

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sephience 250 mg pulver i dosepose
Sephience 1 000 mg pulver i dosepose

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Sephience 250 mg pulver i dosepose

Hver dosepose inneholder 250 mg sepiapterin.

Sephience 1 000 mg pulver i dosepose

Hver dosepose inneholder 1 000 mg sepiapterin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Sephience 250 mg pulver i dosepose
Hver dosepose inneholder 400 mg isomalt.

Sephience 1 000 mg pulver i dosepose
Hver dosepose inneholder 1 600 mg isomalt.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver.

Gult til oransje pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Sephience er indisert til behandlingen av hyperfenylalaninemi (HPA) hos voksne og pediatriske pasienter med fenylketonuri (PKU).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Sephience må initieres og overvåkes av en lege som har erfaring med behandling av fenylketonuri.

Dosering

Den anbefalte dosen (mg/kg/dag) av Sephience som skal administreres oralt én gang daglig, er basert på alder og kroppsvekt (se tabell 1). Den maksimale anbefalte dosen er 60 mg/kg/dag. Den anbefalte dosen av Sephience hos pasienter i alderen ≥ 2 år er 60 mg/kg/dag. Dosen kan imidlertid justeres til en lavere dose hvis behandlende lege anser det som nødvendig eller passende.

Tabell 1: Anbefalt dose basert på pasientens alder og kroppsvekt

Alder	Anbefalt dose (mg/kg) Sephience per dag
0 til < 6 måneder	7,5 mg/kg/dag
6 til < 12 måneder	15 mg/kg/dag
12 måneder til < 2 år	30 mg/kg/dag
≥ 2 år	60 mg/kg/dag

Tabell 2 til 5 nedenfor gir doseringsinformasjon etter aldersgruppe for pasienter som veier 16 kg eller mindre ved ulike doser (7,5, 15, 30 og 60 mg/kg/dag).

Tabell 2: Anbefalt dose Sephiencepulver i dosepose etter kroppsvekt hos pediatriske pasienter yngre enn 6 måneder

Dose	7,5 mg/kg/dag		
Alder	0 til < 6 måneder		
Vekt (kg)	Total dose (mg)	Antall doseposer (250 mg)	Administrert dosevolum (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

Tabell 3: Anbefalt dose Sephiencepulver i dosepose etter kroppsvekt hos pediatriske pasienter i alderen 6 måneder til yngre enn 12 måneder

Dose	15 mg/kg/dag		
Alder	6 måneder til < 12 måneder		
Vekt (kg)	Total dose (mg)	Antall doseposer (250 mg)	Administrert dosevolum (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

Dose	15 mg/kg/dag		
Alder	6 måneder til < 12 måneder		
Vekt (kg)	Total dose (mg)	Antall doseposser (250 mg)	Administrert dosevolum (ml) (25 mg/ml)
14	210	1	8,4
15	225	1	9
16	240	1	9,6

Tabell 4: Anbefalt dose Sephiencepulver i dosepose etter kroppsvekt hos pediatriske pasienter i alderen 12 måneder til yngre enn 2 år

Dose	30 mg/kg/dag		
Alder	12 måneder til < 2 år		
Vekt (kg)	Total dose (mg)	Antall doseposser (250 mg)	Administrert dosevolum (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

Tabell 5: Anbefalt dose Sephiencepulver i dosepose etter kroppsvekt hos pediatriske pasienter i alderen 2 år og eldre

Dose	60 mg/kg/dag		
Alder	≥ 2 år		
Vekt (kg)	Total dose (mg)	Antall doseposser (250 mg)	Administrert dosevolum (ml) (25 mg/ml)
5	300	2	12
6	360	2	14,4
7	420	2	16,8
8	480	2	19,2
9	540	3	21,6
10	600	3	24
11	660	3	26,4
12	720	3	28,8
13	780	4*	31,2
14	840	4*	33,6
15	900	4*	36
16	960	4*	38,4

* I stedet for fire doseposser på 250 mg, kan én full dosepose på 1 000 mg blandes med 36 ml vann eller eplejuice. Denne blandingen skal administreres med en sprøyte, i henhold til administrert dosevolum beskrevet i tabell 5.

Anbefalt dose Sephiencepulver i dosepose etter kroppsvekt for pasienter i alderen 2 år og eldre, som veier 16 kg eller mer

Den anbefalte dosen er 60 mg/kg/dag.

For vedlikeholdsdoser større enn eller lik 1 000 mg skal den beregnede daglige dosen avrundes til nærmeste multiplum av 250 mg eller 1 000 mg, etter behov. For eksempel skal en beregnet dose på 1 251 til 1 374 mg avrundes ned til 1 250 mg, tilsvarende 1×250 mg dosepose og $1 \times 1\,000$ mg dosepose. En beregnet dose på 1 375 til 1 499 mg skal avrundes opp til 1 500 mg, tilsvarende 2×250 mg doseposer og $1 \times 1\,000$ mg.

Glemt dose

En glemt dose skal tas så snart som mulig. Den vanlige doseringsplanen skal gjenopptas neste dag.

Seponering av behandling

I den pivotale fase 3 kliniske studien ble det brukt en grenseverdi på 15 % eller større reduksjon i fenylalaninnivåene i blodet for å bestemme respons.

Ingen data om kontrollert effekt og sikkerhet er tilgjengelige hos pasienter som ikke opplever en reduksjon på 15 % eller større i fenylalaninnivåene i blodet etter å ha mottatt sepiapterin i 14 dager. Bestemmelse av respons hos en pasient med fenylketonuri og ved seponering av legemidlet, gjøres etter den behandlende leges skjønn.

Spesielle populasjoner

Eldre

Sikkerhet og effekt av Sephience hos pasienter i alderen 65 år og eldre har ikke blitt fastslått. Forsiktighet må utvises ved forskrivning til pasienter i alderen 65 år og eldre.

Nedsatt nyrefunksjon

Sikkerhet og effekt av Sephience hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av Sephience hos pasienter med nedsatt leverfunksjon har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

I de kliniske fase 3-studiene med Sephience opplevde noen pediatriske pasienter hypofenylalaninemi, deriblant noen pasienter med flere lave nivåer av fenylalanin i blodet (se pkt. 4.8).

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Sephience skal administreres én gang daglig med et måltid, ved bruk av mg/kg-dosering.

Sephience-pulver kommer i individuelle doseposer på 250 mg eller 1 000 mg og skal blandes i vann, eplejuice eller en liten mengde myk mat som for eksempel eplemos og syltetøy.

Sephience er beregnet for langsiktig bruk.

Pasienter som veier mindre enn 16 kg

Sephience skal blandes med vann eller eplejuice (9 ml for hver dosepose på 250 mg, 36 ml for hver dosepose på 1 000 mg), og en del av denne blandingen som tilsvarer den nødvendige dosen skal administreres oralt via en oral doseringssprøyte. Blandingen skal blandes godt i minst 30 sekunder til det er ensartet og uten klumper, før den trekkes opp i doseringssprøyten. Etter blanding, skal dosen administreres umiddelbart. Hvis den ikke administreres umiddelbart, kan væskeblandingen

administreres innen 6 timer eller 24 timer når den oppbevares henholdsvis ved romtemperatur (under 25 °C) eller i et kjøleskap (2 °C - 8 °C). Blandingen skal blandes igjen i minst 30 sekunder før administrering. Sprøyten skal skylles med ekstra vann eller juice (minst 15 ml) for å fjerne eventuelle rester, som deretter skal svelges umiddelbart.

Pasienter som veier 16 kg eller mer

Sephience skal blandes med vann eller eplejuice (9 ml for hver dosepose på 250 mg, 20 ml for hver dosepose på 1 000 mg) eller myk mat (totalt to spiseskjeer). Preparatet skal blandes godt i minst 30 sekunder med vann eller eplejuice og i minst 60 sekunder med myk mat til det er ensartet og uten klumper, før det trekkes inn i doseringssprøyten. Når den er blandet, skal dosen administreres umiddelbart. Hvis den ikke administreres umiddelbart, kan væske- og myk mat-blandingene administreres innen 6 timer eller 24 timer når de oppbevares henholdsvis ved romtemperatur (under 25 °C) eller i et kjøleskap (2 °C - 8 °C). Væskeblandingen og blandingen med myk mat skal blandes igjen i henholdsvis minst 30 sekunder og 60 sekunder før administrering. Beholderen skal skylles med ekstra vann eller juice (minst 15 ml) for å fjerne eventuelle rester, og blandingen skal svelges umiddelbart.

Administrering via enteral sonde

Sephience-pulver kan administreres via en enteral sonde 6 Fr eller 8 Fr etter blanding med vann. Produsentens instruksjoner for sonden skal følges før administrering av legemidlet. For instruksjoner om klargjøring av Sephience før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kosthold

Pasienter som behandles med Sephience bør gjennomgå regelmessige kliniske undersøkelser for å, i samarbeid med helsepersonell, sikre et passende inntak av fenylalanin i kosten (f.eks. overvåking av fenylalanin-og tyrosinnivåer i blodet og ernæringsinntak).

Samtidig bruk med dihydrofolatreduktase (DHFR)-hemmere

Samtidig administrering av sepiapterin med DHFR-hemmere (f.eks. trimetoprim, metotreksat, pemetreksed, pralatreksat og trimetreksat) kan kreve hyppigere overvåking av fenylalaninnivåer i blodet (se pkt. 4.5).

Langsiktige sikkerhetsdata

Langsiktige sikkerhetsdata hos pasienter med fenylketonuri er begrenset (se pkt. 4.8 for bivirkninger som hittil er evaluert for sepiapterin).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dosepose, og er så godt som «natriumfritt».

Isomaltinnhold

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sepiapterinreduktase (SR)-hemmere

Oralt administrert sepiapterin absorberes raskt og konverteres hurtig og omfattende av SR og karbonylreduktase til 7,8-dihydrobiopterin (BH2), som deretter ensartet konverteres til BH4 av DHFR. Samtidig administrering av en SR-hemmer forventes å ha minimal effekt på biotransformasjon av sepiapterin på grunn av den kompensatoriske effekten av karbonylreduktase. Normale fenylalaninnivåer i blodet ble rapportert hos pasienter med nedsatt SR. Uansett er forsiktighet og hyppigere overvåking av fenylalanin i blodet anbefalt når Sephience administreres samtidig med SR-hemmere, slik som sulfasalazin eller sulfametoksazol.

DHFR-hemmere

DHFR medierer konverteringen av BH2 til BH4, hemming av DHFR kunne potensielt resultere i lavere BH4-konsentrasjon. Effekten av på konsentrasjonen av sepiapterin er imidlertid forventet å være minimal på grunn av forekomsten av flere eliminasjonsveier. Forsiktighet og hyppigere overvåking av fenylalanin i blodet er påkrevd hos pasienter når sepiapterin administreres sammen med en DHFR-hemmer, slik som trimetoprim, metotreksat, pemetreksed, pralatreksat og trimetreksat (se pkt. 4.4).

Vasodilatoriske legemidler

Forsiktighet anbefales ved samtidig bruk av Sephience med legemidler som forårsaker vasodilatasjon ved å påvirke nitrogenoksid (NO) metabolisme eller virkning, inkludert NO-donorer (f.eks. glyseryltrinitrat [GTN], isosorbiddinitrat [ISDN], natriumnitroprussid [SNP] og molsidomin), fosfodiesterase type 5 (PDE-5)-hemmere (f.eks. sildenafil, vardenafil eller tadalafil) og minoksidil. I dyrestudier hadde BH4 administrert oralt i kombinasjon med en PDE-5-hemmer ingen effekt på blodtrykk.

Levodopa

Det bør utvises forsiktighet ved forskrivning av Sephience til pasienter som mottar behandling med levodopa, og det bør overvåkes for nevrologiske lidelser slik som forverring av kramper, økt opphisselse og irritabilitet, anfall og forverring av anfall.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er en begrenset mengde data på bruk av sepiapterin hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Det er ingen adekvate og velkontrollerte studier med sepiapterin hos gravide kvinner. Som et forsiktighetsiltak er det anbefalt å unngå bruk av Sephience under graviditet.

Amming

Det er ukjent om sepiapterin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Sephience skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Ingen kliniske studier av effekten på human fertilitet har blitt utført for sepiapterin. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Sephience har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Som presentert i tabellen nedenfor var de hyppigste bivirkningene øvre luftveisinfeksjon (19,8 %), hodepine (15,3 %), diaré (14,9 %), etterfulgt av magesmerter (12,2 %), misfarget avføring (4,5 %) og hypofenylalaninemi (2,7 %).

Bivirkningstabell

Oversikten over bivirkninger av sepiapterin var basert på data fra kliniske studier. Hyppigheten av bivirkninger, som presentert i tabellen nedenfor, ble beregnet basert på samlede data fra to pivotale kliniske studier hos pasienter med fenylketonuri (studie PTC923-MD-003-PKU og studie PTC923-MD-004-PKU). Disse dataene inkluderte 222 pasienter som ble eksponert for sepiapterin opptil 60 mg/kg/dag, hvorav: 15 (6,8 %) var < 2 år, 25 (11,3 %) var 2 til < 6 år, 46 (20,7 %) var 6 til < 12 år, 55 (24,8 %) var 12 til < 18 år og 81 (36,5 %) var ≥ 18 år og median varighet av behandlingen (i uker) var 34,286.

Bivirkninger er oppført nedenfor (tabell 6) etter MedDRA-organklassesystem. Innenfor hver organklasse er bivirkningene presentert etter synkende frekvens. Frekvenser er definert som følger: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), svært sjeldne (< 1/10 000) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 6: Bivirkninger

MedDRA-organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Infeksjon i øvre luftveier
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré Magesmerter*
	Vanlige	Misfarget avføring
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Hypofenylalaninemi

* Gruppering av 3 MedDRA-foretrukne begreper: magesmerter, smerter i øvre del av magen, ubehag i magen.

Pediatrisk populasjon

Generelt ble sepiapterin godt tolerert hos pediatriske pasienter i kliniske fenylketonuri-studier. Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos alle aldersgrupper av pediatriske pasienter var konsistente med de hos voksne. Langsiktige sikkerhetsdata er begrenset.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen spesifikk motgift er tilgjengelig for overdosering med Sephience. Behandling av overdosering med Sephience skal bestå av støttende medisinsk behandling, inkludert overvåking av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16AX28

Virkningsmekanisme

Sepiapterin er en naturlig forløper til den enzymatiske kofaktor BH₄, en kritisk kofaktor for fenylalaninhydroksylase (PAH). Sepiapterin fungerer som en dobbel «farmakologisk verge» (sepiapterin og BH₄ hver med sin egen bindingsaffinitet til variant-PAH), inkludert PAH-varianter som vanligvis finnes ved fenylketonuri og som er kjent for å være ufølsomme for BH₄, for å forbedre aktiviteten til det defekte PAH-enzymet, og oppnår en høy konsentrasjon av BH₄ intracellulært. Ved å øke konformasjonsstabiliteten til feilfoldet PAH-enzym og øke de intracellulære konsentrasjonene av BH₄, kan sepiapterin effektivt redusere fenylalaninnivåer i blodet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av sepiapterin ble evaluert i tre kliniske studier hos pasienter med fenylketonuri.

Studie 1 (PTC923-MD-003-PKU) var en 2-delt, global, dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert klinisk studie med 157 pasienter i alle aldre med fenylketonuri.

Del 1 av studien undersøkte responsen på sepiapterin, med 14 dagers åpen behandling med sepiapterin etterfulgt av minimum 14 dagers utvasking av sepiapterin. Videre viste 73,1 % (114/156) av studiedeltakerne en ≥ 15 % reduksjon i fenylalaninnivåer i blodet som respons på sepiapterin. Sepiapterindosen hos pasienter ≥ 2 år var 60 mg/kg/dag.

Forsøkspersonene ble bedt om å fortsette sitt vanlige kosthold uten endringer.

Pasienter ≥ 2 år som opplevde en ≥ 15 % reduksjon i fenylalaninnivåer i blodet ble klassifisert som responsive og fortsatte til del 2 (n = 110). Etter utvaskingsperioden fra del 1 ble pasientene randomisert likt til enten sepiapterin 20 mg/kg/dag i uke 1 og 2, 40 mg/kg/dag i uke 3 og 4, 60 mg/kg/dag i uke 5 og 6 (n = 56) eller placebo (n = 54) i 6 uker. Den primære effekten ble vurdert ut fra gjennomsnittlig endring i fenylalaninnivåer i blodet fra baseline til uke 5 og 6 i den behandlede armen med sepiapterin sammenlignet med gjennomsnittlig endring i placeboarmen hos pasienter som viste en ≥ 30 % reduksjon i fenylalaninnivåer i blodet under del 1. I del 2 var demografien godt balansert mellom de to behandlingsarmene (tabell 7). Median alder på tidspunktet for informert samtykke var 14 år (område: 2 - 54) og deltakerne, med tanke på etnisitet, var hovedsakelig hvite (91,8 %). Mer enn halvparten (65,5 %) av de 110 deltakerne hadde fenylketonuri diagnostisert ved fødselen, og flertallet (82,7 %) hadde «biokjemisk definert» ikke-klassisk fenylketonuri.

Tabell 7: Demografi og baselineegenskaper

	Kun deltakere i del 1 (n = 47)	Randomiserte og behandlede deltakere i del 2			Totalt behandlede deltakere (n = 157)
		Sepiapterin (n = 56)	Placebo (n = 54)	Totalt (n = 110)	
Alder (år)					

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

SD, standardavvik

Forskjellen mellom de to behandlingsgruppene var statistisk signifikant ($p < 0,0001$) (tabell 8).

Tabell 8: Gjennomsnittlig endring i fenylalaninnivåer i blodet fra baseline til uke 5 og uke 6 i del 2 (primært analyseoppsett med fenylalaninreduksjon fra baseline ≥ 30 % i del 1)

	Sepiapterin (n = 49)	Placebo (n = 49)	Differanse sepiapterin kontra placebo	p-verdi
Baseline*				
Gjennomsnitt (SD)	646,11 (253,007)	654,04 (261,542)		
Uke 5 og 6**				
Gjennomsnitt (SD)	236,04 (174,942)	637,85 (259,886)		
Gjennomsnittlig endring fra baseline (mikromol/l)	-410,07 (204,442)	-16,19 (198,642)		
Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline (%)	-62,8 %	1,4 %		
LS-gjennomsnittsestimat for gjennomsnittlig endring fra baseline				
LS gjennomsnitt (SE)	-415,75 (24,066)	-19,88 (24,223)	-395,87 (33,848)	< 0,0001
95 % KI	(-463,52, -367,97)	(-67,97, 28,21)	(-463,07, -328,66)	

KI, konfidensintervall; LS, minste kvadrater; MMRM, blandet modell for gjentatte målinger; SD, standardavvik; SE, standardfeil

* Baseline er gjennomsnittet av dag -1 og dag 1 fenylalaninnivåer i blodet i del 2.

**Fenylalaninkonsentrasjoner i blodet var basert på gjennomsnittlige verdier i uke 5 og 6.

LS gjennomsnitt, standard feil, konfidensintervaller og p-verdier var fra en MMRM med endring i fenylalanin i blodet fra baseline til post-baselinevurderinger som responsvariabel, og faste effekter for behandling, baseline fenylalanin i blodet, baselinefenylalaninstratum, besøk og interaksjon mellom behandling og besøk.

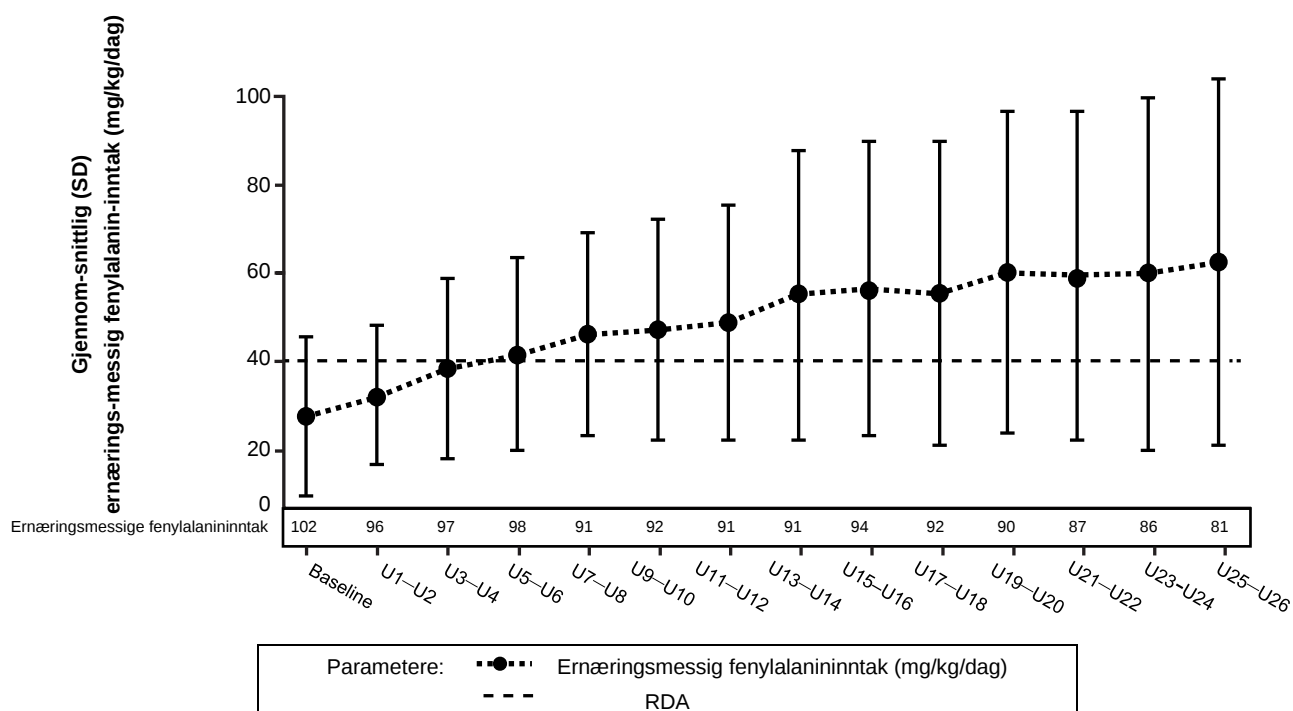
Lignende responser ble observert i pasientpopulasjonen med klassisk fenylketonuri (cPKU), med en 69 % reduksjon i fenylalanin i blodet ved uke 6 hos forsøkspersoner som fikk sepiapterin (n = 6) kontra en økning på 3 % etter placebo (n = 9).

Studie 2 (PKU-002) var en randomisert, åpen, aktivt kontrollert, klinisk proof-of-concept-studie med dobbel overkrysning i fase 2 med sepiapterin hos pasienter med fenylketonuri.

Studien besto av 6 sekvensarmer med 4 pasienter per arm og totalt 24 pasienter. Hver sekvensarm ble randomisert til å motta 7-dagers behandlinger med sepiapterin 60 mg/kg/dag, sepiapterin 20 mg/kg/dag og sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag, i tilfeldig rekkefølge etterfulgt av en 7-dagers utvasking etter hver behandling. Foreløpig effekt ble vurdert ut fra reduksjon av fenylalaninkonsentrasjoner i blodet. Resultater av den ukentlige gjennomsnittsanalysen av primær effekt viste at behandling med sepiapterin resulterte i en reduksjon i fenylalaninkonsentrasjoner i blodet i forhold til baseline som var statistisk signifikant for alle behandlinger (n = 24). En større andel av pasientene som fikk behandling med sepiapterin, uavhengig av dose, opplevde reduksjon av fenylalanin i plasma på minst 10 %, 20 % og 30 % sammenlignet med pasienter som fikk sapropterin 20 mg/kg/dag. Flere pasienter som fikk sepiapterin 60 mg/kg/dag oppnådde normaliserte fenylalaninkonsentrasjoner i plasma (< 120 mikromol/l) og fenylalanin i blodet innenfor målområdet (≤ 360 mikromol/l) sammenlignet med sapropterin 20 mg/kg/dag. Hos forsøkspersoner med cPKU resulterte behandling med sepiapterin (60 mg/kg/dag) i en signifikant reduksjon i fenylalaninkonsentrasjon i blodet i forhold til baseline.

Studie 3 (PTC923-MD-004-PKU) er en pågående, fase 3, multisenter, åpen klinisk studie for å vurdere sikkerhet og ernæringsmessig fenylalanintoleranse under langtidsbehandling med sepiapterin hos pasienter med fenylketonuri. 169 pasienter fikk behandling med sepiapterin 7,5 mg/kg/dag hos deltakere i alderen 0 til < 6 måneder, 15 mg/kg/dag hos deltakere i alderen 6 til < 12 måneder, 30 mg/kg/dag hos deltakere i alderen 12 måneder til < 2 år eller 60 mg/kg/dag hos deltakere i alderen ≥ 2 år. Interimdata indikerer at daglig administrering av sepiapterin er forbundet med en ca. 2,3 ganger økning i gjennomsnittlig daglig fenylalanininntak (27,6 mg/kg/dag ved baseline kontra 62,5 mg/kg/dag ved uke 26) samtidig som fenylalaninnivåene opprettholdes < 360 mikromol/l. De fleste forsøkspersonene oppnådde minst 15 % (76,7 % av deltakerne) eller 30 % (67,4 % av deltakerne) reduksjon i fenylalanin i blodet (figur 1).

Figur 1: Gjennomsnittlig (SD) ernæringsmessig fenylalanininntak over tid under evaluering av ernæringsmessig fenylalanintoleranse (analyseoppsett for ernæringsmessig fenylalanintoleranse)



PKU, fenylketonuri; RDA, anbefalt daglig inntak («recommended daily allowance»); SD, standardavvik; U, uke
 Merk: Baseline er definert som gjennomsnittet av daglig ernæringsmessig fenylalanininntak (mg/kg/dag) ved måned 1. RDA er 0,8 g protein/kg, som tilsvarer ca. 40 mg/kg/dag fenylalanin. Baseline for fenylalaninnivåene i blodet er gjennomsnittet av pre-vurderingsperioden uke 1–2. 1 g protein tilsvarer ca. 50 mg fenylalanin.

Disse dataene indikerer at behandling med sepiapterin kan gjøre det mulig med liberalisering av det svært restriktive kostholdet som pasienter med fenylketonuri må følge.

Pasienter som tidligere har hatt allergier mot eller bivirkninger av syntetisk BH₄, ble ekskludert fra de kliniske studiene.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Sephience i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved HPA (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering absorberes sepiapterin raskt, og maks plasmakonsentrasjon nås etter ca. 1 til 3 timer og reduseres raskt til under kvantifiseringsgrensen (0,75 ng/ml) (vanligvis innen 12 timer). Maksimal plasmakonsentrasjon av sepiapterin ($C_{\max}$) var ca. 2,80 ng/ml etter 60 mg/kg/dag i 7 dager sammen med et fettrikt kosthold med høyt kaloriinnhold. Ingen akkumulering av sepiapterin ble observert etter gjentatt dosering.

Sepiapterin i plasma metaboliseres i stor grad til den farmakologisk aktive metabolitten BH₄. Den tilsynelatende terminale halveringstiden for BH₄ er ca. 5 timer. Både BH₄ $C_{\max}$ og arealet under konsentrasjon-tids-kurven fra tiden null til 24 timer etter dosering (AUC_{0-24t}) økte med dosen, mens økningen var mindre enn doseproporsjonal når sepiapterindosen var over 20 mg/kg. Det er ingen akkumulering av BH₄ etter gjentatte doser med sepiapterin opptil 60 mg/kg i 7 dager.

Virkningen av mat

Når sepiapterin ble administrert sammen med et fettfattigmåltid med lavt kaloriinnhold i doseområdet 20 til 60 mg/kg, var BH₄-eksponeringene 1,69 til 1,72 ganger høyere for $C_{\max}$ og 1,62 til 1,73 ganger høyere for AUC_{0-24t} sammenlignet med inntak under fastende forhold. Når sepiapterin ble administrert sammen med et måltid med høyt fett- og kaloriinnhold, var BH₄-eksponeringene 2,21 til 2,26 ganger høyere for $C_{\max}$ og 2,51 til 2,84 ganger høyere for AUC_{0-24t} sammenlignet med inntak under fastende forhold.

Sepiapterin kan tas sammen med et måltid når som helst på dagen, men til samme tid hver dag.

Distribusjon

Binding av sepiapterin eller BH₄ til plasmaproteiner er lav, og det meste av sepiapterin og BH₄ i plasma kan fritt utøve farmakologiske effekter. *In vitro*-studier viser at sepiapterin er bundet (gjennomsnittlig 15,4 %) til plasmaprotein ved tilstedeværelse av 0,1 % ditiotreitol i konsentrasjonsområdet 0,1 til 10 mikrom. BH₄ var 41,3 % (ved 2 mikrom), 33,0 % (ved 5 mikrom) og 24,1 % (ved 15 mikrom) bundet til protein i humant plasma ved tilstedeværelse av 0,5 % β-merkaptoetanol.

Hos friske pasienter ble forhøyet BH₄-konsentrasjon observert i cerebrospinalvæsken etter gjentatt oralt inntak av sepiapterin.

Biotransformasjon

Sepiapterin metaboliseres av sepiapterinreduktase/karbonylreduktase og DHFR i en to-trinns enveis prosess til å danne BH₄. Metabolismen til BH₄ antas å følge samme vei som endogen BH₄, oksidert mens den fungerer som koenzymer for aromatiske aminosyrehydroksylaser, slik som PAH, tyrosinhydroksylase, tryptofanhydroksylase og alkylglyserol monooksygenase, og nitrogenoksid syntase, og noen metabolitter som 4α-hydroksey-tetrahydrobiopterin og kinonoid dihydrobiopterin, kan resirkuleres for å regenerere BH₄ mediert av pterin-4α-karbinolamin dehydratase og dihydropteridinreduktase.

Omfattende metabolisme av sepiapterin ble observert hos mennesker etter en enkel oral dose med ^{14}C -sepiapterin. Den viktigste metabolske veien involverte oksidasjon/dehydrogenering, reduksjon/oksidasjon, oksidativ deaminering, dehydrering, sidekjedespalting og metylering osv., alene eller i kombinasjon.

Eliminasjon

Etter oral administrering hos friske personer ble sepiapterin i stor grad metabolisert til metabolittene som primært ble skilt ut i avføringen. Plasmasepiapterin falt raskt etter $C_{\max}$ til under kvantifiseringsgrensen, vanligvis innen 12 timer etter dosering. Plasma-BH4 ble redusert mono-eksponentielt etter $C_{\max}$. Den terminale halveringstiden var ca. 5 timer.

Etter en enkel oral dose av ^{14}C -sepiapterin til friske voksne forsøkspersoner, ble gjennomsnittlig 6,71 % dosert radioaktivitet gjenfunnet i urin og 26,18 % i avføring med total kombinert gjenfinning på 32,9 % innen 240 timer. Det meste av denne radioaktiviteten ble gjenfunnet i løpet av de første 48 timene etter dosering (28,2 %). Den totale renale clearance av radioaktivitet avledet fra ^{14}C -sepiapterin var 1,54 l/t (25,6 ml/min). Dannelse av flyktige metabolitter fra sepiapterin i mage-tarmkanalen ble bekreftet i en *in vitro*-studie ved bruk av tarmmikrobiota fra mennesker.

Spesielle populasjoner

Alder

Fenylketonuri-pasienter i alle aldre var inkludert i de kliniske fase-3 studiene. Med unntak av allometrisk effekt på clearance og distribusjonsvolum, ble ingen ytterligere alderseffekter identifisert i den farmakokinetiske populasjonsstudien.

Etnisitet

Høyere eksponering for BH4 ble observert for asiatiske forsøkspersoner. I den japanske ethno-bridging studien ble 10 % til 24 % høyere $\text{AUC}_{0-\text{ siste}}$ og 14 % til 29 % høyere $C_{\max}$ for BH4 observert hos japanere sammenlignet med ikke-japanske forsøkspersoner ved sepiapterindose på 20 til 60 mg/kg.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikkentil og sikkerhet av sepiapterin har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikkentil og sikkerhet av sepiapterin har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Legemiddelinteraksjoner

In vitro-studier

In vitro-studier indikerer at sepiapterin og BH4 sannsynligvis ikke er involvert i CYP450-mediert metabolisme.

In vitro hemmer sepiapterin ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4, og induserer ikke CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

In vivo-studier

Hos friske forsøkspersoner økte samtidig administrering av sepiapterin (20 mg/kg) med en enkeltdose av brystkrefresistensprotein (BCRP)-hemmeren kurkumin (2 g) eksponeringen av BH4 noe. De totale estimerte geometriske gjennomsnittlige rater (GMR) (90 % KI) for BH4 $C_{\max}$ og arealet under konsentrasjon-tids-kurven fra tidspunkt null til tidspunktet for den siste kvantifiserbare målingen ($\text{AUC}_{0-\text{ siste}}$) når sepiapterin ble administrert samtidig med kurkumin sammenlignet med sepiapterin alene var henholdsvis 1,24 (1,15 – 1,33) og 1,20 (1,13 – 1,28). Denne beskjedne økningen anses å ikke være klinisk relevant.

Samtidig administrering av en enkeltdose sepiapterin ved den maksimale terapeutiske dosen på 60 mg/kg sammen med BCRP-substratet rosuvastatin (10 mg) hadde ingen effekt på farmakokinetikken til rosuvastatin. De totale estimerte GMR-verdiene (90 % KI) for rosuvastatin C_{max} og $AUC_{0-siste}$ når rosuvastatin ble administrert samtidig med sepiapterin sammenlignet med rosuvastatin alene, var henholdsvis 1,13 (1,00 – 1,28) og 1,02 (0,93 – 1,13).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Hos rotter ble, etter gjentatt oral administrering, sepiapterinrelatert degenerasjon/regenerasjon av nyretubuli, interstitiell inflammasjon og fibrose observert som et resultat av krystallavsetning i papillæresamlerør. Disse funnene var delvis reversible etter en 4-ukers restitusjonsperiode, og ingen nyretoksisitet forekom ved BH4-eksponeringsnivåer 2 ganger de kliniske BH4-eksponeringsnivåene ved maksimal anbefalt dose for mennesker (MRHD).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460)
Isomalt (E 953)
Mannitol (E 421)
Krysskarmellosenatrium (E 468)
Xantangummi (E 415)
Silika, kolloidal vannfri eller kolloidalt silikondioksid (E 551)
Sukralose (E 955)
Magnesiumstearat (E 470)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Etter rekonstituering

Hver dose skal administreres umiddelbart etter rekonstituering. Den rekonstituerte oppløsningen skal kastes dersom den ikke brukes innen 24 timer ved oppbevaring i kjøleskap (2 °C - 8 °C) eller innen 6 timer ved oppbevaring under 25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Varmeforseglet laminert dosepose av aluminiumsfolie:

Polyetylentereftalat, hvit ekstrudert polyetylen (polyester/foliebinding), aluminiumsfolie (fuktbarriere) og varmemeforseglet ionomerisk harpiks (lim).

Hver eske inneholder 30 doseposer.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Instruksjoner for administrering via enteral sonde

- 1) Sørg for at den enterale sonden (størrelse 6 Fr eller 8 Fr) er fri for obstruksjoner før administrering.
- 2) Skyll den enterale sonden med 10 ml vann.
- 3) Administrer den nødvendige dosen av Sephiencepulver innen 30 minutter etter blanding (se pkt.4.2).
- 4) Skyll den enterale sonden med minst 5 ml (6 Fr-sonde) eller 15 ml (8 Fr-sonde) vann, og administrer skyllevæsken.

Dette legemidlet er kompatibelt for bruk med en enteral sonde av silikon og polyuretan.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Sephience 250 mg pulver i dosepose
sepiapterin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose inneholder 250 mg sepiapterin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder isomalt (E 953). Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver
30 doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Administrer hver dose umiddelbart etter rekonstituering. Kast blandingen dersom den ikke brukes innen 24 timer ved oppbevaring i kjøleskap (2 °C - 8 °C) eller innen 6 timer ved oppbevaring under 25 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/25/1939/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Sephience 250 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

DOSEPOSE AV ALUMINIUM

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Sephience 250 mg pulver i dosepose
sepiapterin
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

250 mg

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Sephience 1 000 mg pulver i dosepose
sepiapterin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose inneholder 1 000 mg sepiapterin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder isomalt (E 953). Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver
30 doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Administrer hver dose umiddelbart etter rekonstituering. Kast blandingen dersom den ikke brukes innen 24 timer ved oppbevaring i kjøleskap (2 °C - 8 °C) eller innen 6 timer ved oppbevaring under 25 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/1/25/1939/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Sephience 1 000 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

DOSEPOSE AV ALUMINIUM

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Sephience 1 000 mg pulver i dosepose
sepiapterin
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 000 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Sephience 250 mg pulver i dosepose
Sephience 1 000 mg pulver i dosepose
sepiapterin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Sephience er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Sephience
3. Hvordan du bruker Sephience
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Sephience
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Sephience er og hva det brukes mot

Sephience inneholder virkestoffet sepiapterin, som er en menneskeskapt versjon av et naturlig forekommende stoff som er nødvendig for å produsere kofaktor BH4. Visse enzymer (proteiner) i kroppen trenger dette for å bryte ned aminosyren fenylalanin til tyrosin.

Sephience brukes til å behandle hyperfenylalaninemi (høye nivåer av fenylalanin i blodet) hos pasienter i alle aldre med fenylketonuri. Kroppen bryter ned proteinet i mat til aminosyrer. Fenylketonuri er en arvelig sykdom der personer ikke kan bryte ned aminosyren fenylalanin, slik at det blir en opphopning av den i blodet og hjernen, noe som kan være skadelig.

Sepiapterin hjelper kroppen med å bryte ned fenylalanin, slik at det skadelige overskuddet av fenylalanin i blodet kan reduseres.

2. Hva du må vite før du bruker Sephience

Bruk ikke Sephience

- dersom du er allergisk overfor sepiapterin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Sephience.

Når du behandles med Sephience, vil legen eller sykepleieren ta jevnlige prøver av blodet ditt for å kontrollere nivåene dine av fenylalanin.

Langtidssikkerhetsdata hos pasienter med fenylketonuri er begrenset (se avsnitt 4 for bivirkninger hittil evaluert for Sephience).

Andre legemidler og Sephience

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. **Spesielt** bør du fortelle legen din om du bruker noen legemidler som kalles «dihydrofolatreduktase-hemmere» (DHFR-hemmere) som inkluderer antibiotika, legemidler som demper immunsystemet og legemidler brukt til å behandle kreft (f.eks. trimetoprim, metotreksat, pemetreksed, pralatreksat og trimetreksat), legemidler som forårsaker utvidelse av blodårer (slik som glyseryltrinitrat, isosorbiddinitrat, natriumnitroprussid, molsidomin, minoksidil) eller levodopa (brukt til å behandle Parkinsons sykdom). Bruk av disse legemidlene kan kreve hyppigere overvåking av blodet ditt.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Som en forsiktighetsregel skal du helst unngå å bruke sepiapterin hvis du er gravid eller ammer.

Sephience forventes ikke å påvirke fertiliteten.

Kjøring og bruk av maskiner

Sephience forventes ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Sephience inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dosepose, og er så godt som «natriumfritt».

Sephience inneholder isomalt (E 953)

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemiddelet.

3. Hvordan du bruker Sephience

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Sephience er tilgjengelig som et pulver som løses opp i væske slik som vann eller eplejuice, eller annen myk mat, og blandingen inntas deretter gjennom munnen. Legemidlet kan også gis gjennom en enteral sonde.

Hvor mye Sephience skal du ta

Dosen, som avhenger av alder og vekt i kilogram (kg), vil bli beregnet av legen som forskriver legemidlet til deg (eller barnet ditt). Basert på den beregnede dosen vil legen oppgi hvor mange doseposer du skal ta daglig.

Den anbefalte dosen er:

Barn yngre enn 2 år

- I alderen yngre enn 6 måneder: 7,5 mg/kg kroppsvekt én gang daglig
- I alderen fra 6 måneder til yngre enn 12 måneder: 15 mg/kg kroppsvekt én gang daglig
- I alderen fra 12 måneder til yngre enn 24 måneder: 30 mg/kg kroppsvekt én gang daglig

Voksne og barn i alderen 2 år og eldre

Den anbefalte dosen er 60 mg/kg kroppsvekt én gang daglig.

Slik tar du Sephience

Sephience kan blandes med vann, eplejuice eller myk mat som eplemos eller syltetøy. Dosen er basert på alder og kroppsvekt. Legen vil fortelle deg:

- Hvilken dosepose som skal brukes (250 mg eller 1 000 mg)
- Mengden vann, eplejuice eller myk mat som skal tilsettes Sephience
- Mengden du må ta for å få den forskrevne dosen
- Hvis nødvendig kan Sephience administreres via en enteral sonde. Spør lege, apotek eller sykepleier om hvordan du gjør dette.

Det er 4 doseringsgrupper basert på alder og vekt.

1. Til spedbarn under 12 måneder og som veier 16 kg eller mindre (se tabell 1)

- Ta dette legemidlet nøyaktig som legen din har fortalt deg i henhold til din forskrevne dose.
- **Én** dosepose skal brukes for pasienter i denne doseringsgruppen.
- Før du åpner doseposen med Sephiencepulver, skal den ristes eller dunkes lett mot en hard flate for å sikre at pulveret er i bunnen av doseposen.
- Åpne doseposen med Sephiencepulver ved å rive forsiktig eller klippe av toppen på doseposen.
- Bland **én** 250 mg dosepose med **9 ml** vann eller eplejuice.
- Bland godt i minst 30 sekunder eller mer til det ikke er klumper i blandingen.
- Når alt er blandet, skal blandingen gis umiddelbart. Blandingene kan oppbevares i inntil 24 timer i kjøleskap (2 °C - 8 °C) eller i inntil 6 timer når den oppbevares under 25 °C.
- Hvis blandingen ikke gis umiddelbart, skal den blandes på nytt rett før administrering i minst 30 sekunder eller mer til det ikke er klumper i blandingen.
- Gi den nødvendige dosen (se tabell 1) i munnen med en sprøyte eller i den enterale sonden.
- Skyll sprøyten med ekstra vann eller eplejuice (minst 15 ml), og svelg dette for å være sikker på at full dose blir tatt.

Tabell 1: Hvordan beregne dosen til barn under 12 måneder etter kroppsvekt

Vekt (kg)	Dose: 7,5 mg/kg/dag		Dose: 15 mg/kg/dag	
	Alder: 0 til yngre enn 6 måneder		Alder: 6 måneder til yngre enn 12 måneder	
	Antall 250 mg doseposer som skal brukes	Volum som skal gis (ml)	Antall 250 mg doseposer som skal brukes	Volum som skal gis (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. Til barn i alderen 12 måneder til yngre enn 2 år og som veier 16 kg eller mindre (se tabell 2)

- Ta dette legemidlet nøyaktig som legen din har fortalt deg i henhold til din forskrevne dose.
- Før du åpner doseposen(e) med Sephiencepulver, skal den ristes eller dunkes lett mot en hard flate for å sikre at pulveret er i bunnen av doseposen.

- Åpne doseposen(e) med Sephiencepulver ved å rive forsiktig eller klippe av toppen på doseposen.
- Bland hver 250 mg dosepose (se tabell 2) med **9 ml** vann eller eplejuice. Når det anbefales flere enn én dosepose, kan doseposene blandes sammen med den tilsvarende mengden vann eller eplejuice (f.eks. to 250 mg doseposer blandet med 18 ml vann eller eplejuice).
- Bland godt i minst 30 sekunder eller mer til det ikke er klumper i blandingen.
- Når alt er blandet, skal dosen gis umiddelbart. Blandingen kan oppbevares i inntil 24 timer i kjøleskap (2 °C - 8 °C) eller i inntil 6 timer når den oppbevares under 25 °C.
- Hvis blandingen ikke tas umiddelbart, skal den blandes på nytt rett før administrering i minst 30 sekunder eller mer til det ikke er klumper i blandingen.
- Gi den nødvendige dosen (se tabell 2) i munnen med en sprøyte eller i den enterale sonden.
- Skyll sprøyten med ekstra vann eller eplejuice (minst 15 ml), og svelg dette for å være sikker på at full dose blir tatt.

Tabell 2: Hvordan beregne dosen til barn i alderen 12 måneder til yngre enn 2 år etter kroppsvekt

Vekt (kg)	Dose: 30 mg/kg/dag	
	Alder: 12 måneder til yngre enn 2 år	
	Antall 250 mg doseposer	Volum som skal gis (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. Til barn i alderen 2 år og eldre og som veier 16 kg eller mindre (se tabell 3)

- Ta dette legemidlet nøyaktig som legen din har fortalt deg i henhold til din forskrevne dose.
- Før du åpner doseposen(e) med Sephiencepulver, skal den ristes eller dunkes lett mot en hard flate for å sikre at pulveret er i bunnen av doseposen.
- Åpne doseposen(e) med Sephiencepulver ved å rive forsiktig eller klippe av toppen på doseposen.
- Bland hver 250 mg dosepose (se tabell 3) med **9 ml** vann eller eplejuice. Doseposene kan blandes sammen med den tilsvarende mengden vann eller eplejuice (f.eks. to 250 mg doseposer blandet med 18 ml vann eller eplejuice).
- Bland godt i minst 30 sekunder eller mer til det ikke er klumper i blandingen.
- Når alt er blandet, skal dosen gis umiddelbart. Blandingen kan oppbevares i inntil 24 timer i kjøleskap (2 °C - 8 °C) eller i inntil 6 timer når den oppbevares under 25 °C.
- Hvis blandingen ikke tas umiddelbart, skal den blandes på nytt rett før administrering i minst 30 sekunder eller mer til det ikke er klumper i blandingen.
- Gi den nødvendige dosen (se tabell 3) i munnen med en sprøyte eller i den enterale sonden.
- Skyll sprøyten med ekstra vann eller eplejuice (minst 15 ml), og svelg dette for å være sikker på at full dose blir tatt.

Tabell 3: Hvordan beregne dosen til pasienter i alderen 2 år og eldre som veier 16 kg eller mindre

Vekt (kg)	Dose: 60 mg/kg/dag	
	Alder: 2 år og eldre	
	Antall 250 mg doseposer	Volum som skal gis (ml)
5	2	12
6	2	14,4
7	2	16,8
8	2	19,2
9	3	21,6
10	3	24
11	3	26,4
12	3	28,8
13	4*	31,2
14	4*	33,6
15	4*	36
16	4*	38,4

* I stedet for fire 250 mg doseposer kan én hel 1 000 mg dosepose blandes med 36 ml vann eller eplejuice. Denne blandingen skal administreres med en sprøyte, i henhold til volumet som er angitt i tabell 3.

4. Til pasienter i alderen 2 år og eldre og som veier 16 kg eller mer (se tabell 4)

- Ta dette legemidlet nøyaktig som legen din har fortalt deg i henhold til din forskrevne dose.
- Før du åpner doseposen(e) med Sephiencepulver, skal den ristes eller dunkes lett mot en hard flate for å sikre at pulveret er i bunnen av doseposen.
- Åpne doseposen(e) med Sephiencepulver ved å rive forsiktig eller klippe av toppen på doseposen.
- Bland hver dosepose (se tabell 4) med vann eller eplejuice (9 ml for hver 250 mg dosepose, 20 ml for hver 1 000 mg dosepose) eller 2 spiseskjeer eplemos eller syltetøy. Når det anbefales flere enn én dosepose, kan doseposene blandes sammen med den tilsvarende mengden vann eller eplejuice (f.eks. én 250 mg dosepose blandet med 9 ml vann eller eplejuice og én 1 000 mg dosepose blandet med 20 ml vann eller eplejuice).
- Hvis du bruker vann eller eplejuice, skal alt blandes godt i minst 30 sekunder eller mer til det ikke er klumper i blandingen.
- Hvis du bruker eplemos eller syltetøy, skal alt blandes godt i minst 60 sekunder eller mer til det ikke er klumper i blandingen.
- Når alt er blandet, skal dosen gis umiddelbart. Blanding kan oppbevares i inntil 24 timer i kjøleskap (2 °C - 8 °C) eller i inntil 6 timer når den oppbevares under 25 °C.
- Hvis blandingen ikke tas umiddelbart, skal den blandes på nytt rett før administrering i minst 30 sekunder eller 60 sekunder som angitt ovenfor.
- Drikk eller gi den nødvendige dosen (se tabell 4) i munnen med et glass eller en plastkopp eller gi den nødvendige dosen i den enterale sonden.
- Skyll beholderen med ekstra vann eller eplejuice (minst 15 ml), og svelg dette for å sikre at full dose blir tatt.

Tabell 4: Hvordan beregne det nødvendige volumet for dosen til pasienter i alderen 2 år og eldre og som veier 16 kg eller mer

Antall 250 mg doseposer	Antall 1 000 mg doseposer	Volum av vann eller eplejuice som skal tilsettes (ml)
0	1	20
1	1	29
2	1	38
3	1	47
0	2	40
1	2	49

Antall 250 mg doseposer	Antall 1 000 mg doseposer	Volum av vann eller eplejuice som skal tilsettes (ml)
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

Dersom du har glemt å ta Sephience

Dersom du glemmer å ta dosen til riktig tid, ta den så snart du husker det samme dag, eller neste dag som vanlig.

Du skal **ikke** ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Sephience

Ikke avbryt behandlingen med Sephience uten først å ha diskutere dette med legen din, fordi fenylalaninnivåene i blodet ditt kan øke.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme mer enn 1 av 10 personer)

- Infeksjon i øvre luftveier (nese og hals)
- Hodepine
- Diaré
- Magesmerter

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- Uvanlig farget avføring
- Lave nivåer av fenylalanin (en essensiell aminosyre) i blodet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Sephience

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på doseposen og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Når legemidlet er blandet, skal det tas umiddelbart. Blandingen kan oppbevares i inntil 24 timer i kjøleskap (2 °C - 8 °C) eller i inntil 6 timer under 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Sephience

- Virkestoff er sepiapterin. Hver dosepose inneholder 250 mg eller 1 000 mg sepiapterin.
- Andre innholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460), isomalt (E 953), mannitol (E 421), krysskarmellosenatrium (E 468), xantangummi (E 415), kolloidal vannfri silika eller kolloidalt silikondioksid (E 551), sukralose (E 955) og magnesiumstearat (E 470). Se avsnitt 2 for mer informasjon om isomalt (E 953) og natrium.

Hvordan Sephience ser ut og innholdet i pakningen

Pulveret er gult til oransje.

Pulveret leveres i doseposer til engangsbruk med 250 mg eller 1 000 mg sepiapterin.

Sephience er tilgjengelig i esker som inneholder 30 doseposer med 250 mg eller 1 000 mg.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

PTC Therapeutics International Limited

Unit 1, 52-55 Sir John Rogerson's Quay

Dublin 2, D02 NA07

Irland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.