2) Die enterale Ernährungssonde mit 10 ml Wasser spülen.
- 3) Die erforderliche Dosis von Sephience Pulver zum Einnehmen innerhalb von 30 Minuten nach dem Vermischen verabreichen (siehe Abschnitt 4.2).
- 4) Die enterale Ernährungssonde mit mindestens 5 ml (6-Fr-Sonde) oder 15 ml (8-Fr-Sonde) Wasser spülen und das Spülvolumen verabreichen.

Dieses Arzneimittel ist für die Verwendung mit einer enteralen Silikon- und Polyurethan-Ernährungssonde geeignet.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sephience 250 mg Pulver zum Einnehmen im Beutel
Sepiapterin

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel enthält 250 mg Sepiapterin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Isomaltitol (E953). Für weitere Informationen Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zum Einnehmen
30 Beutel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Jede zubereitete Dosis sofort nach der Rekonstitution verabreichen. Die Mischung entsorgen, wenn sie gekühlt (2 °C – 8 °C) nicht innerhalb von 24 Stunden oder bei Aufbewahrung unter 25 °C nicht innerhalb von 6 Stunden verwendet wird.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1939/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Sephience 250 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ALUMINIUMBEUTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Sephience 250 mg Pulver zum Einnehmen im Beutel
Sepiapterin
zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

250 mg

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sephience 1 000 mg Pulver zum Einnehmen im Beutel
Sepiapterin

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel enthält 1 000 mg Sepiapterin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Isomaltitol (E953). Für weitere Informationen Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zum Einnehmen
30 Beutel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Jede Dosis sofort nach Rekonstitution verabreichen. Die Mischung entsorgen, wenn sie gekühlt (2 °C – 8 °C) nicht innerhalb von 24 Stunden oder bei Aufbewahrung unter 25 °C nicht innerhalb von 6 Stunden verwendet wird.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1939/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Sephience 1 000 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**Aluminiumbeutel****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Sephience 1 000 mg Pulver zum Einnehmen im Beutel
Sepiapterin
zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 000 mg

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Sephience 250 mg Pulver zum Einnehmen im Beutel Sephience 1 000 mg Pulver zum Einnehmen im Beutel Sepiapterin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Sephience und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Sephience beachten?
3. Wie ist Sephience einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Sephience aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Sephience und wofür wird es angewendet?

Sephience enthält den Wirkstoff Sepiapterin, eine künstlich hergestellte Version einer natürlich vorkommenden Substanz, die zur Herstellung des Cofaktors BH4 benötigt wird. Dieser wird von bestimmten Enzymen (Proteinen) im Körper benötigt, um die Aminosäure Phe zu Tyrosin abzubauen. Sephience wird zur Behandlung von Hyperphenylalaninämie (hohe Phe-Spiegel im Blut) bei Patienten jeden Alters mit Phenylketonurie (PKU) angewendet. Unser Körper spaltet das Eiweiß in Nahrungsmitteln in Aminosäuren auf. PKU ist eine Erbkrankheit, bei der die Aminosäure Phe nicht abgebaut werden kann, was zu seiner Ansammlung im Blut und Gehirn führt, die schädlich sein kann.

Sepiapterin hilft dem Organismus, Phe abzubauen und damit den schädlichen Phenylalaninüberschuss im Blut zu reduzieren.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Sephience beachten?

Sephience darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie allergisch gegen Sepiapterin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Sephience einnehmen.

Wenn Sie mit Sephience behandelt werden, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihr Blut regelmäßig untersuchen, um Ihre Phe-Spiegel zu überprüfen.

Es liegen nur begrenzt Langzeitdaten zur Sicherheit bei Patienten mit PKU vor (siehe Abschnitt 4 zu den bisher untersuchten Nebenwirkungen von Sephience).

Einnahme von Sephience zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Insbesondere sollten Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie Arzneimittel namens „Dihydrofolat-Hemmer (DHFR-Hemmer)“ anwenden, dazu gehören Antibiotika, Immunsuppressiva und Medikamente zur Krebsbehandlung (z. B. Trimethoprim, Methotrexat, Pemetrexed, Pralatrexat und Trimetrexat), Arzneimittel, die eine Erweiterung der Blutgefäße bewirken (z. B. Glyceryltrinitrat (GTN), Isosorbiddinitrat (ISDN), Natriumnitroprussid (SNP), Molsidomin, Minoxidil), oder Levodopa (zur Behandlung der Parkinson-Krankheit). Die Anwendung dieser Arzneimittel kann eine häufigere Überwachung Ihres Blutes erforderlich machen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Sepiapterin während der Schwangerschaft und Stillzeit vermieden werden.

Es wird nicht erwartet, dass Sephience die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass Sephience die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

Sephience enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Beutel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Sephience enthält Isomaltitol (E953)

Bitte nehmen Sie dieses Medikament erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

3. Wie ist Sephience einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sephience ist als Pulver erhältlich, das in einer Flüssigkeit wie Wasser oder Apfelsaft oder einer anderen weichen Nahrung aufgelöst und dann über den Mund eingenommen wird. Das Arzneimittel kann auch über eine enterale Ernährungssonde verabreicht werden.

Wie viel Sephience Sie einnehmen müssen

Die Dosis, die von Ihrem Alter und Gewicht in Kilogramm (kg) abhängt, wird von Ihrem Arzt berechnet, der es Ihnen (oder Ihrem Kind) verschreibt. Auf der Grundlage dieser berechneten Dosis wird Ihnen Ihr Arzt mitteilen, wie viele Beutel Sie täglich einnehmen sollten.

Die empfohlene Dosis beträgt:

Kinder unter 2 Jahren

- Im Alter unter 6 Monaten: 7,5 mg/kg Körpergewicht einmal täglich
- Im Alter zwischen 6 und 12 Monaten: 15 mg/kg Körpergewicht einmal täglich
- Im Alter zwischen 12 und 24 Monaten: 30 mg/kg Körpergewicht einmal täglich

Erwachsene und Kinder über 2 Jahren

Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg/kg Körpergewicht einmal täglich.

Art der Anwendung von Sephience

Sephience kann mit Wasser, Apfelsaft oder weichen Nahrungsmitteln wie Apfelmus oder Marmeladen vermischt werden. Die Dosis richtet sich nach Alter und Körpergewicht. Ihr Arzt wird Ihnen Folgendes sagen:

- Welche Beuteldosis zu verwenden ist (250 mg oder 1 000 mg)
- Die Menge an Wasser, Apfelsaft oder weichen Nahrungsmitteln, die zu Sephience hinzugefügt wird
- Die Menge, die Sie für Ihre verschriebene Dosis einnehmen müssen
- Falls erforderlich, kann Sephience über eine enterale Ernährungssonde verabreicht werden. Fragen Sie dazu Ihren Arzt oder Ihre Ärztin, in Ihrer Apotheke oder das Pflegepersonal.

Je nach Alter und Gewicht gibt es 4 Dosierungsgruppen.

1. Für Säuglinge unter 12 Monaten mit einem Gewicht von 16 kg oder weniger (siehe Tabelle 1)

- Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung Ihres Arztes in der verordneten Dosis ein.
- Für Patienten in dieser Dosierungsgruppe wird **ein** Beutel verwendet.
- Vor dem Öffnen des Beutels mit Sephience Pulver zum Einnehmen diesen schütteln oder auf eine harte Oberfläche klopfen, um sicherzustellen, dass sich das Pulver unten im Beutel befindet.
- Den Beutel mit Sephience Pulver zum Einnehmen öffnen, indem die Oberseite des Beutels vorsichtig aufgerissen oder aufgeschnitten wird.
- Vermischen Sie **einen** 250-mg-Beutel mit **9 ml** Wasser oder Apfelsaft.
- Mindestens 30 Sekunden lang gut vermischen, bis die Mischung keine Klumpen mehr enthält.
- Nach dem Vermischen sollte die Mischung sofort verabreicht werden; wenn nicht, kann die Mischung bis zu 24 Stunden in einem Kühlschrank (2 °C - 8 °C) oder 6 Stunden bei einer Lagerung unter 25 °C aufbewahrt werden.
- Falls die Mischung nicht sofort verabreicht wird, sollte sie noch einmal unmittelbar vor der Verabreichung mindestens 30 Sekunden lang oder länger vermischt werden, bis die Mischung keine Klumpen mehr enthält.
- Verabreichen Sie die erforderliche Dosis (siehe Tabelle 1) mit einer Spritze in den Mund oder in die enterale Ernährungssonde.
- Die Spritze mit zusätzlichem Wasser oder Apfelsaft (mindestens 15 ml) spülen und das Spülvolumen schlucken, um sicherzustellen, dass die gesamte Dosis eingenommen wird.

Tabelle 1: Wie die Dosis für Kinder unter 12 Monaten nach Körpergewicht berechnet wird

Körpergewicht (kg)	Dosis: 7,5 mg/kg/Tag		Dosis: 15 mg/kg/Tag	
	Alter: 0 bis unter 6 Monate		Alter: 6 Monate bis unter 12 Monate	
	Anzahl der zu verwendenden 250-mg-Beutel	Zu verabreichendes Volumen (ml)	Anzahl der zu verwendenden 250-mg-Beutel	Zu verabreichendes Volumen (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. Für Kinder im Alter von 12 Monaten bis unter 2 Jahren und mit einem Gewicht von 16 kg oder weniger (siehe Tabelle 2)

- Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung Ihres Arztes in der verordneten Dosis ein.
- Vor dem Öffnen des (der) Beutel(s) mit Sephience Pulver zum Einnehmen diesen (diese) schütteln oder auf eine harte Oberfläche klopfen, um sicherzustellen, dass sich das Pulver unten im Beutel befindet.
- Den (Die) Beutel mit Sephience Pulver zum Einnehmen öffnen, indem die Oberseite des Beutels vorsichtig aufgerissen oder aufgeschnitten wird.
- Vermischen Sie jeden 250-mg-Beutel (siehe Tabelle 2) mit **9 ml** Wasser oder Apfelsaft. Wenn mehr als ein Beutel empfohlen wird, können die Beutel gemeinsam mit der entsprechenden Menge Wasser oder Apfelsaft gemischt werden (z. B. zwei 250-mg-Beutel mit 18 ml Wasser oder Apfelsaft).
- Mindestens 30 Sekunden lang gut vermischen, bis die Mischung keine Klumpen mehr enthält.
- Nach dem Vermischen sollte die Dosis sofort verabreicht werden; wenn nicht, kann die Mischung bis zu 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) oder 6 Stunden bei Lagerung unter 25 °C aufbewahrt werden.
- Falls die Mischung nicht sofort eingenommen wird, sollte sie noch einmal unmittelbar vor der Verabreichung mindestens 30 Sekunden lang oder länger vermischt werden, bis die Mischung keine Klumpen mehr enthält.
- Verabreichen Sie die erforderliche Dosis (siehe Tabelle 2) mit einer Spritze in den Mund oder in die enterale Ernährungssonde.
- Die Spritze mit zusätzlichem Wasser oder Apfelsaft (mindestens 15 ml) spülen und das Spülvolumen schlucken, um sicherzustellen, dass die gesamte Dosis eingenommen wird.

Tabelle 2: Berechnung der Dosis für Kinder im Alter von 12 Monaten bis unter 2 Jahren nach Körpergewicht

Körpergewicht (kg)	Dosis: 30 mg/kg/Tag	
	Alter: 12 Monate bis unter 2 Jahre	
	Anzahl 250-mg-Beutel	Zu verabreichendes Volumen (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. Für Kinder über 2 Jahren mit einem Gewicht von 16 kg oder weniger (siehe Tabelle 3)

- Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung Ihres Arztes in der verordneten Dosis ein.

- Vor dem Öffnen des (der) Beutel(s) mit Sephience Pulver zum Einnehmen diesen (diese) schütteln oder auf eine harte Oberfläche klopfen, um sicherzustellen, dass sich das Pulver unten im Beutel befindet.
- Den (Die) Beutel mit Sephience Pulver zum Einnehmen öffnen, indem die Oberseite des Beutels vorsichtig aufgerissen oder aufgeschnitten wird.
- Vermischen Sie jeden 250-mg-Beutel (siehe Tabelle 3) mit **9 ml** Wasser oder Apfelsaft. Die Beutel können gemeinsam mit der entsprechenden Menge Wasser oder Apfelsaft gemischt werden (z. B. zwei 250-mg-Beutel mit 18 ml Wasser oder Apfelsaft).
- Mindestens 30 Sekunden lang gut vermischen, bis die Mischung keine Klumpen mehr enthält.
- Nach dem Vermischen sollte die Dosis sofort verabreicht werden; wenn nicht, kann die Mischung bis zu 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) oder 6 Stunden bei Lagerung unter 25 °C aufbewahrt werden.
- Falls die Mischung nicht sofort eingenommen wird, sollte sie noch einmal unmittelbar vor der Verabreichung mindestens 30 Sekunden lang oder länger vermischt werden, bis die Mischung keine Klumpen mehr enthält.
- Geben Sie die erforderliche Dosis (siehe Tabelle 3) mit einer Spritze in den Mund oder in die enterale Ernährungssonde.
- Die Spritze mit zusätzlichem Wasser oder Apfelsaft (mindestens 15 ml) spülen und das Spülvolumen schlucken, um sicherzustellen, dass die gesamte Dosis eingenommen wird.

Tabelle 3: Berechnung der Dosis für Patienten über 2 Jahren mit einem Gewicht von 16 kg oder weniger

Körpergewicht (kg)	Dosis: 60 mg/kg/Tag	
	Alter: 2 Jahre oder älter	
	Anzahl 250-mg-Beutel	Zu verabreichendes Volumen (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

*Anstelle der vier 250-mg-Beutel kann ein voller 1 000-mg-Beutel mit 36 ml Wasser oder Apfelsaft gemischt werden. Diese Mischung sollte mit einer Spritze verabreicht werden, entsprechend dem in Tabelle 3 angegebenen Volumen.

4. Für Patienten ab 2 Jahren mit einem Gewicht von 16 kg oder mehr (siehe Tabelle 4)

- Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung Ihres Arztes in der verordneten Dosis ein.
- Vor dem Öffnen des (der) Beutel(s) mit Sephience Pulver zum Einnehmen diesen (diese) schütteln oder auf eine harte Oberfläche klopfen, um sicherzustellen, dass sich das Pulver unten im Beutel befindet.
- Den (Die) Beutel mit Sephience Pulver zum Einnehmen öffnen, indem die Oberseite des Beutels vorsichtig aufgerissen oder aufgeschnitten wird.
- Vermischen Sie jeden Beutel (siehe Tabelle 4) mit Wasser oder Apfelsaft (9 ml für jeden 250-mg-Beutel; 20 ml für jeden 1 000-mg-Beutel) oder 2 Esslöffeln Apfelmus oder Marmelade. Wenn mehr als ein Beutel empfohlen wird, können die Beutel gemeinsam mit der entsprechenden Menge Wasser oder Apfelsaft gemischt werden (z. B. ein 250-mg-Beutel

gemischt mit 9 ml Wasser oder Apfelsaft und ein 1 000-mg-Beutel gemischt mit 20 ml Wasser oder Apfelsaft).

- Bei Verwendung von Wasser oder Apfelsaft mindestens 30 Sekunden lang gut vermischen, bis die Mischung keine Klumpen mehr enthält.
- Bei Verwendung von Apfelmus oder Marmelade mindestens 60 Sekunden lang gut vermischen, bis die Mischung keine Klumpen mehr enthält.
- Nach dem Vermischen sollte die Dosis sofort verabreicht werden; wenn nicht, kann die Mischung bis zu 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) oder 6 Stunden bei Lagerung unter 25 °C aufbewahrt werden.
- Falls die Mischung nicht sofort eingenommen wird, sollte sie noch einmal unmittelbar vor der Verabreichung mindestens 30 oder 60 Sekunden lang vermischt werden, wie oben angegeben.
- Trinken Sie die erforderliche Dosis (siehe Tabelle 4) oder verabreichen Sie sie in den Mund mit einem Glas oder Plastikbecker oder geben Sie die erforderliche Dosis in die enterale Ernährungssonde.
- Das Gefäß mit zusätzlichem Wasser oder Apfelsaft (mindestens 15 ml) spülen und das Spülvolumen schlucken, um sicherzustellen, dass die gesamte Dosis eingenommen wird.

Tabelle 4: Berechnung des erforderlichen Volumens der Dosis für Patienten ab 2 Jahren und mit einem Gewicht von 16 kg oder mehr

Anzahl 250-mg-Beutel	Anzahl 1 000-mg-Beutel	Volumen des hinzuzufügenden Wassers oder Apfelsaftes (ml)n
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

Wenn Sie die Einnahme von Sephience vergessen haben

Wenn Sie vergessen, die Dosis zur richtigen Zeit einzunehmen, nehmen Sie sie ein, sobald Sie sich am gleichen Tag daran erinnern oder am nächsten Tag wie gewohnt.

Nehmen Sie **nicht** die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Sephience abbrechen

Beenden Sie die Einnahme von Sephience **nicht** ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt, da die Phenylalaninspiegel in Ihrem Blut ansteigen können.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Ärztin oder Ihre Apotheke.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Infektion der oberen Atemwege (Nase und Rachen)
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Abdominalschmerz (Bauchschmerzen)

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Ungewöhnlich gefärbter Stuhl
- Niedrige Werte von Phenylalanin (einer essenziellen Aminosäure) im Blut

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Sephience aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Beutel und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nehmen Sie das Arzneimittel nach dem Vermischen sofort ein. Wenn nicht, kann die Mischung bis zu 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) oder 6 Stunden bei Lagerung unter 25 °C aufbewahrt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Sephience enthält

- Der Wirkstoff ist Sepiapterin. Jeder Beutel enthält 250 mg oder 1 000 mg Sepiapterin.
- Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose (E460), Isomaltitol (E953), Mannitol (E421), Croscarmellose-Natrium (E468), Xanthangummi (E415), kolloidales wasserfreies Siliciumdioxid oder kolloidales Siliciumdioxid (E551), Sucralose (E955) und Magnesiumstearat (E470). Siehe Abschnitt 2 für weitere Informationen zu Isomaltitol (E953) und Natrium.

Wie Sephience aussieht und Inhalt der Packung

Das Pulver zum Einnehmen ist gelb bis orangefarben. Das Pulver wird in Einweg-Beuteln mit 250 mg oder 1 000 mg Sepiapterin abgefüllt.

Sephience ist in Kartons mit 30 Beuteln von 250 mg oder 1 000 mg erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.