

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sephience 250 mg, poudre orale en sachet
Sephience 1 000 mg, poudre orale en sachet

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sephience 250 mg, poudre orale en sachet

Chaque sachet contient 250 mg de sépiaptérine.

Sephience 1 000 mg, poudre orale en sachet

Chaque sachet contient 1 000 mg de sépiaptérine.

Excipient(s) à effet notoire :

Sephience 250 mg poudre orale en sachet
Chaque sachet contient 400 mg d'isomalt.

Sephience 1 000 mg poudre orale en sachet
Chaque sachet contient 1 600 mg d'isomalt.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre orale.

Poudre jaune à orange.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Sephience est indiqué dans le traitement de l'hyperphénylalaninémie (HPA) chez les patients adultes et pédiatriques atteints de phénylcétonurie (PCU).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Sephience doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement de la PCU.

Posologie

La dose recommandée (mg/kg/jour) de Sephience à administrer par voie orale une fois par jour est basée sur l'âge et le poids corporel (voir Tableau 1). La dose maximale recommandée est de 60 mg/kg/jour. La dose recommandée de Sephience chez les patients âgés de ≥ 2 ans est de

60 mg/kg/jour. Cependant, la dose peut être ajustée à une dose plus faible si le médecin le juge nécessaire ou approprié.

Tableau 1 : Dose recommandée en fonction de l'âge et du poids du patient

Âge	Dose recommandée (mg/kg) de Sephience par jour
0 à < 6 mois	7,5 mg/kg/jour
6 à < 12 mois	15 mg/kg/jour
12 mois à < 2 ans	30 mg/kg/jour
≥ 2 ans	60 mg/kg/jour

Les Tableaux 2 à 5 ci-dessous fournissent des informations posologiques par groupe d'âge pour les patients pesant 16 kg ou moins à différentes doses (7,5, 15, 30 et 60 mg/kg/jour).

Tableau 2 : Dose recommandée de Sephience poudre orale en sachet en fonction du poids corporel chez les patients pédiatriques âgés de moins de 6 mois

Dose	7,5 mg/kg/jour		
Âge	0 à < 6 mois		
Poids (kg)	Dose totale (mg)	Nombre de sachets (250 mg)	Volume de la dose administrée (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

Tableau 3 : Dose recommandée de Sephience poudre orale en sachet en fonction du poids corporel chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois à moins de 12 mois

Dose	15 mg/kg/jour		
Âge	6 mois à < 12 mois		
Poids (kg)	Dose totale (mg)	Nombre de sachets (250 mg)	Volume de la dose administrée (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

Dose	15 mg/kg/jour		
Âge	6 mois à < 12 mois		
Poids (kg)	Dose totale (mg)	Nombre de sachets (250 mg)	Volume de la dose administrée (ml) (25 mg/ml)
12	180	1	7,2
13	195	1	7,8
14	210	1	8,4
15	225	1	9
16	240	1	9,6

Tableau 4 : Dose recommandée de Sephience poudre orale en sachet en fonction du poids corporel chez les patients pédiatriques âgés de 12 mois à moins de 2 ans

Dose	30 mg/kg/jour		
Âge	12 mois à < 2 ans		
Poids (kg)	Dose totale (mg)	Nombre de sachets (250 mg)	Volume de la dose administrée (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

Tableau 5 : Dose recommandée de Sephience poudre orale en sachet en fonction du poids corporel chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus

Dose	60 mg/kg/jour		
Âge	≥ 2 ans		
Poids (kg)	Dose totale (mg)	Nombre de sachets dissous (250 mg)	Volume de la dose administrée (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

* Au lieu de quatre sachets entiers de 250 mg, 1 sachet entier de 1 000 mg peut être mélangé avec 36 ml d'eau ou de jus de pomme. Ce mélange doit être administré à l'aide d'une seringue, conformément au volume de la dose indiqué dans le Tableau 5.

Dose recommandée de Sephience poudre orale en sachet en fonction du poids corporel chez les patients âgés de 2 ans et plus et pesant 16 kg ou plus

La dose recommandée est de 60 mg/kg/jour.

Pour des doses d'entretien supérieures ou égales à 1 000 mg, la dose quotidienne calculée doit être arrondie au multiple le plus proche de 250 mg ou 1 000 mg, selon le cas. Par exemple, une dose calculée de 1 251 à 1 374 mg doit être arrondie à 1 250 mg, ce qui correspond à 1 sachet de 250 mg et 1 sachet de 1 000 mg. Une dose calculée de 1 375 à 1 499 mg doit être arrondie à 1 500 mg, ce qui correspond à 2 sachets de 250 mg et 1 sachet de 1 000 mg.

Doses oubliées

Une dose oubliée doit être prise dès que possible. Le schéma posologique normal doit être repris le jour suivant.

Arrêt du traitement

Dans l'étude clinique pivot de phase 3, un seuil de 15 % ou plus de réduction des taux sanguins de phénylalanine (Phe) a été utilisé pour déterminer la réponse.

Il n'existe pas de données contrôlées sur l'efficacité et la sécurité chez les patients qui ne présentent pas une réduction de 15 % ou plus de leur taux sanguin de Phe après avoir reçu de la sépiaptérine pendant 14 jours.

La détermination de la réponse pour un patient atteint de PCU et l'arrêt de l'utilisation du médicament est à la discrétion du médecin.

Populations particulières

Personnes âgées

La sécurité et l'efficacité de Sephience chez des patients âgés de 65 ans et plus n'ont pas été établies. La prudence est de rigueur lors de la prescription à des patients âgés de 65 ans et plus.

Insuffisance rénale

La sécurité et l'efficacité de Sephience chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.2)

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité de Sephience chez les patients atteints d'insuffisance hépatique n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.2)

Population pédiatrique

Dans les études cliniques de phase 3 de Sephience, certains patients pédiatriques ont présenté une hypophénylalaninémie, y compris certains patients présentant de multiples taux sanguins faibles de Phe (voir rubrique 4.8).

Mode d'administration

Voie orale.

Sephience doit être administré une fois par jour au cours du repas, en utilisant une dose exprimée en mg/kg.

Sephience poudre orale se présente en sachets individuels de 250 mg ou 1 000 mg et doit être mélangé dans de l'eau, du jus de pomme ou une petite quantité d'aliments mous tels que de la compote de pommes ou des confitures.

Sephience est destiné à une utilisation à long terme.

Pour les patients pesant moins de 16 kg

Sephience doit être mélangé avec de l'eau ou du jus de pomme (9 ml pour chaque sachet de 250 mg, 36 ml pour chaque sachet de 1 000 mg) et une partie de ce mélange correspondant à la dose requise doit être administrée par voie orale via une seringue d'administration orale. La préparation doit être bien mélangée pendant au moins 30 secondes, jusqu'à ce qu'elle soit uniforme et exempte de grumeaux avant d'être prélevée dans la seringue d'administration. Une fois mélangée, la dose doit être administrée immédiatement. Si le mélange liquide n'est pas administré immédiatement, il peut être administré dans les 6 ou 24 heures, lorsqu'il est conservé à température ambiante (en-dessous de 25 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), respectivement. La préparation doit être mélangée de nouveau pendant au moins 30 secondes avant administration. La seringue doit être rincée avec une quantité supplémentaire d'eau ou de jus de fruits (au moins 15 ml) pour éliminer tout résidu et son contenu doit être avalé immédiatement.

Pour les patients pesant au moins 16 kg

Sephience doit être mélangé avec de l'eau ou du jus de pomme (9 ml pour chaque sachet de 250 mg, 20 ml pour chaque sachet de 1 000 mg) ou à des aliments mous (2 cuillères à soupe au total). La préparation doit être bien mélangée pendant au moins 30 secondes avec de l'eau ou du jus de pomme et au moins 60 secondes avec des aliments mous, jusqu'à ce qu'elle soit uniforme et exempte de grumeaux. Une fois mélangée, la dose doit être administrée immédiatement. Si le mélange n'est pas administré immédiatement, il peut être administré dans les 6 ou 24 heures, lorsqu'il est conservé à température ambiante (en-dessous de 25 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), respectivement. La préparation liquide ou molle doit être bien mélangée de nouveau pendant 30 secondes et 60 secondes, respectivement, avant administration. Le contenant doit être rincé avec une quantité supplémentaire d'eau ou de jus de fruits (au moins 15 ml) pour éliminer tout résidu et son contenu doit être avalé immédiatement.

Administration par sonde gastrique

Sephience poudre orale peut être administrée par sonde gastrique 6 Fr ou 8 Fr après avoir été mélangée avec de l'eau. Les instructions du fabricant de la sonde gastrique doivent être suivies avant d'administrer le médicament. Pour les instructions concernant la préparation de Sephience avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Apport alimentaire

Les patients traités par Sephience doivent faire l'objet d'évaluations cliniques régulières afin d'adapter, en lien avec leur professionnel de santé, l'apport alimentaire approprié en Phe (comme la surveillance des taux sanguins de Phe et de tyrosine et l'apport nutritionnel).

Administration concomitante avec des inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (DHFR)

La co-administration de sépiaptérine avec des inhibiteurs de la DHFR (par ex., triméthoprine, méthotrexate, pémétrexed, pralatrexate et trimétrexate) peut nécessiter une surveillance plus fréquente des taux sanguins de Phe (voir rubrique 4.5).

Données de sécurité à long terme

Les données de sécurité à long terme chez les patients atteints de PCU sont limitées (voir rubrique 4.8 pour les effets indésirables évalués à ce jour pour la sépiaptérine).

Excipients à effet notoire

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par sachet, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Teneur en isomalt

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Inhibiteurs de la sépiaptérine réductase (SR)

La sépiaptérine administrée par voie orale est rapidement absorbée et rapidement et largement convertie par la SR et la carbonyl réductase en 7,8-dihydrobioptérine (BH2), qui est ensuite convertie de manière unidirectionnelle en BH4 par la DHFR. L'administration concomitante d'un inhibiteur de la SR devrait avoir un effet minimal sur la biotransformation de la sépiaptérine en raison de l'effet compensatoire de la carbonyl réductase. Des taux sanguins normaux de Phe ont été rapportés chez des patients présentant un déficit en SR. Néanmoins, il convient de faire preuve de prudence et de surveiller plus fréquemment le taux sanguin de Phe lorsque Sephience est co-administré avec des inhibiteurs de la SR, tels que la sulfasalazine ou le sulfaméthoxazole.

Inhibiteurs de la DHFR

La conversion du BH2 en BH4 étant médiée par la DHFR, l'inhibition de la DHFR pourrait potentiellement entraîner une baisse de la concentration en BH4. Cependant, l'impact sur la concentration en sépiaptérine devrait être minime en raison de l'existence de multiples voies d'élimination. Il convient de faire preuve de prudence et de surveiller plus fréquemment le taux sanguin de Phe chez les patients lorsque la sépiaptérine est administrée conjointement avec un inhibiteur de la DHFR, tel que triméthoprim, méthotrexate, pémétrexed, pralatrexate et trimétrexate (voir rubrique 4.4).

Médicaments vasodilatateurs

La prudence est recommandée lors de l'utilisation concomitante de Sephience avec des médicaments qui provoquent une vasodilatation en affectant le métabolisme ou l'action du monoxyde d'azote (NO), y compris les donneurs classiques de NO (par ex. trinitrate de glycéryle [GTN], dinitrate d'isosorbide [ISDN], nitroprussiate de sodium [SNP] et molsidomine), les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE 5) (par exemple, sildénafil, vardénafil ou tadalafil) et le minoxidil. Dans des études effectuées chez l'animal, le BH4 administré par voie orale en association avec un inhibiteur de la PDE 5 n'a pas eu d'effet sur la pression artérielle.

Lévodopa

La prudence est recommandée lors de la prescription de Sephience à des patients recevant un traitement par lévodopa afin de surveiller les troubles neurologiques tels que l'exacerbation des convulsions, l'augmentation de l'excitabilité et de l'irritabilité, les crises d'épilepsie et l'exacerbation des crises d'épilepsie.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe un nombre limité de données sur l'utilisation de la sépiaptérine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée sur la sépiaptérine chez la femme enceinte.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Sephience pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si la sépiaptérine/métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Sephience en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fécondité

Aucune étude clinique sur l'effet sur la fertilité humaine n'a été menée pour la sépiaptérine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sephience n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Comme indiqué dans le tableau ci-dessous, les effets indésirables les plus fréquents étaient une infection des voies respiratoires supérieures (19,8 %) ; des céphalées (15,3 %) ; une diarrhée (14,9 %) ; suivie de douleurs abdominales (12,2 %), d'une décoloration des selles (4,5 %) et d'une hypophénylalaninémie (2,7 %).

Tableau des effets indésirables

La sélection des effets indésirables de la sépiaptérine était basée sur des données issues d'essais cliniques. La fréquence des effets indésirables, présentée dans le tableau ci-dessous, a été calculée sur la base des données regroupées des deux études cliniques pivots menées chez des patients atteints de PCU (étude PTC923-MD-003-PKU et étude PTC923-MD-004-PKU). Ces données incluaient 222 patients exposés à la sépiaptérine jusqu'à 60 mg/kg/jour : 15 (6,8 %) étaient âgés de < 2 ans, 25 (11,3 %) étaient âgés de 2 à < 6 ans, 46 (20,7 %) étaient âgés de 6 à < 12 ans, 55 (24,8 %) étaient âgés de 12 à < 18 ans, et 81 (36,5 %) étaient âgés de ≥ 18 ans, et la durée médiane du traitement (en semaines) était de 34,286.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous (Tableau 6) par classe de systèmes d'organes (SOC) de MedDRA. Au sein de chaque SOC, les effets indésirables sont présentés par fréquence décroissante. Les fréquences de survenue sont définies comme suit : « très fréquent » (≥ 1/10) ; « fréquent » (≥ 1/100, < 1/10) ; « peu fréquent » (≥ 1/1 000, < 1/100) ; « rare » (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; « très rare » (< 1/10 000) et « fréquence indéterminée » (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 6 : Effets indésirables

MedDRA Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Infection des voies aériennes supérieures
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalée
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée Douleurs abdominales*
	Fréquent	Altération de la couleur des fèces
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hypophénylalaninémie

* Regroupement de trois termes MedDRA : douleurs abdominales, douleur abdominale haute, inconfort abdominal.

Population pédiatrique

Dans l'ensemble, dans les études cliniques sur la PCU, la sépiaptérine a été bien tolérée chez les patients pédiatriques. La fréquence, le type et la sévérité des événements indésirables dans tous les groupes d'âge des patients pédiatriques étaient cohérents avec ceux observés chez les adultes. Les données de sécurité à long terme sont limitées.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun antidote spécifique n'est disponible en cas de surdosage avec Sephience. Le traitement du surdosage par Sephience doit consister en des mesures de soins médicaux de soutien générales, notamment la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres produits des voies alimentaires et du métabolisme, Divers produits des voies alimentaires et du métabolisme, Code ATC : A16AX28

Mécanisme d'action

La sépiaptérine est un précurseur naturel du cofacteur enzymatique BH₄, un cofacteur critique de la phénylalanine hydroxylase (PAH). La sépiaptérine agit comme un double chaperon pharmacologique (sépiaptérine et BH₄ chacun avec sa propre affinité de liaison au variant PAH), y compris les variants de la PAH fréquemment observés dans la PCU et connus pour être insensibles au BH₄, afin d'améliorer l'activité de l'enzyme PAH défectueuse, atteignant une concentration intracellulaire élevée de BH₄. En améliorant la stabilité conformationnelle de l'enzyme PAH mal repliée et en augmentant les concentrations intracellulaires de BH₄, la sépiaptérine est capable de réduire efficacement les taux sanguins de Phe.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de la sépiaptérine a été évaluée lors de trois études cliniques chez des patients atteints de PCU.

L'étude 1 (PTC923-MD-003-PKU) est une étude clinique internationale en deux parties, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, menée auprès de 157 patients de tous âges atteints de PCU.

La partie 1 de l'étude a évalué la réponse à la sépiaptérine, avec 14 jours de traitement en ouvert par sépiaptérine, suivis d'un sevrage thérapeutique de la sépiaptérine d'au moins 14 jours. Au total, 73,1 % (114/156) des participants à l'étude ont démontré une réduction ≥ 15 % des taux sanguins de Phe en réponse à la sépiaptérine. La dose de sépiaptérine chez les patients âgés de ≥ 2 ans était de 60 mg/kg/jour.

Les sujets ont reçu pour consigne de poursuivre leur régime alimentaire habituel sans modification. Les patients âgés de ≥ 2 ans ayant présenté une réduction ≥ 15 % des taux sanguins de Phe ont été classés comme répondeurs et ont continué dans la partie 2 (n = 110). Après la période sans traitement de la partie 1, les patients ont été randomisés de manière égale pour recevoir de la sépiaptérine 20 mg/kg/jour pendant les semaines 1 et 2, 40 mg/kg/jour pendant les semaines 3 et 4, 60 mg/kg/jour pendant les semaines 5 et 6 (n = 56) ou un placebo (n = 54) pendant 6 semaines. L'efficacité primaire a été évaluée par la variation moyenne des taux sanguins de Phe entre la valeur de référence et les semaines 5 et 6 dans le groupe traité par sépiaptérine, par rapport à la variation moyenne dans le groupe placebo chez les patients ayant démontré une réduction ≥ 30 % des taux sanguins de Phe pendant la partie 1. Dans la partie 2, les données démographiques étaient bien équilibrées entre les 2 bras de traitement (Tableau 7). L'âge médian au moment du consentement éclairé était de 14 ans (tranche d'âge : 2-54), et les participants, en termes d'origine ethnique, étaient principalement caucasiens (91,8 %). Plus de la moitié (65,5 %) des 110 participants présentaient une phénylcétonurie diagnostiquée à la naissance, et la majorité (82,7 %) présentait une PCU non classique définie sur le plan biochimique.

Tableau 7 : Données démographiques et caractéristiques à l'entrée dans l'étude

	Patients de la partie 1 uniquement (N = 47)	Participants randomisés et traités dans la Partie 2			Nombre total de participants traités (N = 157)
		Sépiaptérine (N = 56)	Placebo (N = 54)	Total (N = 110)	
Âge (années)					
N	47	56	54	110	157
Moyenne (E-T)	18,4 (15,07)	16,5 (11,12)	18,4 (10,65)	17,4 (10,88)	17,7 (12,24)
Médiane (min., max.)	15,0 (1, 61)	13,0 (2, 47)	15,0 (4, 54)	14,0 (2, 54)	14,0 (1, 61)
Catégorie d'âge, n (%)					
≥ 1 - < 2 ans	3 (6,4)	0	0	0	3 (1,9)
≥ 2 - < 6 ans	5 (10,6)	7 (12,5)	3 (5,6)	10 (9,1)	15 (9,6)
≥ 6 - < 12 ans	11 (23,4)	17 (30,4)	12 (22,2)	29 (26,4)	40 (25,5)
≥ 12 - < 18 ans	10 (21,3)	14 (25,0)	19 (35,2)	33 (30,0)	43 (27,4)
≥ 18 ans	18 (38,3)	18 (32,1)	20 (37,0)	38 (34,5)	56 (35,7)

E-T : écart-type.

La différence entre les 2 groupes de traitement était statistiquement significative ($p < 0,0001$) (Tableau 8).

Tableau 8 : Variation moyenne des taux sanguins de Phe entre l'entrée dans l'étude et la Semaine 5 et la Semaine 6 dans la Partie 2 (ensemble d'analyse principal avec réduction de la Phe ≥ 30 % par rapport à la référence pendant la Partie 1)

ne ≥ 50 % par rapport à la référence pendant la 1 ^{re} semaine				
	Sépiaptérine (N = 49)	Placebo (N = 49)	Différence entre la sépiaptérine et le placebo	Valeur de p
Valeur de référence*				
Moyenne (E-T)	646,11 (253,007)	654,04 (261,542)		
Semaines 5 et 6**				
Moyenne (E-T)	236,04 (174,942)	637,85 (259,886)		
Variation moyenne par rapport à la valeur de référence (µmol/L)	-410,07 (204,442)	-16,19 (198,642)		
Pourcentage moyen par rapport à la valeur de référence (%)	-62,8 %	1,4 %		
Estimation de la moyenne des MC pour la variation moyenne par rapport à la référence				
Moyenne des MC (ET)	-415,75 (24,066)	-19,88 (24,223)	-395,87 (33,848)	< 0,00 01
IC à 95 %	(-463,52, - 367,97)	(-67,97, 28,21)	(-463,07, -328,66)	

IC, intervalle de confiance ; MC, moindres carrés ; MMRM, modèle mixte pour mesures répétées ; Phe, phénylalanine ; E-T, écart type ; ET, erreur type

* La valeur de référence est la moyenne des taux sanguins de Phe du Jour -1 et du Jour 1 dans la Partie 2.

** Les concentrations sanguines de Phe étaient basées sur les valeurs moyennes au cours des Semaines 5 et 6.

Les moyennes des MC, les erreurs types, les intervalles de confiance et les valeurs p provenaient d'un MMRM avec la variation de la concentration sanguine de Phe entre les évaluations de référence et post-référence comme variable de réponse, et les effets fixes pour le traitement, la concentration sanguine de référence de Phe, la strate de référence de la Phe, la visite et l'interaction traitement par visite.

Des réponses similaires ont été observées dans la population de patients atteints de PCU classique (PCUc), avec une réduction de 69 % de la concentration sanguine de Phe à la Semaine 6 chez les sujets recevant de la sépiaptérine (n = 6) contre une augmentation de 3 % après le placebo (n = 9).

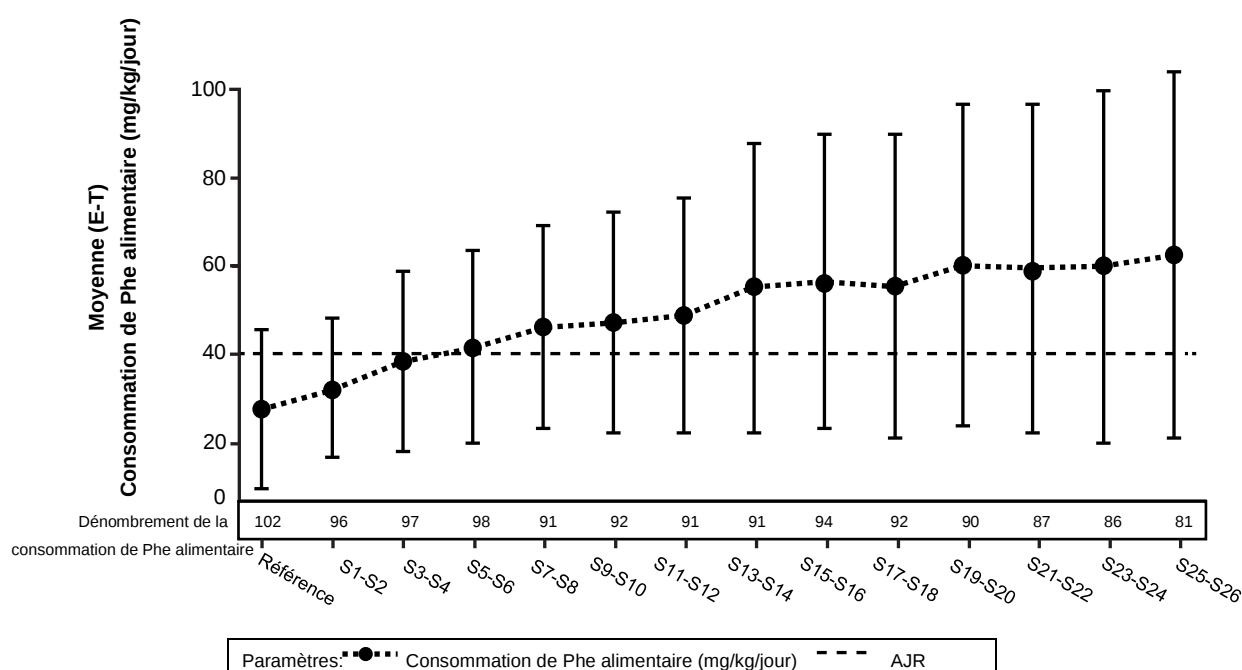
L'étude 2 (PKU-002) est une étude clinique de phase 2 de preuve de concept, randomisée, croisée sur deux périodes, en ouvert, contrôlée par traitement actif, évaluant la sépiaptérine chez des patients atteints de PCU.

L'étude comprenait 6 groupes séquentiels de 4 patients par groupe, pour un total de 24 patients.

Chaque groupe séquentiel a été randomisé pour recevoir des traitements de 7 jours par sépiaptérine 60 mg/kg/jour, sépiaptérine 20 mg/kg/jour et dichlorhydrate de saproptérine 20 mg/kg/jour, dans un ordre aléatoire, suivis d'un sevrage de 7 jours après chaque traitement. L'efficacité préliminaire a été évaluée par la réduction des concentrations sanguines de Phe. Les résultats de l'analyse hebdomadaire moyenne de l'efficacité primaire ont démontré que le traitement par sépiaptérine entraînait une diminution des concentrations sanguines de Phe, par rapport à la valeur de référence, statistiquement significative pour tous les traitements (N = 24). Une plus grande proportion de patients recevant le traitement par sépiaptérine, quelle que soit la dose, a présenté des réductions de Phe plasmatiques d'au moins 10 %, 20 % et 30 % par rapport aux patients recevant de la saproptérine 20 mg/kg/jour. Un plus grand nombre de patients recevant de la sépiaptérine 60 mg/kg/jour ont atteint des concentrations plasmatiques normalisées de Phe ($< 120 \mu\text{mol/L}$) et de Phe dans le sang dans la plage cible ($\leq 360 \mu\text{mol/L}$) par rapport à la saproptérine 20 mg/kg/jour. Chez les sujets atteints de PCUc, le traitement par sépiaptérine (60 mg/kg/jour) a entraîné une diminution significative de la concentration sanguine de Phe par rapport à la valeur de référence.

L'étude 3 (PTC923-MD-004-PKU) est une étude clinique de phase 3, multicentrique, en ouvert, en cours, visant à évaluer la sécurité et la tolérance à la Phe alimentaire pendant un traitement à long terme par sépiaptérine chez des patients atteints de PCU. Cent soixante-neuf (169) patients ont reçu un traitement par sépiaptérine 7,5 mg/kg/jour chez des participants âgés de 0 à < 6 mois, 15 mg/kg/jour chez des participants âgés de 6 à < 12 mois, 30 mg/kg/jour chez des participants âgés de 12 mois à < 2 ans, ou 60 mg/kg/jour chez des participants âgés de ≥ 2 ans. Les données intermédiaires indiquent que l'administration quotidienne de sépiaptérine est associée à une augmentation d'environ 2,3 fois la consommation quotidienne moyenne de Phe (27,6 mg/kg/jour au début de l'étude contre 62,5 mg/kg/jour à la semaine 26) tout en maintenant les taux de Phe < 360 µmol/L. La majorité des sujets ont atteint une réduction d'au moins 15 % (76,7 % des participants) ou 30 % (67,4 % des participants) de la Phe sanguine (Figure 1).

Figure 1 : Consommation moyenne (E-T) de Phe alimentaire au fil du temps pendant l'évaluation de la tolérance à la Phe alimentaire (ensemble d'analyse de la tolérance à la Phe alimentaire)



Phe, phénylalanine ; PKU, phénylcétonurie ; AJR, apport journalier recommandé ; E-T, écart-type ; S, semaine.

Remarque : La valeur de référence est définie comme la moyenne de la consommation quotidienne de Phe (mg/kg/jour) le Mois 1. L'AJR est de 0,8 g de protéine/kg, ce qui équivaut à environ 40 mg/kg/jour de Phe. Le taux sanguin de Phe de référence est la moyenne de la période de pré-évaluation des semaines 1 et 2. Un gramme de protéines équivaut à environ 50 mg de Phe.

Ces données indiquent que le traitement par sépiaptérine peut permettre la libéralisation du régime alimentaire très restrictif auquel les patients atteints de PCU doivent adhérer.

Les sujets ayant des antécédents d'allergies ou d'effets indésirables à la BH₄ synthétique ont été exclus des études cliniques.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Sephience dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique atteinte d'HPA (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, la sépiaptérine est rapidement absorbée, et les concentrations plasmatiques maximales apparaissent en 1 à 3 heures environ et diminuent rapidement en dessous de la limite de quantification (0,75 ng/ml) (généralement en 12 heures). La concentration plasmatique maximale de sépiaptérine ($C_{\max}$) était d'environ 2,80 ng/ml après l'administration d'une dose de 60 mg/kg/jour pendant 7 jours avec un régime riche en graisses et en calories. Aucune accumulation de sépiaptérine n'a été observée après des administrations répétées.

La sépiaptérine plasmatique est largement métabolisée pour former le métabolite pharmacologiquement actif BH₄. La demi-vie terminale apparente pour le BH₄ est d'environ 5 heures. La $C_{\max}$ du BH₄ et l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps, de zéro à 24 heures après l'administration de la dose ($ASC_{0-24\text{ h}}$), ont toutes les deux augmenté avec la dose, tandis que l'augmentation était moins que proportionnelle à la dose lorsque la dose de sépiaptérine était supérieure à 20 mg/kg. Il n'y a pas d'accumulation du BH₄ après des doses répétées de sépiaptérine allant jusqu'à 60 mg/kg pendant 7 jours.

Effet de la nourriture

Lorsque la sépiaptérine était administrée avec un repas pauvre en matières grasses et en calories dans la plage de dose de 20 à 60 mg/kg, les expositions au BH₄ étaient 1,69 à 1,72 fois plus élevées pour la $C_{\max}$ et 1,62 à 1,73 fois plus élevées pour l' $ASC_{0-24\text{ h}}$ par rapport à l'administration à jeun. Lorsque la sépiaptérine était administrée avec un repas riche en graisses et en calories, les expositions au BH₄ étaient 2,21 à 2,26 fois plus élevées pour la $C_{\max}$ et 2,51 à 2,84 fois plus élevées pour l' $ASC_{0-24\text{ h}}$ par rapport à l'administration à jeun.

La sépiaptérine peut être prise avec n'importe quel repas à tout moment de la journée, à la même heure chaque jour.

Distribution

La liaison de la sépiaptérine ou du BH₄ aux protéines plasmatiques est faible, et la majorité de la sépiaptérine et du BH₄ dans le plasma peut exercer des effets pharmacologiques. Des études *in vitro* montrent que la sépiaptérine est liée (en moyenne 15,4 %) aux protéines plasmatiques en présence de dithiothréitol 0,1 % dans la plage de concentration de 0,1 à 10 µM. Le BH₄ était à 41,3 % (à 2 µM), 33,0 % (à 5 µM) et 24,1 % (à 15 µM) liés aux protéines dans le plasma humain en présence de 0,5 % de β-mercaptoéthanol.

Chez les sujets sains, une concentration élevée de BH₄ a été observée dans le liquide céphalorachidien après une administration répétée de sépiaptérine par voie orale.

Biotransformation

La sépiaptérine est métabolisée par la SR/carbonyl réductase et le DHFR selon un processus unidirectionnel en 2 étapes pour former le BH₄. Le métabolisme du BH₄ est supposé suivre la même voie que la BH₄ endogène, oxydée tout en agissant comme coenzymes pour les hydroxylases d'acides aminés aromatiques, telles que la PAH, la tyrosine hydroxylase, la tryptophane hydroxylase et l'alkylglycérol monooxygénase, et la synthase d'oxyde nitrique, et certains métabolites, tels que la 4α-hydroxy-tétrahydrobioptérine et la quinonoïde dihydrobioptérine, peuvent être recyclés pour régénérer la BH₄ médiée par la ptérine-4α-carbinolamine déhydratase et la dihydroptéridine réductase.

Un métabolisme étendu de la sépiaptérine a été observé chez l'homme après une dose orale unique de ¹⁴C-sépiaptérine. La principale voie métabolique impliquait l'oxydation/la déshydrogénation, la réduction/oxydation, la désamination oxydative, la déshydratation, le clivage de la chaîne latérale et la méthylation, etc., seule ou en association.

Élimination

Après administration orale chez des participants humains en bonne santé, la sépiaptérine a été largement métabolisée avec les métabolites excrétés principalement dans les selles. La sépiaptérine plasmatique a rapidement baissé atteignant une $C_{\max}$ inférieure à la limite de quantification, généralement 12 heures après la dose. Le taux plasmatique de BH_4 a diminué de façon monoexponentielle après la $C_{\max}$. La demi-vie terminale était d'environ 5 heures.

Après une dose orale unique de ^{14}C -sépiaptérine administrée à des sujets adultes sains, une moyenne de 6,71 % de la radioactivité dosée a été retrouvée dans l'urine et 26,18 % dans les selles avec une récupération totale combinée de 32,9 % en 240 heures. La majorité de cette radioactivité a été récupérée dans les 48 heures après la dose (28,2 %). La clairance rénale totale de la radioactivité dérivée de la ^{14}C -sépiaptérine était de 1,54 l/h (25,6 ml/min). La formation de métabolites volatils à partir de la sépiaptérine dans le tractus gastro-intestinal a été confirmée dans une étude *in vitro* utilisant le microbiote intestinal humain.

Populations particulières

Âge

Des patients atteints de PCU de tous âges ont été inclus dans les études cliniques de Phase 3. À l'exception de l'effet allométrique sur la clairance et le volume de distribution, aucun autre effet sur l'âge n'a été identifié dans l'étude pharmacocinétique (PK) de population.

Origine ethnique

Des expositions plus élevées au BH_4 ont été observées chez les sujets asiatiques. Dans l'étude ethnobridging japonaise, une $ASC_{0\text{-dernière}}$ supérieure de 10 % à 24 % et une $C_{\max}$ supérieure de 14 % à 29 % de BH_4 ont été observées chez les sujets Japonais par rapport aux sujets non-Japonais à une plage de dose de sépiaptérine de 20 à 60 mg/kg.

Insuffisance rénale

La PK et la sécurité de la sépiaptérine n'ont pas été étudiées chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

La PK et la sécurité de la sépiaptérine n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Interactions médicamenteuses

Études in vitro

Des études *in vitro* indiquent que la sépiaptérine et le BH_4 sont peu susceptibles d'être à l'origine du métabolisme médié par CYP450.

In vitro, la sépiaptérine n'a ni inhibé les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4, ni induit les CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4.

Études in vivo

Chez les sujets en bonne santé, l'administration concomitante de sépiaptérine (20 mg/kg) avec une dose unique de l'inhibiteur de la protéine de résistance au cancer du sein (PRCS), la curcumine (2 g), a légèrement augmenté les expositions de BH_4 . Les ratios géométriques moyens (RMG) estimés globaux (IC à 90 %) pour la $C_{\max}$ et l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps de la BH_4 de l'heure zéro à l'heure de la dernière mesure quantifiable ($ASC_{0\text{-dernière}}$), en cas d'administration concomitante de sépiaptérine et de curcumine, par rapport à la sépiaptérine seule, étaient de 1,21 (1,15-1,338) et 1,20 (1,13-1,28), respectivement. Cette légère augmentation n'est pas jugée comme étant cliniquement pertinente.

L'administration concomitante d'une dose unique de sépiaptérine à la dose thérapeutique maximale de 60 mg/kg avec la rosuvastatine, substrat du BCRP (10 mg) n'a eu aucun effet sur la PK de la

rosuvastatine. Les ratios géométriques moyens (RMG) estimés globaux (IC à 90 %) pour la $C_{\max}$ et l'ASC_{0-dernière} de la rosuvastatine, en cas d'administration concomitante de rosuvastatine et de sépiaptérine, par rapport à la rosuvastatine seule, étaient de 1,13 (1,00-1,28) et 1,02 (0,93-1,13), respectivement.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité, cancérogénicité et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Chez le rat, après administration orale répétée, une dégénérescence/régénérescence des tubules rénaux liées à la sépiaptérine, une inflammation interstitielle et une fibrose ont été observées suite à un dépôt de cristaux dans les tubes collecteurs papillaires. Ces effets étaient partiellement réversibles après une période de récupération de 4 semaines, et aucune toxicité rénale n'est survenue à des niveaux d'exposition à BH₄ 2 fois supérieurs aux niveaux d'exposition clinique à BH₄ à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline (E460)
Isomalt (E953)
Mannitol (E421)
Croscarmellose sodique (E468)
Gomme xanthane (E415)
Silice colloïdale anhydre ou dioxyde de silicium colloïdal (E551)
Sucralose (E955)
Stéarate de magnésium (E470)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après reconstitution

Chaque dose doit être administrée immédiatement après la reconstitution. La solution reconstituée doit être jetée si elle n'a pas été utilisée dans les 24 heures si elle a été conservée au réfrigérateur (2 °C à 8 °C), ou dans les 6 heures si elle a été conservée à une température inférieure à 25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

Sachet à feuille d’aluminium laminée scellé à chaud :
polyéthylène téréphtalate, polyéthylène extrudé blanc (colle polyester/aluminium), feuille d’aluminium (barrière humide) et résine ionomérique thermoscellée (adhésif).

Chaque carton contient 30 sachets unidoses.

6.6 Précautions particulières d’élimination et manipulation

Pas d’exigences particulières pour l’élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour l’administration par sonde gastrique entérale

- 1) Vérifiez que la sonde gastrique entérale (taille 6 Fr ou 8 Fr) n’est pas obstruée avant l’administration.
- 2) Rincez la sonde gastrique entérale avec 10 ml d’eau.
- 3) Administrez la dose requise de Sephience poudre orale dans les 30 minutes suivant le mélange (voir rubrique 4.2).
- 4) Rincez la sonde gastrique entérale avec au moins 5 ml d’eau (sonde 6 Fr) ou 15 ml (sonde 8 Fr) et administrez le rinçage.

Ce médicament est compatible avec les sondes gastriques entérales en silicone et en polyuréthane.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l’Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EN CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Sephience 250 mg, poudre orale en sachet
sépiaptérine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet contient 250 mg de sépiaptérine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'isomalt (E953). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre orale
30 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Administrer chaque dose immédiatement après la reconstitution. Jetez le mélange s'il n'a pas été utilisé dans les 24 heures s'il a été conservé au réfrigérateur (2 °C à 8 °C), ou dans les 6 heures s'il a été conservé à une température inférieure à 25 °C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1939/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sephience 250 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SACHET EN ALUMINIUM

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Sephience 250 mg, poudre orale en sachet
sépiaptérine
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

250 mg

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage en carton

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sephience 1 000 mg, poudre orale en sachet
sépiaptérine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet contient 1 000 mg de sépiaptérine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'isomalt (E953). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre orale
30 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Administrer chaque dose immédiatement après la reconstitution. Jetez le mélange s'il n'a pas été utilisé dans les 24 heures s'il a été conservé au réfrigérateur (2 °C à 8 °C), ou dans les 6 heures s'il a été conservé à une température inférieure à 25 °C.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1939/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sephience 1 000 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Sachet en aluminium

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Sephience 1 000 mg, poudre orale en sachet
sépiaptérine
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 000 mg

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Informations du patient

Sephience 250 mg, poudre orale en sachet **Sephience 1 000 mg, poudre orale en sachet** sépiaptérine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Sephience et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Sephience
3. Comment prendre Sephience
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Sephience
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Sephience et dans quels cas est-il utilisé

Sephience contient la substance active sépiaptérine, qui est une version artificielle d'une substance naturelle nécessaire à la production du cofacteur BH4. Ce dernier est nécessaire à certaines enzymes (protéines) de l'organisme pour décomposer l'acide aminé phénylalanine (Phe) en tyrosine.

Sephience est utilisé pour traiter l'hyperphénylalaninémie (taux sanguin élevé de Phe) chez les patients de tous âges atteints de phénylcétonurie (PCU). L'organisme dégrade les protéines présentes dans les aliments en acides aminés. La PCU est une maladie héréditaire dans laquelle les personnes ne peuvent pas dégrader l'acide aminé Phe, provoquant une accumulation dans le sang et le cerveau qui peut être nocive.

La sépiaptérine aide l'organisme à décomposer la Phe, ce qui lui permet de réduire l'excès nocif de phénylalanine dans le sang.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Sephience

Ne prenez jamais Sephience

- si vous êtes allergique à la sépiaptérine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Sephience.

Lorsque vous êtes traité(e) par Sephience, votre médecin ou votre infirmier/ère analysera régulièrement votre sang pour vérifier votre taux de Phe.

Les données de sécurité à long terme chez les patients atteints de PCU sont limitées (voir rubrique 4 pour les effets secondaires évalués à ce jour pour Sephience).

Autres médicaments et Sephience

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. **En particulier**, vous devez informer votre médecin si vous prenez des médicaments appelés « inhibiteurs de la dihydrofolate réductase », qui incluent des antibiotiques, des immunosuppresseurs et des médicaments utilisés pour traiter le cancer (par ex., triméthoprine, méthotrexate, pémétrexed, pralatrexate et trimétrexate), des médicaments qui provoquent une dilatation des vaisseaux sanguins (tels que le trinitrate de glycéryle, le dinitrate d'isosorbide, le nitroprussiate de sodium, la molsidomine, le minoxidil), ou la lévodopa (utilisée pour traiter la maladie de Parkinson). L'utilisation de ces médicaments peut nécessiter des contrôles sanguins plus fréquents.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la sépiatérine si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Sephience ne devrait pas affecter la fertilité.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sephience ne devrait pas affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Sephience contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par sachet, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Sephience contient de l'isomalt (E953)

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Sephience

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Sephience est disponible sous forme de poudre qui est dissoute dans un liquide, tel que de l'eau ou du jus de pomme, ou dans un autre aliment mou, et le mélange est ensuite pris par la bouche. Le médicament peut également être administré par une sonde d'alimentation entérale.

Quelle quantité de Sephience prendre

La dose, qui dépend de votre âge et de votre poids en kilogrammes (kg), sera calculée par le médecin qui vous l'a prescrite (ou qui l'a prescrite à votre enfant). Sur la base de cette dose calculée, votre médecin vous indiquera le nombre de sachets à prendre quotidiennement.

La dose recommandée est de :

Enfants de moins de 2 ans

- Moins de 6 mois : 7,5 mg/kg de poids corporel une fois par jour
- Entre 6 et 12 mois : 15 mg/kg de poids corporel une fois par jour
- Entre 12 et 24 mois : 30 mg/kg de poids corporel une fois par jour

Adultes et enfants de plus de 2 ans

La dose recommandée est de 60 mg/kg de poids corporel une fois par jour.

Comment prendre Sephience

Sephience peut être mélangé à de l'eau, du jus de pomme ou des aliments mous, tels que de la compote de pommes ou des confitures. La dose est basée sur l'âge et le poids corporel. Votre médecin vous indiquera :

- Quelle dose utiliser (sachet de 250 mg ou 1 000 mg)
- La quantité d'eau, de jus de pomme ou d'aliments mous à ajouter à Sephience
- La quantité que vous devrez prendre pour la dose prescrite
- Si nécessaire, Sephience peut être administré par sonde d'alimentation entérale. Pour plus de détails, veuillez-vous adresser à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Il existe 4 groupes de dose en fonction de l'âge et du poids.

1. Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois et pesant 16 kg ou moins (voir Tableau 1)

- Prenez ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a indiqué, en fonction de la dose qui vous a été prescrite.
- **Un** sachet sera utilisé pour les patients de ce groupe posologique.
- Avant d'ouvrir un sachet de Sephience poudre orale, secouez-le ou tapotez-le sur une surface dure pour vous assurer que la poudre se trouve au fond.
- Ouvrez le sachet de Sephience poudre orale en déchirant soigneusement ou en coupant le haut du sachet.
- Mélangez **un** sachet de 250 mg dans **9 ml** d'eau ou de jus de pomme.
- Mélangez bien pendant 30 secondes ou plus jusqu'à ce que le mélange ne présente plus de grumeaux.
- Une fois mélangé, le mélange doit être administré immédiatement ; dans le cas contraire, il peut être conservé jusqu'à 24 heures au réfrigérateur (2 °C à 8 °C) ou pendant 6 heures s'il est conservé à une température inférieure à 25 °C.
- S'il n'est pas administré immédiatement, le mélange doit être à nouveau mélangé, juste avant l'administration, pendant au moins 30 secondes ou plus jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de grumeaux.
- Administrez la dose requise (voir Tableau 1) dans la bouche à l'aide d'une seringue ou dans la sonde d'alimentation entérale.
- Rincez la seringue avec de l'eau ou du jus de pomme (au moins 15 ml) et avaler pour s'assurer que la dose complète a été prise.

Tableau 1 : Comment calculer la dose pour les enfants de moins de 12 mois en fonction du poids corporel

Poids (kg)	Dose : 7,5 mg/kg/jour		Dose : 15 mg/kg/jour	
	Âge : 0 à moins de 6 mois		Âge : 6 mois à moins de 12 mois	
	Nombre de sachets de 250 mg à utiliser	Volume à administrer (ml)	Nombre de sachets de 250 mg à utiliser	Volume à administrer (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. Pour les enfants âgés de 12 mois à moins de 2 ans et pesant 16 kg ou moins (voir Tableau 2)

- Prenez ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a indiqué, en fonction de la dose qui vous a été prescrite.
- Avant d'ouvrir le ou les sachets de Sephience poudre orale, secouez-les ou tapotez-les sur une surface dure pour vous assurer que la poudre se trouve au fond.
- Ouvrez le ou les sachets de Sephience poudre orale en déchirant soigneusement ou en coupant le haut du ou des sachets.
- Mélangez chaque sachet de 250 mg (voir Tableau 2) avec **9 ml** d'eau ou de jus de pomme. Lorsque plus d'un sachet est recommandé, les sachets peuvent être mélangés ensemble avec la quantité correspondante d'eau ou de jus de pomme (par exemple, deux sachets de 250 mg mélangés avec 18 ml d'eau ou de jus de pomme).
- Mélangez bien pendant au moins 30 secondes ou plus jusqu'à ce que le mélange ne présente plus de grumeaux.
- Une fois mélangée, la dose doit être administrée immédiatement ; dans le cas contraire, le mélange peut être conservé jusqu'à 24 heures au réfrigérateur (2 °C à 8 °C) ou pendant 6 heures lorsqu'elle est conservée à une température inférieure à 25 °C.
- S'il n'est pas pris immédiatement, le mélange doit être à nouveau mélangé, juste avant l'administration, pendant au moins 30 secondes ou plus jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de grumeaux.
- Administrez la dose requise (voir Tableau 2) dans la bouche à l'aide d'une seringue ou dans la sonde d'alimentation entérale.
- Rincez la seringue avec de l'eau ou du jus de pomme (au moins 15 ml) et avaler pour s'assurer que la dose complète a été prise.

Tableau 2 : Comment calculer la dose pour les enfants âgés de 12 mois à moins de 2 ans en fonction du poids corporel

Poids (kg)	Dose : 30 mg/kg/jour	
	Âge : 12 mois à moins de 2 ans	
	Nombre de sachets de 250 mg	Volume à administrer (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. Pour les enfants âgés de plus de 2 ans et pesant 16 kg ou moins (voir Tableau 3)

- Prenez ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a indiqué, en fonction de la dose qui vous a été prescrite.
- Avant d'ouvrir le ou les sachets de Sephience poudre orale, secouez-les ou tapotez-les sur une surface dure pour vous assurer que la poudre se trouve au fond.
- Ouvrez le ou les sachets de poudre orale de Sephience en déchirant soigneusement ou en coupant le haut du ou des sachets.

- Mélangez chaque sachet de 250 mg (voir Tableau 3) avec **9 ml** d'eau ou de jus de pomme. Les sachets peuvent être mélangés ensemble avec la quantité correspondante d'eau ou de jus de pomme (par exemple, deux sachets de 250 mg mélangés avec 18 ml d'eau ou de jus de pomme).
- Mélangez bien pendant au moins 30 secondes ou plus jusqu'à ce que le mélange ne présente plus de grumeaux.
- Une fois mélangée, la dose doit être administrée immédiatement ; si ce n'est pas le cas, le mélange peut être conservé jusqu'à 24 heures au réfrigérateur (2 °C à 8 °C) ou dans les 6 heures lorsqu'elle est conservée à une température inférieure à 25 °C.
- S'il n'est pas pris immédiatement, le mélange doit être à nouveau mélangé, juste avant l'administration, pendant au moins 30 secondes ou plus jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de grumeaux.
- Administrez la dose requise (voir Tableau 3) dans la bouche à l'aide d'une seringue ou d'un verre, ou dans la sonde d'alimentation entérale.
- Rincez la seringue avec de l'eau ou du jus de pomme (au moins 15 ml) et avaler pour s'assurer que la dose complète a été prise.

Tableau 3 : Comment calculer la dose pour les patients de plus de 2 ans pesant 16 kg ou moins

Poids (kg)	Dose : 60 mg/kg/jour	
	Âge : 2 ans et plus	
	Nombre de sachets de 250 mg	Volume à administrer (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

* Au lieu de quatre sachets entiers de 250 mg, 1 sachet entier de 1 000 mg peut être mélangé avec 36 ml d'eau ou de jus de pomme. Ce mélange doit être administré à l'aide d'une seringue, conformément au volume de dose indiqué dans le Tableau 3.

4. Pour les patients âgés de 2 ans ou plus et pesant 16 kg ou plus (voir Tableau 4)

- Prenez ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a indiqué, en fonction de la dose qui vous a été prescrite.
- Avant d'ouvrir le ou les sachets de Sephience poudre orale, secouez-les ou tapotez-les sur une surface dure pour vous assurer que la poudre se trouve au fond.
- Ouvrez le ou les sachets de poudre orale de Sephience en déchirant soigneusement ou en coupant le haut du ou des sachets.
- Mélangez chaque sachet (voir Tableau 4) avec de l'eau ou du jus de pomme (9 ml pour chaque sachet de 250 mg ; 20 ml pour chaque sachet de 1 000 mg) ou 2 cuillères à soupe de compote de pommes ou de confiture. Lorsque plus d'un sachet est recommandé, les sachets peuvent être mélangés ensemble avec la quantité correspondante d'eau ou de jus de pomme (par exemple, un sachet de 250 mg mélangé à 9 ml d'eau ou de jus de pomme et un sachet de 1 000 mg mélangé à 20 ml d'eau ou de jus de pomme).
- Si vous utilisez de l'eau ou du jus de pomme, mélangez bien pendant au moins 30 secondes jusqu'à ce que le mélange ne présente plus de grumeaux.
- Si vous utilisez de la compote de pommes ou de la confiture, mélangez bien pendant au moins 60 secondes jusqu'à ce que le mélange ne présente plus de grumeaux.
- Une fois mélangée, la dose doit être administrée immédiatement ; si ce n'est pas le cas, le mélange peut être conservé jusqu'à 24 heures au réfrigérateur (2 °C à 8 °C) ou dans les 6 heures lorsqu'elle est conservée à une température inférieure à 25 °C.

- S'il n'est pas pris immédiatement, le mélange doit être à nouveau mélangé, juste avant l'administration, pendant au moins 30 secondes ou 60 secondes comme indiqué ci-dessus.
- Buvez ou avalez la dose requise (voir Tableau 4) à l'aide d'un verre ou d'un gobelet en plastique, ou administrez la dose requise dans la sonde d'alimentation entérale.
- Rincez le récipient avec une quantité supplémentaire d'eau ou de jus de pomme (au moins 15 ml) et avalez pour vous assurer qu'une dose complète est prise.

Tableau 4 : Comment calculer le volume nécessaire pour la dose pour les patients âgés de 2 ans et plus et pesant 16 kg ou plus

Nombre de sachets de 250 mg	Nombre de sachets de 1 000 mg	Volume d'eau ou de jus de pomme (ml)
0	1	20
1	1	29
2	1	38
3	1	47
0	2	40
1	2	49
2	2	58
3	2	67
0	3	60
1	3	69
2	3	78
3	3	87
0	4	80
1	4	89
2	4	98
3	4	107
0	5	100
1	5	109
2	5	118
3	5	127
0	6	120

Si vous oubliez de prendre Sephience

Si vous oubliez de prendre la dose au bon moment, prenez-la dès que vous vous en souvenez le même jour, ou le jour suivant comme d'habitude.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Sephience

N'arrêtez pas de prendre Sephience sans en avoir discuté au préalable avec votre médecin, car le taux de phénylalanine dans votre sang pourrait augmenter.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- Infection des voies respiratoires supérieures (nez et gorge)
- Maux de tête
- Diarrhée

- Douleurs abdominales (au ventre)

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Coloration inhabituelle des selles
- Faibles taux de phénylalanine (un acide aminé essentiel) dans le sang

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Sephience

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le sachet et l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Après avoir mélangé le médicament, prenez-le immédiatement. Dans le cas contraire, le mélange peut être conservé jusqu'à 24 heures au réfrigérateur (2 °C à 8 °C) ou 6 heures à une température inférieure à 25 °C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Sephience

- La substance active est la sépiaptérine. Chaque sachet contient 250 mg ou 1 000 mg de sépiaptérine.
- Les autres composants sont : cellulose microcristalline (E460), isomalt (E953), mannitol (E421), croscarmellose sodique (E468), gomme xanthane (E415), silice colloïdale anhydre ou dioxyde de silicium colloïdal (E551), sucralose (E955) et stéarate de magnésium (E470). Voir la rubrique 2 pour plus d'informations sur l'isomalt (E953) et le sodium.

Comment se présente Sephience et contenu de l'emballage extérieur

La poudre orale est de couleur jaune à orange. La poudre est conditionnée en sachets à usage unique contenant 250 mg ou 1 000 mg de sépiaptérine.

Sephience est disponible en cartons contenant 30 sachets de 250 mg ou de 1 000 mg.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

AT, BE, BG, CY, CZ, DK, DE, EE, EL, ES,	FR
HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MT, NL, NO,	PTC Therapeutics France
PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE	Tél : +33(0)1 76 70 10 01
PTC Therapeutics International Ltd. (Ireland)	medinfo@ptcbio.com
Tél : +353 (0)1 447 5165	
medinfo@ptcbio.com	

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa> et sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.