

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sephience 250 mg poeder voor oraal gebruik in sachet
Sephience 1.000 mg poeder voor oraal gebruik in sachet

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Sephience 250 mg poeder voor oraal gebruik in sachet

Elk sachet bevat 250 mg sepiapterine.

Sephience 1.000 mg poeder voor oraal gebruik in sachet

Elk sachet bevat 1.000 mg sepiapterine.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Sephience 250 mg poeder voor oraal gebruik in sachet
Elk sachet bevat 400 mg isomalt.

Sephience 1.000 mg poeder voor oraal gebruik in sachet
Elk sachet bevat 1.600 mg isomalt.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oraal gebruik.

Geel tot oranje poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sephience is geïndiceerd voor de behandeling van hyperfenylalaninemie (HPA) bij volwassen en pediatrische patiënten met fenylketonurie (PKU).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Sephience moet worden gestart en gecontroleerd door een arts met ervaring in de behandeling van PKU.

Dosering

De aanbevolen dosis (mg/kg/dag) Sephience die eenmaal daags oraal moet worden toegediend is gebaseerd op leeftijd en lichaamsgewicht (zie tabel 1). De maximale aanbevolen dosis is 60 mg/kg/dag. De aanbevolen dosis Sephience bij patiënten ≥ 2 jaar is 60 mg/kg/dag. De dosis kan echter worden aangepast tot een lagere dosis als de behandelende arts dit nodig of gepast acht.

Tabel 1: Aanbevolen dosis op basis van leeftijd en lichaamsgewicht van de patiënt

Leeftijd	Aanbevolen dosis (mg/kg) Sephience per dag
0 tot < 6 maanden	7,5 mg/kg/dag
6 tot < 12 maanden	15 mg/kg/dag
12 maanden tot < 2 jaar	30 mg/kg/dag
≥ 2 jaar	60 mg/kg/dag

Tabel 2 tot 5 hieronder bevatten doseringsinformatie per leeftijdsgroep voor patiënten met een gewicht van 16 kg of minder in verschillende doses (7,5, 15, 30 en 60 mg/kg/dag).

Tabel 2: Aanbevolen dosis Sephience poeder voor oraal gebruik in sachet naar lichaamsgewicht bij pediatrische patiënten jonger dan 6 maanden

Dosis	7,5 mg/kg/dag		
Leeftijd	0 tot < 6 maanden		
Gewicht (kg)	Totale dosis (mg)	Aantal sachets (250 mg)	Toegediend dosisevolume (ml) (25 mg/ml)
2	15	1	0,6
3	22,5	1	0,9
4	30	1	1,2
5	37,5	1	1,5
6	45	1	1,8
7	52,5	1	2,1
8	60	1	2,4
9	67,5	1	2,7
10	75	1	3
11	82,5	1	3,3
12	90	1	3,6
13	97,5	1	3,9
14	105	1	4,2
15	112,5	1	4,5
16	120	1	4,8

Tabel 3: Aanbevolen dosis Sephience poeder voor oraal gebruik in sachet naar lichaamsgewicht bij pediatrische patiënten van 6 maanden tot jonger dan 12 maanden

Dosis	15 mg/kg/dag		
Leeftijd	6 maanden tot < 12 maanden		
Gewicht (kg)	Totale dosis (mg)	Aantal sachets (250 mg)	Toegediend dosisevolume (ml) (25 mg/ml)
2	30	1	1,2
3	45	1	1,8
4	60	1	2,4
5	75	1	3
6	90	1	3,6
7	105	1	4,2
8	120	1	4,8
9	135	1	5,4
10	150	1	6
11	165	1	6,6
12	180	1	7,2
13	195	1	7,8

Dosis	15 mg/kg/dag		
Leeftijd	6 maanden tot < 12 maanden		
Gewicht (kg)	Totale dosis (mg)	Aantal sachets (250 mg)	Toegediend dosisvolume (ml) (25 mg/ml)
14	210	1	8,4
15	225	1	9
16	240	1	9,6

Tabel 4: Aanbevolen dosis Sephience poeder voor oraal gebruik in sachet naar lichaamsgewicht bij pediatrische patiënten van 12 maanden tot jonger dan 2 jaar

Dosis	30 mg/kg/dag		
Leeftijd	12 maanden tot < 2 jaar		
Gewicht (kg)	Totale dosis (mg)	Aantal sachets (250 mg)	Toegediend dosisvolume (ml) (25 mg/ml)
2	60	1	2,4
3	90	1	3,6
4	120	1	4,8
5	150	1	6
6	180	1	7,2
7	210	1	8,4
8	240	1	9,6
9	270	2	10,8
10	300	2	12
11	330	2	13,2
12	360	2	14,4
13	390	2	15,6
14	420	2	16,8
15	450	2	18
16	480	2	19,2

Tabel 5: Aanbevolen dosis Sephience poeder voor oraal gebruik in sachet naar lichaamsgewicht bij pediatrische patiënten van 2 jaar en ouder

Dosis	60 mg/kg/dag		
Leeftijd	≥ 2 jaar		
Gewicht (kg)	Totale dosis (mg)	Aantal sachets (250 mg)	Toegediend dosisvolume (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

* In plaats van vier sachets van 250 mg, kan 1 volle sachet van 1.000 mg worden gemengd met 36 ml water of appelsap. Dit mengsel moet worden toegediend met een spuit, volgens het toegediende dosisvolume dat is aangegeven in tabel 5.

Aanbevolen dosis Sephience poeder voor oraal gebruik in sachet naar lichaamsgewicht bij patiënten van 2 jaar en ouder met een gewicht van 16 kg of meer

De aanbevolen dosis is 60 mg/kg/dag.

Voor onderhoudsdoses groter dan of gelijk aan 1.000 mg moet de berekende dagelijkse dosis passend worden afgerond naar het dichtstbijzijnde veelvoud van 250 mg of 1.000 mg. Zo moet een berekende dosis van 1.251 tot 1.374 mg worden afgerond naar 1.250 mg, wat overeenkomt met 1 sachet van 250 mg en 1 sachet van 1.000 mg. Een berekende dosis van 1.375 tot 1.499 mg moet worden afgerond naar 1.500 mg, overeenkomend met 2 sachets van 250 mg en 1 sachet van 1.000 mg.

Gemiste dosis

Een gemiste dosis moet zo snel mogelijk worden ingenomen. De volgende dag moet het normale doseringsschema worden hervat.

Stopzetting van behandeling

In het klinische fase 3-hoofdonderzoek werd een drempel van 15% of meer verlaging van fenylalanine (Phe)-niveaus in het bloed gebruikt voor bepaling van respons.

Er zijn geen gecontroleerde werkzaamheids- en veiligheidsgegevens beschikbaar bij patiënten die geen vermindering ervaren van 15% of grotere vermindering in Phe-waarden in het bloed nadat ze sepiapterin ontvangen gedurende 14 dagen.

De vaststelling van de responsiviteit voor een patiënt met PKU en stopzetting van het geneesmiddel dient naar het oordeel van de behandelende arts plaats te vinden.

Bijzondere populaties

Ouderen

De veiligheid en werkzaamheid van Sephience bij patiënten van 65 jaar en ouder is niet vastgesteld. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan patiënten van 65 jaar en ouder.

Nierinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van Sephience bij patiënten met nierinsufficiëntie is nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van Sephience bij patiënten met leverinsufficiëntie is nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

In het klinische fase-3 hoofdonderzoek van Sephience hebben sommige pediatrische patiënten hypofenylalaninemie ervaren met inbegrip van sommige patiënten met meerdere Phe-waarden in het bloed (zie rubriek 4.8).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Sephience moet eenmaal daags worden ingenomen, bij de maaltijd met de dosering in mg/kg.

Sephience poeder voor oraal gebruik wordt geleverd in individuele sachets van 250 mg of 1.000 mg en moet worden gemengd in water, appelsap of een kleine hoeveelheid zacht voedsel, zoals appelmoes of jam.

Sephience is bedoeld voor langdurig gebruik.

Voor patiënten die minder dan 16 kg wegen

Sephience moet worden gemengd met water of appelsap (9 ml per sachet van 250 mg; 36 ml per sachet van 1.000 mg), en een deel van dit mengsel, overeenkomend met een vereiste dosis moet oraal worden toegediend via een orale doseerspuit. Het preparaat moet 30 seconden of langer goed worden gemengd totdat het uniform is en geen klonten bevat, en vervolgens in de doseerspuit worden opgetrokken. Eenmaal gemengd moet de dosis direct worden toegediend. Als het niet direct wordt toegediend, kan het vloeibare mengsel binnen 6 uur of 24 uur worden toegediend, als het respectievelijk bij kamertemperatuur (beneden 25 °C) of in de koelkast (2 °C - 8 °C) wordt bewaard. Het preparaat moet vóór toediening nogmaals 30 seconden of langer worden gemengd. De spuit moet met extra water of sap (minimaal 15 ml) worden gespoeld om restjes te verwijderen en deze moeten direct worden doorgeslikt.

Voor patiënten die 16 kg of meer wegen

Sephience moet gemengd worden met water of appelsap (9 ml per sachet van 250 mg; 20 ml per sachet van 1.000 mg) of zacht voedsel (2 eetlepels in totaal). Het preparaat moet goed gemengd worden, minimaal 30 seconden met water of appelsap en minimaal 60 seconden met zacht voedsel totdat het uniform is en geen klonten bevat. Eenmaal gemengd moet de dosis direct worden toegediend. Als de vloeibare en zachtvoedselmengsels niet direct worden toegediend, kunnen ze binnen 6 uur of 24 uur worden toegediend wanneer ze respectievelijk op kamertemperatuur (beneden 25 °C) of in de koelkast (2 °C - 8 °C) worden bewaard. Vloeibare mengsels en zachtvoedselmengsels moeten opnieuw worden gemengd gedurende respectievelijk minimaal 30 seconden en 60 seconden voorafgaand aan toediening. De beker moet met extra water of sap (minimaal 15 ml) worden gespoeld om restjes te verwijderen en deze moeten direct worden doorgeslikt.

Toediening via enterale voedingssonde

Sephience poeder voor oraal gebruik kan via een enterale voedingssonde van 6 Fr of 8 Fr worden toegediend nadat het met water is gemengd. De instructies van de fabrikant van de voedingssonde moeten worden opgevolgd voorafgaand aan toediening van het geneesmiddel. Voor instructies van de voorbereiding van Sephience voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voedingsinname

Patiënten die met Sephience worden behandeld, dienen regelmatig klinische beoordelingen te ondergaan om met hun zorgverlener een juiste inname Phe via de voeding overeen te komen (zoals monitoring van bloedwaarden van Phe en tyrosine en inname van voedingsstoffen).

Gelijktijdig gebruik met dihydrofolaatreductase (DHFR)-remmers

Gelijktijdige toediening van sepiapterine met DHFR-remmers (bijvoorbeeld trimethoprim, methotrexaat, pemetrexed, pralatrexaat en trimetrexaat) kan meer frequente controles van de Phe-waarden in het bloed vereisen (zie rubriek 4.5).

Veiligheidsgegevens op lange termijn

Veiligheidsgegevens op lange termijn bij patiënten met PKU zijn beperkt (zie rubriek 4.8 voor bijwerkingen die tot op heden zijn beoordeeld voor sepiapterine).

Hulpstoffen met bekend effect

Natriumgehalte

Dit geneesmiddelproduct bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per sachet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

Isomaltgehalte

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen van fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Sepiapterinereductase (SR)-remmers

Oraal toegediend sepiapterine wordt snel geabsorbeerd en snel en uitgebreid omgezet door SR en carbonylreductase in 7,8-dihydrobiopterine (BH2), dat vervolgens door DHFR in één richting wordt omgezet in BH4. Gelijktijdige toediening van een SR-remmer zal naar verwachting een minimaal effect hebben op de biotransformatie van sepiapterine vanwege het compenserende effect van carbonylreductase. Bij patiënten met SR-deficiëntie zijn normale Phe-spiegels in het bloed gerapporteerd. Desondanks wordt voorzichtigheid en meer frequente controle van Phe in het bloed aanbevolen bij gelijktijdige toediening van Sephience met SR-remmers, zoals sulfasalazine of sulfamethoxazol.

DHFR-remmers

DHFR medieert de omzetting van BH2 in BH4; remming van DHFR zou kunnen leiden tot een lagere BH4-concentratie. Het effect op de sepiapterineconcentratie zal echter naar verwachting minimaal zijn vanwege het bestaan van meerdere eliminatieroutes. Voorzichtigheid en meer frequente controle van Phe in het bloed zijn vereist bij patiënten wanneer sepiapterine gelijktijdig wordt toegediend met een DHFR-remmer, zoals trimethoprim, methotrexaat, pemetrexed, pralatrexaat en trimetrexaat (zie rubriek 4.4).

Vasodilerende geneesmiddelen

Voorzichtigheid is aanbevolen bij gelijktijdig gebruik van Sephience met geneesmiddelen die vasodilatatie veroorzaken door het metabolisme of de werking van stikstofmonoxide (NO) te beïnvloeden, waaronder klassieke NO-donoren (bijvoorbeeld glyceryltrinitraat [GTN], isosorbidedinitraat [ISDN], natriumnitroprusside [SNP] en molsidomine), fosfodiësterase type 5 (PDE 5)-remmers (bijvoorbeeld sildenafil, vardenafil of tadalafil) en minoxidil. In dierstudies had oraal toegediend BH4 in combinatie met een PDE 5-remmer geen effect op de bloeddruk.

Levodopa

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Sephience aan patiënten die worden behandeld met levodopa om neurologische aandoeningen zoals verergering van convulsies, verhoogde prikkelbaarheid en geïrriteerdheid, toevallen en verergering van toevallen in de gaten te houden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van sepiapterine bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken met sepiapterine bij zwangere vrouwen.

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Sephience te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of sepiapterine/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Sephience moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn voor sepiapterine geen klinische onderzoeken uitgevoerd naar het effect op de vruchtbaarheid bij de mens. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sephience heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Zoals weergegeven in de onderstaande tabel waren de vaakste bijwerkingen: infectie van de bovenste luchtwegen (19,8%), hoofdpijn (15,3%); diarree (14,9%); gevolgd door buikpijn (12,2%); en verkleurde ontlasting (4,5%) en hypofenylalaninemie (2,7%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De selectie van bijwerkingen van sepiapterine was gebaseerd op bewijs uit klinische onderzoeken. De frequentie van bijwerkingen, zoals hieronder weergegeven in de lijst in tabelvorm, werd berekend op basis van samengevoegde gegevens uit de 2 klinische hoofdonderzoeken bij patiënten met PKU (onderzoek PTC923-MD-003-PKU en onderzoek PTC923-MD-004-PKU). Deze gegevens omvatten 222 patiënten die werden blootgesteld aan sepiapterine tot 60 mg/kg/dag, van wie: 15 (6,8%) < 2 jaar waren, 25 (11,3%) 2 tot < 6 jaar waren, 46 (20,7%) 6 tot < 12 jaar waren, 55 (24,8%) 12 tot < 18 jaar waren, en 81 (36,5%) ≥ 18 jaar waren, en de mediane duur van de behandeling (in weken) was 34,286.

Bijwerkingen worden hieronder weergegeven (Tabel 6) per systeem/orgaanklasse (SOC) volgens gegevensbank MedDRA. Binnen elke SOC worden bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende frequentie. Frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100 tot < 1/10); zelden (≥1/1.000 tot < 1/100); zelden (≥1/10.000 tot < 1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 6: Bijwerkingen

MedDRA systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Bovenste luchtweginfectie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree Buikpijn*
	Vaak	Verkleurde ontlasting

MedDRA systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hypofenylalaninemie

* Groepering van 3 voorkeurstermen volgens MedDRA: Abdominale pijn, Abdominale pijn boven, Abdominaal ongemak.

Pediatrische patiënten

Over het algemeen werd sepiapterine in klinische onderzoeken naar PKU goed verdragen door pediatrische patiënten. Frequentie, type en ernst waren in alle leeftijdsgroepen van kinderen consistent met die waargenomen bij volwassenen. Veiligheidsgegevens op lange termijn zijn beperkt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum beschikbaar bij overdosering met Sephience. Behandeling van overdosering met Sephience dient te bestaan uit ondersteunende medische zorg, waaronder controle van vitale functies en observatie van de klinische toestand van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere producten van het spijsverteringskanaal en metabolisme, verschillende producten van het spijsverteringskanaal en metabolisme, ATC-code: A16AX28

Werkingsmechanisme

Sepiapterine is een natuurlijke precursor van de enzymatische cofactor BH₄, een cruciale cofactor voor fenylalaninehydroxylase (PAH). Sepiapterine werkt als een dubbele farmacologische chaperon (sepiapterine en BH₄ hebben elk hun eigen bindingsaffiniteit met variant PAH), inclusief PAH-varianten die vaak worden aangetroffen in PKU en waarvan bekend is dat ze ongevoelig zijn voor BH₄, om de activiteit van het defecte PAH-enzym te verbeteren, waardoor intracellulair een hoge concentratie BH₄ wordt bereikt. Door de conformationele stabiliteit van foutief gevouwen PAH-enzym te verbeteren en de intracellulaire concentraties van BH₄ te verhogen, kan sepiapterine de Phe-waarden in het bloed effectief verlagen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van sepiapterine werd in drie klinische onderzoeken beoordeeld bij patiënten met PKU.

Onderzoek 1 (PTC923-MD-003-PKU) was een 2-delig, wereldwijd, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd klinisch onderzoek met 157 patiënten van alle leeftijden met PKU.

In deel 1 van het onderzoek werd de responsiviteit op sepiapterine getest, met 14 dagen open-label behandeling met sepiapterine gevolgd door een uitwasperiode van minimaal 14 dagen voor sepiapterine. Verder vertoonde 73,1% (114/156) van de proefpersonen een $\geq 15\%$ vermindering van het Phe-gehaltes in het bloed als respons op sepiapterine. De dosis sepiapterine bij patiënten ≥ 2 jaar was 60 mg/kg/dag.

De proefpersonen kregen de instructie om hun gebruikelijke dieet zonder aanpassing voort te zetten. Patiënten ≥ 2 jaar met een $\geq 15\%$ vermindering van het Phe-gehalte in het bloed werden geclassificeerd als responsief en gingen door naar deel 2 (n=110). Na de uitwasperiode van deel 1 werden patiënten gelijkmatig gerandomiseerd naar sepiapterine 20 mg/kg/dag voor week 1 en 2, 40 mg/kg/dag voor week 3 en 4, 60 mg/kg/dag voor week 5 en 6 (n=56) of placebo (n=54) voor 6 weken. De primaire werkzaamheid werd beoordeeld aan de hand van de gemiddelde verandering in Phe-gehalten in het bloed van de baseline tot week 5 en 6 in de met sepiapterine behandelde groep in vergelijking met de gemiddelde verandering in de placebogroep bij patiënten die een $\geq 30\%$ vermindering in Phe-gehalte in het bloed vertoonden tijdens deel 1. In deel 2 waren de demografische gegevens tussen de 2 behandelingsgroepen goed in evenwicht (tabel 7). De mediane leeftijd op het moment van geïnformeerde toestemming was 14 jaar (spreiding: 2-54) en de deelnemers waren, in termen van ras, voornamelijk blank (91,8%). Meer dan de helft (65,5%) van de 110 deelnemers had bij de geboorte een PKU-diagnose en de meerderheid (82,7%) had “biochemisch gedefinieerde” niet-klassieke PKU.

Tabel 7: Demografische gegevens en baselinekenmerken

	Proefpersonen in deel 1 (n = 47)	Gerandomiseerde en behandelde proefpersonen in deel 2			Totaal behandelde proefpersone n (n = 157)
		Sepiapterine (n = 56)	Placebo (n = 54)	Totaal (n = 110)	
Leeftijd (jaar)					
n	47	56	54	110	157
Gemiddelde (SD)	18,4 (15,07)	16,5 (11,12)	18,4 (10,65)	17,4 (10,88)	17,7 (12,24)
Mediaan (min, max)	15,0 (1, 61)	13,0 (2, 47)	15,0 (4, 54)	14,0 (2, 54)	14,0 (1, 61)
Leeftijdscategorie, n (%)					
$\geq 1 - < 2$ jaar	3 (6,4)	0	0	0	3 (1,9)
$\geq 2 - < 6$ jaar	5 (10,6)	7 (12,5)	3 (5,6)	10 (9,1)	15 (9,6)
$\geq 6 - < 12$ jaar	11 (23,4)	17 (30,4)	12 (22,2)	29 (26,4)	40 (25,5)
$\geq 12 - < 18$ jaar	10 (21,3)	14 (25,0)	19 (35,2)	33 (30,0)	43 (27,4)
≥ 18 jaar	18 (38,3)	18 (32,1)	20 (37,0)	38 (34,5)	56 (35,7)

SD, standaarddeviatie

Het verschil tussen de 2 behandelingsgroepen was statistisch significant ($p < 0,0001$) (tabel 8).

Tabel 8: Gemiddelde verandering in Phe-gehalte in het bloed van de baseline tot week 5 en week 6 in deel 2 (primaire analyseset met $\geq 30\%$ Phe-vermindering ten opzichte van de baseline in deel 1)

	Sepiapterine (n = 49)	Placebo (n = 49)	Verskil sepiapterine vs. placebo	P-waarde
Baseline*				
Gemiddelde (SD)	646,11 (253,007)	654,04 (261,542)		
Week 5 en 6**				
Gemiddelde (SD)	236,04 (174,942)	637,85 (259,886)		
Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline ($\mu\text{mol/l}$)	-410,07 (204,442)	-16,19 (198,642)		

	Sepiapterine (n = 49)	Placebo (n = 49)	Vershil sepiapterine vs. placebo	P-waarde
Gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van baseline (%)	-62,8%	1,4%		
Schatting LS-gemiddelde voor gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline				
LS-gemiddelde (SE)	-415,75 (24,066)	-19,88 (24,223)	-395,87 (33,848)	< 0,0001
95%-BI	(-463,52, -367,97)	(-67,97, 28,21)	(-463,07, -328,66)	

BI, betrouwbaarheidsinterval; LS, kleinste kwadraten; MMRM, gemengd model voor herhaalde metingen; Phe, fenylalanine; SD, standaarddeviatie; SE, standaardfout

* De baseline is het gemiddelde van de Phe-niveaus in het bloed op dag -1 en dag 1 in deel 2.

** Phe-concentraties in het bloed waren gebaseerd op gemiddelde waarden in week 5 en 6.

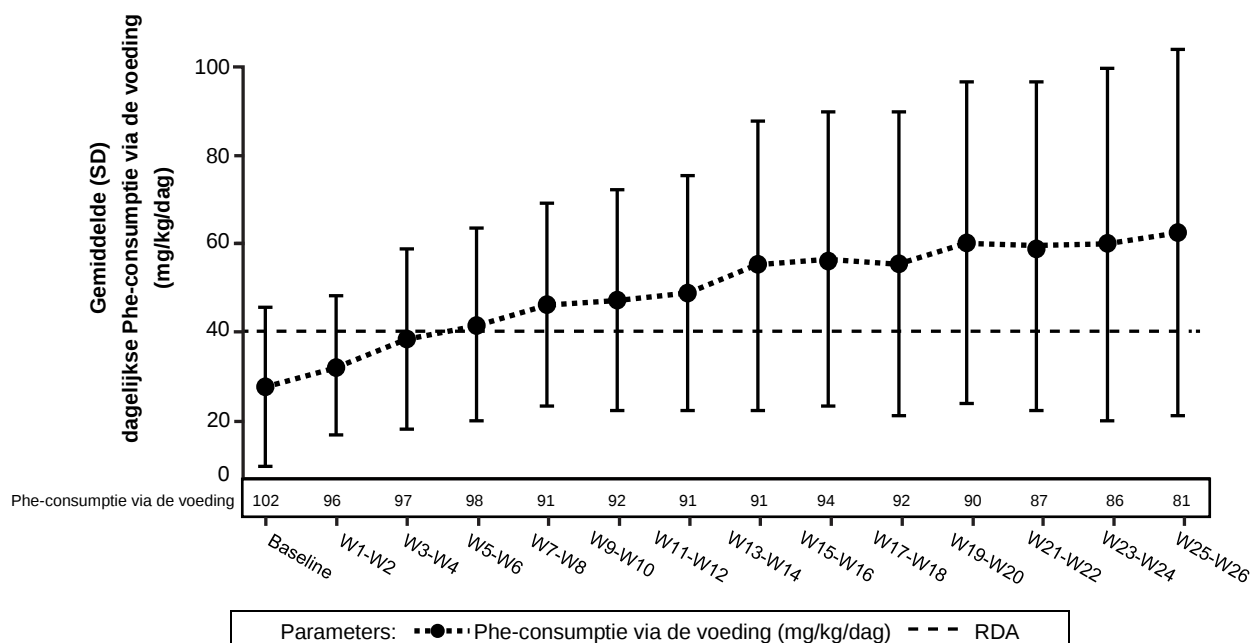
LS-gemiddelden, standaardfouten, betrouwbaarheidsintervallen en p-waarden waren afkomstig uit een MMRM met verandering in Phe in het bloed van de baseline tot post-baselinebeoordelingen als responsvariabele en behandeling, Phe in bloed bij de baseline, Phe-stratum bij baseline, bezoek en behandeling-per-bezoekinteractie als vaste effecten.

Soortgelijke responsen werden waargenomen in de populatie met patiënten met klassieke PKU (cPKU), met een 69% vermindering in Phe in het bloed in week 6 bij proefpersonen die sepiapterine kregen (n = 6) versus een 3% toename na placebo (n = 9).

Onderzoek 2 (PKU-002) was een gerandomiseerd, dubbel-crossover, open-label, actief gecontroleerd, proof-of-concept klinisch fase 2-onderzoek naar sepiapterine bij patiënten met PKU. Het onderzoek bestond uit 6 sequentiegroepen van 4 patiënten per groep, voor in totaal 24 patiënten. Elke sequentiegroep werd gerandomiseerd naar 7-daagse behandelingen met sepiapterine 60 mg/kg/dag, sepiapterine 20 mg/kg/dag en sapropterine dihydrochloride 20 mg/kg/dag, in willekeurige volgorde, gevolgd door een 7-daagse uitwasperiode na elke behandeling. De voorlopige werkzaamheid werd beoordeeld aan de hand van de vermindering van Phe-concentraties in het bloed. De resultaten van de wekelijkse analyse van de primaire werkzaamheid toonden aan dat behandeling met sepiapterine leidde tot een daling in Phe-concentraties in het bloed ten opzichte van de baseline die statistisch significant was voor alle behandelingen (n = 24). Een groter aandeel patiënten dat met sepiapterine werd behandeld, ongeacht de dosis, had Phe-verminderingen in plasma van minimaal 10%, 20% en 30% in vergelijking met patiënten die met sapropterine 20 mg/kg/dag werden behandeld. Meer patiënten die sepiapterine 60 mg/kg/dag kregen, bereikten genormaliseerde Phe-concentraties in plasma (< 120 µmol/l) en Phe in het bloed binnen het doelbereik (≤ 360 µmol/l) in vergelijking met sapropterine 20 mg/kg/dag. Bij proefpersonen met cPKU leidde behandeling met sepiapterine (60 mg/kg/dag) tot een significante daling van de Phe-concentratie in het bloed ten opzichte van de baseline.

Onderzoek 3 (PTC923-MD-004-PKU) is een lopend, open-label klinisch fase 3-onderzoek in meerdere centra ter beoordeling van de veiligheid van en de voedingstolerantie voor Phe tijdens langetermijnbehandeling met sepiapterine bij patiënten met PKU. Honderdnegenenzestig (169) patiënten werden per dag behandeld met sepiapterine 7,5 mg/kg/dag bij deelnemers van 0 tot < 6 maanden oud, 15 mg/kg/dag bij deelnemers van 6 tot < 12 maanden oud, 30 mg/kg/dag bij deelnemers van 12 maanden tot < 2 jaar oud of 60 mg/kg/dag bij deelnemers ≥ 2 jaar oud. Tussentijdse gegevens duiden erop dat dagelijkse toediening van sepiapterine geassocieerd wordt met ongeveer een 2,3-voudige toename van het gemiddelde dagelijkse Phe-verbruik (27,6 mg/kg/dag bij de baseline versus 62,5 mg/kg/dag in week 26) met behoud van Phe-niveaus < 360 µmol/l. De meerderheid van de proefpersonen bereikte een afname van minimaal 15% (76,7% van de deelnemers) of 30% (67,4% van de deelnemers) in Phe in het bloed (afbeelding 1).

Afbeelding 1: Gemiddelde (SD) voedingsinname van Phe in de loop der tijd tijdens de beoordeling van Phe-voedingstolerantie (analyseset Phe-voedingstolerantie)



Phe, fenylalanine; PKU, fenyلكetonurie; RDA, aanbevolen dagelijkse hoeveelheid; SD, standaarddeviatie; W, week

NB: De baseline wordt gedefinieerd als de gemiddelde dagelijkse Phe-inname via de voeding (mg/kg/dag) in maand 1. De RDA is 0,8 g eiwit/kg overeenkomend met ongeveer 40 mg/kg/dag Phe. De baselinewaarde voor Phe in het bloed is het gemiddelde van de pre-beoordelingsperiode in week 1-2. 1 g eiwit komt overeen met ongeveer 50 mg Phe.

Deze gegevens duiden erop dat behandeling met sepiapterine liberalisatie mogelijk kan maken van het zeer restrictieve dieet waaraan patiënten met PKU zich moeten houden.

Proefpersonen met een voorgeschiedenis van allergieën of bijwerkingen op synthetisch BH₄ werden van de klinische onderzoeken uitgesloten.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Sephience in één of meer subgroepen van pediatrische patiënten met HPA (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt sepiapterine snel geabsorbeerd en de piekplasmaconcentraties treden op binnen ongeveer 1 tot 3 uur en dalen snel (over het algemeen na 12 uur) tot onder de kwantificeringslimiet (0,75 ng/ml). De maximale sepiapterineconcentratie in plasma (C_{max}) was ongeveer 2,80 ng/ml na de dosis van 60 mg/kg/dag gedurende 7 dagen met een dieet met hoog vet- en hoog calorieëngehalte. Er werd geen opstapeling van sepiapterine waargenomen na herhaalde toediening.

Sepiapterine in plasma wordt uitgebreid gemetaboliseerd in het farmacologisch actieve metaboliet BH₄. De schijnbare terminale halfwaardetijd voor BH₄ is ongeveer 5 uur. Zowel BH₄ C_{max} als het gebied onder de concentratie-tijdcurve van tijdstip nul tot 24 uur na de dosis ($AUC_{0-24\text{ u}}$) nam toe met de dosis, terwijl de toename minder dan dosisproportioneel was als de dosis sepiapterine hoger was dan 20 mg/kg. Er is geen opstapeling van BH₄ na herhaalde doses sepiapterine tot 60 mg/kg gedurende 7 dagen.

Effect van voedsel

Wanneer sepiapterine in het dosisbereik van 20 tot 60 mg/kg werd toegediend met een vetarme, caloriearme maaltijd, waren de BH₄-blootstellingen 1,69 tot 1,72 maal hoger voor C_{max} en 1,62 tot 1,73 maal hoger voor AUC_{0-24 u} in vergelijking met toediening in nuchtere toestand. Wanneer sepiapterine werd toegediend met een maaltijd met hoog vet- en hoog calorieëngehalte waren de BH₄-blootstellingen 2,21 tot 2,26 maal hoger voor C_{max} en 2,51 tot 2,84 maal hoger voor AUC_{0-24 u} in vergelijking met toediening in nuchtere toestand.

Sepiapterine kan op elk tijdstip bij elke maaltijd worden ingenomen, elke dag op hetzelfde tijdstip.

Distributie

Binding van sepiapterine of BH₄ aan plasma-eiwit is laag, en het merendeel van sepiapterine en BH₄ in plasma is vrij om farmacologische effecten uit te oefenen. *In vitro*-onderzoeken tonen aan dat sepiapterine gebonden is (gemiddeld 15,4%) aan plasma-eiwit met aanwezigheid van 0,1% dithiothreitol in het concentratiebereik van 0,1 tot 10 µM. BH₄ was voor 41,3% (bij 2 µM), 33,0% (bij 5 µM) en 24,1% (bij 15 µM) gebonden aan eiwit in humaan plasma in de aanwezigheid van 0,5% β-mercaptoethanol.

Bij gezonde proefpersonen werd een verhoogde BH₄-concentratie in het hersenvocht waargenomen na herhaalde orale toediening van sepiapterine.

Biotransformatie

Sepiapterine wordt gemetaboliseerd door SR/carbonylreductase en DHFR in een eenrichtingsproces met 2 stappen om BH₄ te vormen. Van het metabolisme van BH₄ wordt verondersteld dat het dezelfde route volgt als endogeen BH₄ en oxideert terwijl het werkt als co-enzym voor aromatische aminozuurhydroxylasen, zoals PAH, tyrosinehydroxylase, tryptofaanhydroxylase en alkylglycerolmono-oxygenase en stikstofoxidesynthase, en sommige metabolieten, zoals 4α-hydroxy-tetrahydrobiopterine en quinonoidedihydrobiopterine, konden worden hergebruikt voor het regenereren van BH₄ gemedieerd door pterine-4α-carbinolaminedehydratase en dihydropteridinereductase.

Er werd bij mensen uitgebreid metabolisme van sepiapterine waargenomen na een enkele orale dosis ¹⁴C-sepiapterine. De belangrijkste metabole route betrof oxidatie/dehydrogenatie, reductie/oxidatie, oxidatieve deaminatie, dehydratatie, zijketensplitsing en methylering enz., alleen of in combinatie.

Eliminatie

Na orale toediening bij gezonde menselijke deelnemers werd sepiapterine uitgebreid gemetaboliseerd met de metabolieten die voornamelijk in feces werden uitgescheiden. Sepiapterine in plasma daalde na C_{max} snel tot onder de kwantificeringslimiet, over het algemeen 12 uur na de dosis. Plasma BH₄ nam mono-exponentieel af na C_{max}. De terminale halfwaardetijd was ongeveer 5 uur.

Na een enkele orale dosis ¹⁴C-sepiapterine bij gezonde volwassen proefpersonen werd gemiddeld 6,71% gedoseerde radioactiviteit in de urine en 26,18% in de feces teruggevonden, met het gecombineerde, totale herstel van 32,9% na 240 uur. De meerderheid van deze radioactiviteit werd in de eerste 48 uur na de dosis (28,2%) teruggevonden. De totale renale klaring van radioactiviteit door ¹⁴C-sepiapterine was 1,54 l/u (25,6 ml/min). De vorming van vluchtige metabolieten uit sepiapterine in het maagdarmkanaal werd bevestigd in een *in-vitro*-onderzoek met menselijke darmmicrobiota.

Bijzondere populaties

Leeftijd

Patiënten met PKU van alle leeftijden werden in de klinische fase 3-onderzoeken opgenomen. Met uitzondering van allometrisch effect op de klaring en het distributievolume werd er geen verder leeftijdseffect geïdentificeerd in het populatie-PK-onderzoek.

Etniciteit en ras

Er werden bij Aziatische proefpersonen hogere blootstellingen aan BH₄ waargenomen. In het Japanse etno-overbruggingsonderzoek werden 10% tot 24% hogere AUC_{0-laatst} en 14% tot 29% hogere C_{max} van BH₄ waargenomen bij Japanners in vergelijking met niet-Japanse proefpersonen bij een dosisbereik van 20 tot 60 mg/kg sepiapterine.

Nierinsufficiëntie

De PK en veiligheid van sepiapterine zijn niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie

Leverinsufficiëntie

De PK en veiligheid van sepiapterine zijn niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Geneesmiddelinteracties

In vitro-onderzoeken

In vitro-onderzoeken duiden erop dat het onwaarschijnlijk is dat sepiapterine en BH₄ CYP450-gemedieerd metabolisme zullen veroorzaken.

In vitro remde sepiapterine CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4 niet en induceerde het CYP1A2, CYP2B6 en CYP3A4 niet.

In vivo-onderzoeken

Bij gezonde proefpersonen waren bij gelijktijdige toediening van sepiapterine (20 mg/kg) en een enkele dosis van de borstkankerresistentie-eiwit (BCRP)-remmer curcumine (2 g) de blootstellingen van BH₄ iets verhoogd. De totale geschatte geometrische gemiddelde ratio's (GMR's) (90%-BI) voor BH₄ C_{max} en het gebied onder de concentratie-tijdcurve van tijdpoint nul tot het tijdpoint van de laatste kwantificeerbare meting (AUC_{0-last}) wanneer sepiapterine gelijktijdig werd toegediend met curcumine vergeleken met alleen sepiapterine waren respectievelijk 1,24 (1,15-1,33) en 1,20 (1,13-1,28). Deze matige toename wordt niet klinisch relevant geacht.

Gelijktijdige toediening van een enkele dosis sepiapterine aan de maximale therapeutische dosis van 60 mg/kg met het BCRP-substraat rosuvastatine (10 mg) had geen effect op de PK van rosuvastatine. De totale geschatte GMR's (90%-BI) voor rosuvastatine C_{max} en AUC_{0-laatst} bij gelijktijdige toediening van rosuvastatine met sepiapterine vergeleken met alleen rosuvastatine waren respectievelijk 1,13 (1,00-1,28) en 1,02 (0,93-1,13).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Bij ratten werden na herhaalde orale toediening sepiapterine-gerelateerde renale tubulusdegeneratie/regeneratie, interstitiële ontsteking en fibrose waargenomen als gevolg van kristalafzetting in de papillaire verzameltubuli. Deze bevindingen waren gedeeltelijk omkeerbaar na een herstelperiode van 4 weken en er trad geen niertoxiciteit op bij BH₄-blootstellingsniveaus van 2 keer de klinische BH₄-blootstellingsniveaus bij de maximaal aanbevolen dosis voor mensen (MRHD).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (E460)
Isomalt (E953)
Mannitol (E421)
Croscarmellosextrakt (E468)
Xanthaangom (E415)
Silica colloïdaal watervrij of colloïdaal siliciumdioxide (E551)
Sucralose (E955)
Magnesiumstearaat (E470)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na reconstitutie

Elke dosis moet direct na reconstitutie worden toegediend. De gereconstitueerde oplossing moet worden weggegooid als deze niet wordt gebruikt binnen 24 uur als deze gekoeld werd bewaard (2 °C tot 8 °C), of binnen 6 uur als deze onder 25 °C werd bewaard.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een thermisch afgesloten, gelamineerd sachet van aluminiumfolie:
Polyetheentereftalaat, wit geëxtrudeerd polyetheen (polyester/foliebinding), aluminiumfolie (vochtbarrière) en thermisch afgesloten ionomeerhars (zelfklevend).

Elke doos bevat 30 sachets met een eenheidsdosis.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Instructies voor toediening via enterale voedingssonde

- 1) Zorg ervoor dat de enterale voedingssonde (maat 6 Fr of 8 Fr) voorafgaand aan toediening vrij is van obstructies.
- 2) Spoel de enterale voedingssonde met 10 ml water.
- 3) Dien de vereiste dosis Sephience poeder voor oraal gebruik toe binnen 30 minuten na het mengen (zie rubriek 4.2).

4) Spoel de enterale voedingssonde door met minimaal 5 ml (sonde van 6 Fr) of 15 ml (sonde van 8 Fr) water en dien de spoeling toe.

Dit geneesmiddel is compatibel voor gebruik met een enterale voedingssonde van siliconen en polyurethaan.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sephience 250 mg poeder voor oraal gebruik in sachet
sepiapterine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk sachet bevat 250 mg sepiapterine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat isomalt (E953). Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oraal gebruik
30 sachets

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Dien elke dosis direct na reconstitutie toe. Gooi het mengsel weg als het niet wordt gebruikt binnen 24 uur na bereiding als het gekoeld wordt bewaard (2 °C - 8 °C), of binnen 6 uur als het onder 25 °C wordt bewaard.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1939/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Sephience 250 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ALUMINIUM SACHET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Sephience 250 mg poeder voor oraal gebruik in sachet
sepiapterine
Voor oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

250 mg

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Kartonnen doos****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sephience 1.000 mg poeder voor oraal gebruik in sachet
sepiapterine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk sachet bevat 1.000 mg sepiapterine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat isomalt (E953). Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oraal gebruik
30 sachets

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Dien elke dosis moet direct na reconstitutie toe. Gooi het mengsel weg als het niet wordt gebruikt binnen 24 uur na bereiding als het gekoeld werd bewaard (2 °C - 8 °C), of binnen 6 uur als het onder 25 °C werd bewaard.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1939/002

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Sephience 1.000 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Aluminium sachet

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Sephience 1.000 mg poeder voor oraal gebruik in sachet
sepiapterine
Voor oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1.000 mg

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de patiënt

Sephience 250 mg poeder voor oraal gebruik in sachet Sephience 1.000 mg poeder voor oraal gebruik in sachet sepiapterine

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Sephience en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Sephience en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Sephience bevat de werkzame stof sepiapterine. Het is een door de mens gemaakte versie van een natuurlijk voorkomende stof die nodig is om de co-factor BH4 te produceren. Dit is nodig voor bepaalde enzymen (eiwitten) in het lichaam om het aminozuur fenylnalanine af te breken tot tyrosine.

Sephience wordt gebruikt voor de behandeling van hyperfenylalaninemie (veel Phe in het bloed) bij patiënten van alle leeftijden met fenylnketonurie (PKU). Ons lichaam breekt het eiwit in eten af tot aminozuren. PKU is een erfelijke ziekte waarbij mensen het aminozuur Phe niet kunnen afbreken, waardoor het zich ophoopt in het bloed en de hersenen. Dit kan schadelijk zijn.

Sepiapterine helpt het lichaam bij het afbreken van Phe, waardoor het schadelijke teveel aan fenylnalanine in het bloed minder kan worden.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Wordt u met Sephience behandeld? Dan zal uw arts of verpleegkundige uw bloed regelmatig testen om uw Phe-waarden te controleren.

Er zijn weinig gegevens over de veiligheid van dit medicijn op lange termijn bij patiënten met PKU (lees rubriek 4 voor de bijwerkingen voor Sephience die tot nu toe zijn onderzocht).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Sephience nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Vertel het uw arts **vooral** als u bepaalde geneesmiddelen gebruikt die “dihydrofolaatremmers” (DHFR-remmers) worden genoemd. Zoals antibiotica, immunosuppressiva of geneesmiddelen die voor de behandeling van kanker worden gebruikt (bijvoorbeeld trimethoprim, methotrexaat, pemetrexed, pralatrexaat en trimetrexat), geneesmiddelen die bloedvatverwijding veroorzaken (zoals glyceryltrinitraat (GTN), isosorbidedinitraat (ISDN), natriumnitroprusside (SNP), molsidomine, minoxidil) of levodopa (gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Parkinson). Als u deze geneesmiddelen gebruikt, moet uw bloed mogelijk vaker worden gecontroleerd.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Als voorzorgsmaatregel heeft het de voorkeur om geen sepiapterine te gebruiken als u zwanger bent of borstvoeding geeft.

Naar verwachting zal Sephience de vruchtbaarheid niet beïnvloeden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Van Sephience wordt niet verwacht dat het invloed heeft op hoe goed u kunt autorijden en hoe goed u machines kunt bedienen.

Sephience bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per sachet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

Sephience bevat isomalt (E953)

Heeft uw arts u verteld dat u niet tegen bepaalde suikers kunt? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Sephience is verkrijgbaar als poeder dat wordt opgelost in vloeistof, zoals water of appelsap, of ander zacht voedsel. Het mengsel wordt dan via de mond ingenomen. Het middel kan ook via een slangetje naar uw darmen (enterale voedingssonde) worden toegediend.

Hoeveel Sephience moet u gebruiken?

De dosis hangt af van uw leeftijd en gewicht in kilogram (kg). Het wordt berekend door uw arts die het aan u (of uw kind) voorschrijft. Op basis van die berekende dosis zal uw arts u aangeven hoeveel zakjes (sachets) u dagelijks moet innemen.

De aanbevolen dosering is:

Kinderen jonger dan 2 jaar

- Jonger dan 6 maanden oud: 7,5 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal daags
- Tussen 6 en 12 maanden oud: 15 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal daags
- Tussen 12 en 24 maanden oud: 30 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal daags

Volwassenen en kinderen ouder dan 2 jaar

De aanbevolen dosering is 60 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal daags.

Hoe wordt Sephience ingenomen

Sephience kan worden gemengd in water, appelsap of zacht voedsel, zoals appelmoes of jam. De dosis hangt af van leeftijd en lichaamsgewicht. Uw arts zal u vertellen:

- Welke sachetdosis u moet gebruiken (250 mg of 1.000 mg)
- Hoeveel water, appelsap of zacht voedsel aan Sephience moet worden toegevoegd
- Hoeveel u moet gebruiken voor uw voorgeschreven dosis
- Als het nodig is, mag Sephience toegediend worden via enterale voedingssonde. Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige hoe u dit moet doen.

Er zijn 4 dosisgroepen op basis van leeftijd en gewicht.

1. Voor zuigelingen jonger dan 12 maanden met een gewicht van 16 kg of minder (zie tabel 1)

- Neem dit geneesmiddel precies in zoals uw arts u heeft voorgeschreven.
- Voor patiënten in deze dosisgroep wordt **1** sachet gebruikt.
- Voordat u het sachet Sephience poeder voor oraal gebruik opent: Schud of tik op een hard oppervlak om er zeker van te zijn dat het poeder zich op de bodem bevindt.
- Open het sachet Sephience poeder voor oraal gebruik door de bovenkant van het sachet voorzichtig los te scheuren of te knippen.
- Meng 1 sachet van 250 mg in **9 ml** water of appelsap.
- Meng goed 30 seconden of langer totdat het mengsel geen klonten meer bevat.
- Na het mengen moet het mengsel direct worden gegeven; zo niet, dan kan het mengsel maximaal 24 uur in een koelkast (2 °C - 8 °C) of 6 uur buiten de koelkast beneden 25 °C worden bewaard.
- Wordt het mengsel niet direct gegeven? Dan moet het direct vóór toediening opnieuw worden gemengd minimaal 30 seconden of langer totdat het mengsel geen klonten meer bevat.
- Dien de vereiste dosis (zie tabel 1) in de mond toe met behulp van een spuit of in de enterale voedingssonde.
- Spoel de spuit of sonde met extra water of appelsap (minstens 15 ml) en slik de restjes door om er zeker van te zijn dat een volledige dosis is ingenomen.

Tabel 1: Berekenen van de dosis voor kinderen jonger dan 12 maanden op basis van lichaamsgewicht

Gewicht (kg)	Dosis: 7,5 mg/kg/dag		Dosis: 15 mg/kg/dag	
	Leeftijd: 0 tot jonger dan 6 maanden		Leeftijd: 6 maanden tot jonger dan 12 maanden	
	Aantal te gebruiken sachets van 250 mg	Toe te dienen volume (ml)	Aantal te gebruiken sachets van 250 mg	Toe te dienen volume (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. Voor kinderen van 12 maanden tot jonger dan 2 jaar met een gewicht van 16 kg of minder (zie tabel 2)

- Neem dit geneesmiddel precies in zoals uw arts u heeft voorgeschreven.
- Voordat u het/de sachet(s) Sephience poeder voor oraal gebruik opent: Schud of tik op een hard oppervlak om er zeker van te zijn dat het poeder zich op de bodem bevindt.
- Open het/de sachet(s) Sephience poeder voor oraal gebruik door de bovenkant van het sachet voorzichtig los te scheuren of te knippen.
- Meng elk sachet van 250 mg (zie tabel 2) met **9 ml** water of appelsap. Als meer dan 1 sachet wordt aanbevolen, kunnen de sachets samen worden gemengd met de overeenkomstige hoeveelheid water of appelsap (bijvoorbeeld twee sachets van 250 mg gemengd met 18 ml water of appelsap).
- Meng goed minimaal 30 seconden of langer totdat het mengsel geen klonten meer bevat.
- Na het mengen moet de dosis direct worden gegeven; zo niet, dan kan het mengsel maximaal 24 uur in een koelkast (2 °C - 8 °C) of 6 uur buiten de koelkast beneden 25 °C worden bewaard.
- Wordt het mengsel niet direct gebruikt? Dan moet het direct vóór toediening opnieuw worden gemengd 30 seconden of langer totdat het mengsel geen klonten meer bevat.
- Dien de vereiste dosis (zie tabel 2) in de mond toe met behulp van een spuit of in de enterale voedingssonde.
- Spoel de spuit of sonde met extra water of appelsap (minstens 15 ml) en slik de restjes door om er zeker van te zijn dat een volledige dosis is ingenomen.

Tabel 2: Berekenen van de dosis voor kinderen van 12 maanden tot jonger dan 2 jaar op basis van lichaamsgewicht

Gewicht (kg)	Dosis: 30 mg/kg/dag	
	Leeftijd: 12 maanden tot jonger dan 2 jaar	
	Aantal (250 mg) sachets	Toe te dienen volume (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. Voor kinderen ouder dan 2 jaar met een gewicht van 16 kg of minder (zie tabel 3)

- Neem dit geneesmiddel precies in zoals uw arts u heeft voorgeschreven.
- Voordat u het/de sachet(s) Sephience poeder voor oraal gebruik opent: Schud of tik op een hard oppervlak om er zeker van te zijn dat het poeder zich op de bodem bevindt.
- Open het/de sachet(s) Sephience poeder voor oraal gebruik door de bovenkant van het sachet voorzichtig los te scheuren of te knippen.
- Meng elk sachet van 250 mg (zie tabel 3) met **9 ml** water of appelsap. De sachets kunnen samen gemengd worden met de overeenkomstige hoeveelheid water of appelsap (bijvoorbeeld twee sachets van 250 mg gemengd met 18 ml water of appelsap).
- Meng minimaal 30 seconden totdat het mengsel geen klonten meer bevat.
- Na het mengen moet de dosis direct worden gegeven; zo niet, dan kan het mengsel maximaal 24 uur in een koelkast (2 °C - 8 °C) of minder dan 6 uur buiten de koelkast beneden 25 °C worden bewaard.

- Wordt het mengsel niet direct gebruikt? Dan moet het direct vóór toediening opnieuw worden gemengd 30 seconden of langer totdat het mengsel geen klonten meer bevat.
- Dien de vereiste dosis (zie tabel 3) in de mond toe met behulp van een spuit, of in de enterale voedingssonde.
- Spoel de spuit of sonde met extra water of appelsap (minstens 15 ml) en slik de restjes door om er zeker van te zijn dat een volledige dosis is ingenomen.

Tabel 3: Berekenen van de dosis voor patiënten ouder dan 2 jaar met een gewicht van 16 kg of minder

Gewicht (kg)	Dosis: 60 mg/kg/dag	
	Leeftijd: 2 jaar en ouder	
	Aantal 250 mg sachets	Toe te dienen volume (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

* In plaats van de vier zakjes van 250 mg kan 1 volledig zakje van 1.000 mg gemengd worden met 36 ml water of appelsap. Dit mengsel moet worden toegediend met een spuit, volgens het volume in Tabel 3.

4. Voor patiënten van 2 jaar of ouder met een gewicht van 16 kg of meer (zie tabel 4)

- Neem dit geneesmiddel precies in zoals uw arts u heeft voorgeschreven.
- Voordat u het/de sachet(s) Sephience poeder voor oraal gebruik opent: Schud of tik op een hard oppervlak om er zeker van te zijn dat het poeder zich op de bodem bevindt.
- Open het/de sachet(s) Sephience poeder voor oraal gebruik door de bovenkant van het sachet voorzichtig los te scheuren of te knippen.
- Meng elk sachet (zie tabel 4) met water of appelsap (9 ml per sachet van 250 mg; 20 ml per sachet van 1.000 mg) of 2 eetlepels appelmoes of jam. Wanneer meer dan 1 sachet wordt aanbevolen, kunnen de sachets samen worden gemengd met de overeenkomstige hoeveelheid water of appelsap (bijvoorbeeld 1 sachet van 250 mg gemengd met 9 ml water of appelsap en 1 sachet van 1.000 mg gemengd met 20 ml water of appelsap).
- Als u water of appelsap gebruikt, meng goed 30 seconden of langer totdat het mengsel geen klonten meer bevat.
- Als u appelmoes of jam gebruikt, meng goed 60 seconden of langer totdat het mengsel geen klonten meer bevat.
- Na het mengen moet de dosis direct worden gegeven; zo niet, dan kan het mengsel maximaal 24 uur in een koelkast (2 °C - 8 °C) of minder dan 6 uur buiten de koelkast beneden 25 °C worden bewaard.
- Wordt het mengsel niet direct ingenomen? Dan moet het direct vóór de toediening minimaal 30 seconden of 60 seconden lang opnieuw worden gemengd, zoals hierboven beschreven.
- Drink of dien de vereiste dosis (zie tabel 4) in de mond toe met behulp van een glazen of plastic beker, of dien de benodigde dosis in de enterale voedingssonde toe.
- Spoel de beker of sonde met extra water of appelsap (minimaal 15 ml) en slik dit door om er zeker van te zijn dat de volledige dosis is ingenomen.

Tabel 4: Berekenen van het benodigde volume voor patiënten van 2 jaar en ouder met een gewicht van 16 kg of meer

Aantal 250 mg sachets	Aantal 1.000 mg sachets	Volume toe te voegen water of appelsap (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

Bent u vergeten Sephience in te nemen?

Als u vergeet de dosis op het juiste tijdstip in te nemen, neem deze dan in zodra u eraan denkt, op dezelfde dag of de volgende dag zoals normaal.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van Sephience

Stop **niet** met het innemen van Sephience zonder dit eerst met uw arts te bespreken, omdat de hoeveelheid fenylalanine in uw bloed kan stijgen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Infectie van de bovenste luchtwegen (neus en keel)
- Hoofdpijn
- Diarree
- Buikpijn

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Gek gekleurde ontlasting
- Weinig fenylalanine (een belangrijk aminozuur) in het bloed

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het sachet en de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Neem het geneesmiddel na het mengen direct in. Zo niet, dan kan het mengsel maximaal 24 uur in een koelkast (2 °C - 8 °C) of minder dan 6 uur buiten de koelkast beneden 25 °C worden bewaard.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is sepiapterine. Elk sachet bevat 250 mg of 1.000 mg sepiapterine.
- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose (E460), isomalt (E953), mannitol (E421), croscarmellose natrium (E468), xanthaangom (E415), silica colloïdaal watervrij of colloïdaal siliciumdioxide (E551), sucralose (E955) en magnesiumstearaat (E470). Lees rubriek 2 voor meer informatie over isomalt (E953) en natrium.

Hoe ziet Sephience eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Het poeder voor oraal gebruik is geel tot oranje van kleur. Het poeder is gevuld in sachets voor eenmalig gebruik die 250 mg of 1.000 mg sepiapterine bevatten.

Sephience is verkrijgbaar in dozen met 30 sachets van 250 mg of 1.000 mg.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.