

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sephience 250 mg oralt pulver i dospåse  
Sephience 1 000 mg oralt pulver i dospåse

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Sephience 250 mg oralt pulver i dospåse

Varje dospåse innehåller 250 mg sepiapterin.

Sephience 1 000 mg oralt pulver i dospåse

Varje dospåse innehåller 1 000 mg sepiapterin.

Hjälpämne(n) med känd effekt

*Sephience 250 mg oralt pulver i dospåse*  
Varje dospåse innehåller 400 mg isomalt.

*Sephience 1 000 mg oralt pulver i dospåse*  
Varje dospåse innehåller 1 600 mg isomalt.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Oralt pulver.

Gult till orange pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Sephience är avsett för behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos vuxna och pediatrika patienter med fenylketonuri (PKU).

### 4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Sephience måste initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av PKU.

#### Dosering

Den rekommenderade dosen (mg/kg/dag) av Sephience som ska administreras oralt en gång dagligen är baserad på ålder och kroppsvikt (se tabell 1). Högst rekommenderad dos är 60 mg/kg/dag.

Rekommenderad dos av Sephience hos patienter i åldern  $\geq 2$  år är 60 mg/kg/dag. Dosen kan dock justeras till en lägre dos om den behandlande läkaren anser det nödvändigt eller lämpligt.

**Tabell 1: Rekommenderad dos baserad på patientens ålder och kroppsvikt**

| Ålder                  | Rekommenderad dos (mg/kg) av Sephience per dag |
|------------------------|------------------------------------------------|
| 0 till < 6 månader     | 7,5 mg/kg/dag                                  |
| 6 till < 12 månader    | 15 mg/kg/dag                                   |
| 12 månader till < 2 år | 30 mg/kg/dag                                   |
| $\geq 2$ år            | 60 mg/kg/dag                                   |

Tabellerna 2 till 5 nedan ger doseringsinformation efter åldersgrupp för patienter som väger 16 kg eller mindre vid olika doser (7,5, 15, 30 och 60 mg/kg/dag).

**Tabell 2: Rekommenderad dos av Sephience oralt pulver i dospåse enligt kroppsvikt hos barn i åldern under 6 månader**

| Dos       | 7,5 mg/kg/dag      |                         |                                           |
|-----------|--------------------|-------------------------|-------------------------------------------|
| Ålder     | 0 till < 6 månader |                         |                                           |
| Vikt (kg) | Total dos (mg)     | Antal dospåsar (250 mg) | Administrerad dosvolym (ml)<br>(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: Rekommenderad dos av Sephience oralt pulver i dospåse enligt kroppsvikt hos barn i åldern 6 månader till under 12 månader**

| Dos       | 15 mg/kg/dag                |                         |                                           |
|-----------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|
| Ålder     | 6 månader till < 12 månader |                         |                                           |
| Vikt (kg) | Total dos (mg)              | Antal dospåsar (250 mg) | Administrerad dosvolym (ml)<br>(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                                       |

| <b>Dos</b>       | <b>15 mg/kg/dag</b>                   |                                |                                                   |
|------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Ålder</b>     | <b>6 månader till &lt; 12 månader</b> |                                |                                                   |
| <b>Vikt (kg)</b> | <b>Total dos (mg)</b>                 | <b>Antal dospåsar (250 mg)</b> | <b>Administrerad dosvolym (ml)<br/>(25 mg/ml)</b> |
| 12               | 180                                   | 1                              | 7,2                                               |
| 13               | 195                                   | 1                              | 7,8                                               |
| 14               | 210                                   | 1                              | 8,4                                               |
| 15               | 225                                   | 1                              | 9                                                 |
| 16               | 240                                   | 1                              | 9,6                                               |

**Tabell 4: Rekommenderad dos av Sephience oralt pulver i dospåse enligt kroppsvikt hos barn i åldern 12 månader till under 2 år**

| <b>Dos</b>       | <b>30 mg/kg/dag</b>              |                                |                                                   |
|------------------|----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Ålder</b>     | <b>12 månader till &lt; 2 år</b> |                                |                                                   |
| <b>Vikt (kg)</b> | <b>Total dos (mg)</b>            | <b>Antal dospåsar (250 mg)</b> | <b>Administrerad dosvolym (ml)<br/>(25 mg/ml)</b> |
| 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: Rekommenderad dos av Sephience oralt pulver i dospåse enligt kroppsvikt hos barn i åldern 2 år och äldre**

| <b>Dos</b>       | <b>60 mg/kg/dag</b>   |                                |                                                   |
|------------------|-----------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Ålder</b>     | <b>≥ 2 år</b>         |                                |                                                   |
| <b>Vikt (kg)</b> | <b>Total dos (mg)</b> | <b>Antal dospåsar (250 mg)</b> | <b>Administrerad dosvolym (ml)<br/>(25 mg/ml)</b> |
| 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 stället för fyra 250 mg dospåsar kan en full dospåse på 1 000 mg blandas med 36 ml vatten eller äppeljuice. Denna blandning ska administreras med en spruta enligt administrerad dosvolym som anges i tabell 5.

*Rekommenderad dos av Sephience oralt pulver i dospåse enligt kroppsvikt hos barn i åldern 2 år och äldre som väger 16 kg eller mer*

Rekommenderad dos är 60 mg/kg/dag.

För underhållsdoser på mer än eller lika med 1 000 mg ska den beräknade dagliga dosen avrundas till närmaste multipel av 250 mg eller 1 000 mg, beroende på vad som är lämpligt. Till exempel ska en beräknad dos på 1 251-1 374 mg avrundas nedåt till 1 250 mg, vilket motsvarar 1 x 250 mg dospåse och 1 x 1 000 mg dospåse. En beräknad dos på 1 375-1 499 mg ska avrundas uppåt till 1 500 mg, vilket motsvarar 2 x 250 mg dospåsar och 1 x 1 000 mg.

#### *Missad dos*

En missad dos ska tas så snart som möjligt. Det normala doseringsschemat ska återupptas följande dag.

#### Utsättning av behandling

I den kliniska pivotala fas 3-studien användes ett tröskelvärde på 15 % eller högre sänkning av nivåerna av fenylalanin i blodet för att fastställa respons.

Inga kontrollerade data om effekt och säkerhet finns tillgängliga för patienter som inte upplever en sänkning av nivåerna av fenylalanin i blodet på 15 % eller högre efter att ha fått sepiapterin i 14 dagar. Den behandlande läkaren avgör om en patient med PKU svarar på behandlingen och om läkemedlet ska sättas ut.

#### Särskilda populationer

##### *Äldre*

Säkerhet och effekt för Sephience för patienter i åldern 65 år och äldre har inte fastställts. Försiktighet ska iakttas vid förskrivning till patienter i åldern 65 år och äldre.

##### *Nedsatt njurfunktion*

Säkerhet och effekt för Sephience för patienter med nedsatt njurfunktion har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.2).

##### *Nedsatt leverfunktion*

Säkerhet och effekt för Sephience för patienter med nedsatt leverfunktion har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.2).

##### *Pediatrisk population*

I kliniska fas 3-studier av Sephience upplevde några pediatriska patienter hypofenylalaninemi, vilket inkluderade några patienter med flera olika låga nivåer av fenylalanin i blodet (se avsnitt 4.8).

#### Administreringssätt

Oral användning.

Sephience ska administreras en gång dagligen i samband med måltid, med användning av mg/kg-dosering.

Sephience oralt pulver levereras i individuella dospåsar på 250 mg eller 1 000 mg och ska blandas i vatten, äppeljuice eller en liten mängd mjuk mat såsom äppelmos och sylt.

Sephience är avsett för långtidsanvändning.

#### *Patienter som väger mindre än 16 kg*

Sephience ska blandas med vatten eller äppeljuice (9 ml per 250 mg dospåse; 36 ml per 1 000 mg dospåse). En del av denna blandning motsvarande den nödvändiga dosen ska administreras oralt via en oral doseringsspruta. Innan beredningen dras upp i doseringssprutan ska den blandas väl i minst 30 sekunder tills den är jämn och fri från klumpar. Efter blandning ska dosen administreras omedelbart. Om den inte administreras omedelbart kan den flytande blandningen administreras inom 6 timmar eller 24 timmar, vid förvaring i rumstemperatur (högst 25 °C) respektive kylskåp (2°C-8 °C). Före administrering ska beredningen blandas en gång till i minst 30 sekunder. Sprutan ska sköljas med ytterligare vatten eller juice (minst 15 ml) för att få med eventuella rester. Det ytterligare vattnet eller juicen ska sväljas omedelbart.

#### *Patienter som väger 16 kg eller mer*

Sephience ska blandas med vatten eller äppeljuice (9 ml per 250 mg dospåse; 20 ml per 1 000 mg dospåse) eller mjuk mat (totalt 2 matskedar). Beredningen ska blandas väl i minst 30 sekunder med vatten eller äppeljuice och i minst 60 sekunder med mjuk mat tills den är jämn och fri från klumpar. Efter blandning ska dosen administreras omedelbart. Om den inte administreras omedelbart kan flytande blandningar och blandningar med mjuk mat administreras inom 6 timmar eller 24 timmar, vid förvaring i rumstemperatur (högst 25 °C) respektive kylskåp (2°C-8 °C). Före administrering ska flytande blandningar och blandningar med mjuk mat blandas en gång till i minst 30 sekunder respektive 60 sekunder. Behållaren ska sköljas med ytterligare vatten eller juice (minst 15 ml) för att få med eventuella rester. Det ytterligare vattnet eller juicen ska sväljas omedelbart.

#### Administrering via enteral matningssond

Sephience oralt pulver kan administreras via en enteral matningssond 6 Fr eller 8 Fr efter blandning med vatten. Tillverkarens anvisningar för matningssonden ska följas före administrering av läkemedlet. Anvisningar om beredning av Sephience före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Kostintag

Patienter som behandlas med Sephience ska genomgå regelbundna kliniska undersökningar för anpassning till vårdgivarens rekommendationer om lämpligt intag av fenylalanin i kosten (såsom övervakning av blodnivåer av fenylalanin och tyrosin samt näringsintag).

#### Samtidig användning med dihydrofolatreduktas (DHFR)-hämmare

Samtidig administrering av sepiapterin med DHFR-hämmare (t.ex. trimetoprim, metotrexat, pemetrexed, pralatrexat och trimetrexat) kan kräva tätare övervakning av blodnivåer av fenylalanin (se avsnitt 4.5).

#### Långsiktiga säkerhetsdata

Långsiktiga säkerhetsdata för patienter med PKU är begränsade (se avsnitt 4.8 för biverkningar som hittills utvärderats för sepiapterin).

#### Hjälpämnen med känd effekt

##### *Natriuminnehåll*

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dospåse, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### *Isomaltinnehåll*

Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Sepiapterinreduktas (SR)-hämmare

Oralt administrerat sepiapterin absorberas snabbt och det omvandlas hastigt och omfattande av SR och karbonylreduktas till 7,8-dihydrobiopterin (BH2), som sedan enkelriktat omvandlas till BH4 av DHFR. Samtidig administrering av en SR-hämmare förväntas ha minimal effekt på metabolismen av sepiapterin på grund av den kompensatoriska effekten av karbonylreduktas. Normala fenylalaninnivåer i blodet rapporterades hos patienter med SR-brist. Försiktighet och tätare övervakning av blodnivåerna av fenylalanin rekommenderas dock när Sephience administreras samtidigt med SR-hämmare, såsom sulfasalazin eller sulfametoxazol.

### DHFR-hämmare

DHFR medierar omvandlingen av BH2 till BH4 och hämning av DHFR skulle potentiellt kunna leda till lägre BH4-koncentration. Denna inverkan på sepiapterinkoncentrationen förväntas dock vara minimal på grund av förekomsten av ett flertal vägar för elimineringen. Försiktighet och tätare övervakning av fenylalaninnivåer i blodet hos patienter krävs dock när sepiapterin administreras samtidigt med en DHFR-hämmare, såsom trimetoprim, metotrexat, pemetrexed, pralatrexat och trimetrexat (se avsnitt 4.4).

### Kärlvidgande läkemedel

Försiktighet rekommenderas vid samtidig användning av Sephience med läkemedel som orsakar kärlvidgning genom att påverka metabolism eller verkan av kväveoxid (NO), inklusive klassiska NO-givare (t.ex. nitroglycerin, isosorbiddinitrat, natriumnitroprussid och molsidomin), fosfodiesteras typ 5 (PDE-5)-hämmare (t.ex. sildenafil, vardenafil eller tadalafil) och minoxidil. I djurstudier hade BH4 administrerat oralt i kombination med en PDE-5-hämmare ingen effekt på blodtrycket.

### Levodopa

Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av Sephience till patienter som behandlas med levodopa för att övervaka neurologiska sjukdomar såsom skov av krampanfall, förhöjd retbarhet och irritabilitet, kramper och skov av kramper.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av sepiapterin hos gravida kvinnor. Data från djurstudier visar inga direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier med sepiapterin hos gravida kvinnor. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Sephience under graviditet.

### Amning

Det är okänt om sepiapterin/metaboliter från sepiapterin utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Sephience efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

## Fertilitet

Inga kliniska studier avseende effekten på fertilitet hos människa har utförts för sepiapterin. Data från djurstudier visar inga direkta eller indirekta fertilitetseffekter (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Sephience har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Som anges i tabellen nedan var de vanligaste biverkningarna övre luftvägsinfektion (19,8 %), huvudvärk (15,3 %) och diarré (14,9 %), följt av buksmärtor (12,2 %), missfärgad avföring (4,5 %) och hypofenylalaninemi (2,7 %).

#### Lista i tabellform över biverkningar

Urvalet av biverkningar av sepiapterin har baserats på evidens från kliniska prövningar. Frekvensen av biverkningar, enligt nedanstående lista i tabellform, beräknades utifrån sammanslagna data från de två pivotala kliniska studierna hos patienter med PKU (studie PTC923-MD-003-PKU och studie PTC923-MD-004-PKU). Dessa data inkluderade 222 patienter som exponerades för sepiapterin upp till 60 mg/kg/dag, varav 15 (6,8 %) var i åldern < 2 år, 25 (11,3 %) var i åldern 2 till < 6 år, 46 (20,7 %) var i åldern 6 till < 12 år, 55 (24,8 %) var i åldern 12 till < 18 år och 81 (36,5 %) var i åldern ≥ 18 år. Medianvärdet för behandlingstiden (i veckor) var 34,286.

Biverkningar listas nedan (tabell 6) enligt MedDRA-klassificering av organsystem. Föredragna termer anges i fallande frekvens inom varje organsystem. Frekvenser definieras enligt följande: ”mycket vanliga” (≥ 1/10), ”vanliga” (≥ 1/100, < 1/10), ”mindre vanliga” (≥ 1/1 000, < 1/100), ”sällsynta” (≥ 1/10 000, < 1/1 000), ”mycket sällsynta” (< 1/10 000), och ”ingen känd frekvens” (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 6: Biverkningar**

| <b>MedDRA-klassificering av organsystem</b> | <b>Frekvens</b> | <b>Biverkningar</b>    |
|---------------------------------------------|-----------------|------------------------|
| <b>Infektioner och infestationer</b>        | Mycket vanliga  | Övre luftvägsinfektion |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>   | Mycket vanliga  | Huvudvärk              |
| <b>Magtarmkanalen</b>                       | Mycket vanliga  | Diarré<br>Buksmärta*   |
|                                             | Vanliga         | Missfärgad avföring    |
| <b>Metabolism och nutrition</b>             | Vanliga         | Hypofenylalaninemi     |

\* Gruppering av 3 föredragna termer enligt MedDRA: buksmärtor, övre buksmärtor, bukobehag.

#### Pediatrisk population

I kliniska PKU-studier tolererades sepiapterin väl hos pediatrika patienter. Frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar i alla åldersgrupper av pediatrika patienter överensstämde med de hos vuxna. Det finns begränsade data om långsiktig säkerhet.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## **4.9 Överdosering**

Ingen specifik antidot finns tillgänglig för överdosering med Sephience. Behandling av överdosering med Sephience ska bestå av stödjande sjukvård, inklusive övervakning av vitalparametrar och observation av patientens kliniska status.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC-kod: A16AX28

#### Verkningsmekanism

Sepiapterin är en naturlig prekursor till den enzymatiska kofaktorn BH<sub>4</sub>, som är en kritisk kofaktor för fenylalaninhydroxylas (*phenylalanine hydroxylase*, PAH). Sepiapterin verkar som en dubbel farmakologisk chaperon (sepiapterin och BH<sub>4</sub> med sin egen bindningsaffinitet till variant-PAH), inklusive PAH-varianter som vanligen finns vid PKU och som är kända för att vara okänsliga för BH<sub>4</sub>, för att förbättra aktiviteten hos det defekta PAH-enzymet och uppnå en hög koncentration av BH<sub>4</sub> intracellulärt. Genom att förstärka den konformationella stabiliteten hos felveckade PAH-enzymmer och öka de intracellulära koncentrationerna av BH<sub>4</sub> kan sepiapterin effektivt sänka blodnivåerna av fenylalanin.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av sepiapterin utvärderades i tre kliniska studier hos patienter med PKU.

**Studie 1 (PTC923-MD-003-PKU)** var en global, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad klinisk studie i två delar med 157 patienter i alla åldrar med PKU.

Del 1 av studien undersökte responsen på sepiapterin, med 14 dagars öppen behandling med sepiapterin följt av minst 14 dagars sepiapterin-washout. Dessutom visade 73,1 % (114/156) av studiedeltagarna en  $\geq 15$  % sänkning av blodnivåerna av fenylalanin som respons på sepiapterin. Sepiapterin-dosen hos patienter i åldern  $\geq 2$  år var 60 mg/kg/dag.

Patienterna instruerades att fortsätta med sin vanliga kost utan modifiering. Patienter i åldern  $\geq 2$  år som upplevde en  $\geq 15$  % sänkning av blodnivån av fenylalanin klassificerades som responsiva och fortsatte in i del 2 (n = 110). Efter washout-perioden från del 1 randomiserades patienterna jämnt till antingen sepiapterin 20 mg/kg/dag vecka 1 och vecka 2, 40 mg/kg/dag vecka 3 och vecka 4, 60 mg/kg/dag vecka 5 och vecka 6 (n = 56), eller placebo (n = 54) i 6 veckor. Den primära effekten bedömdes genom den genomsnittliga förändringen av blodnivåerna av fenylalanin från baslinjen till vecka 5 och vecka 6 i den sepiapterin-behandlade gruppen jämfört med den genomsnittliga förändringen i placebogruppen hos patienter som uppvisade en sänkning på  $\geq 30$  % av blodnivån av fenylalanin under del 1. I del 2 var demografin väl balanserad mellan de två behandlingsgrupperna (tabell 7). Medianåldern vid tidpunkten för informerat samtycke var 14 år (intervall: 2-54) och deltagarna var med avseende på ras huvudsakligen vita (91,8 %). Mer än hälften (65,5 %) av de 110 deltagarna hade diagnostiserats med PKU vid födseln och majoriteten (82,7 %) hade "biokemiskt definierad" icke-klassisk PKU.

**Tabell 7: Demografi och baslinjeegenskaper**

|                       | Endast deltagare i del 1<br>(N = 47) | Randomiserade och behandlade deltagare i del 2 |                     |                     | Totalt antal behandlade deltagare<br>(N = 157) |
|-----------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------|---------------------|------------------------------------------------|
|                       |                                      | Sepiapterin<br>(N = 56)                        | Placebo<br>(N = 54) | Totalt<br>(N = 110) |                                                |
| Ålder (år)            |                                      |                                                |                     |                     |                                                |
| n                     | 47                                   | 56                                             | 54                  | 110                 | 157                                            |
| Medelvärde (SD)       | 18,4 (15,07)                         | 16,5 (11,12)                                   | 18,4 (10,65)        | 17,4 (10,88)        | 17,7 (12,24)                                   |
| Median (min, max)     | 15,0 (1; 61)                         | 13,0 (2; 47)                                   | 15,0 (4; 54)        | 14,0 (2; 54)        | 14,0 (1; 61)                                   |
| Ålderskategori, 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, standardavvikelse (standard deviation)

Skillnaden mellan de två behandlingsgrupperna var statistiskt signifikant ( $p < 0,0001$ ) (tabell 8).

**Tabell 8: Genomsnittlig förändring av blodnivåer av fenylalanin från baslinjen till vecka 5 och vecka 6 i del 2 (primär analysuppsättning med en sänkning av fenylalanin från baslinjen på ≥ 30 % under del 1)**

|                                                                        | Sepiapterin<br>(N = 49) | Placebo<br>(N = 49) | Skillnad mellan<br>sepiapterin och<br>placebo | p-värde  |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------|-----------------------------------------------|----------|
| Baslinje*                                                              |                         |                     |                                               |          |
| Medelvärde (SD)                                                        | 646,11<br>(253,007)     | 654,04 (261,542)    |                                               |          |
| Vecka 5 och vecka 6**                                                  |                         |                     |                                               |          |
| Medelvärde (SD)                                                        | 236,04<br>(174,942)     | 637,85 (259,886)    |                                               |          |
| Genomsnittlig<br>förändring från baslinjen<br>(µmol/l)                 | -410,07<br>(204,442)    | -16,19 (198,642)    |                                               |          |
| Genomsnittlig<br>procentuell förändring<br>från baslinjen (%)          | -62,8 %                 | 1,4 %               |                                               |          |
| Genomsnittlig LS-skattning för genomsnittlig förändring från baslinjen |                         |                     |                                               |          |
| LS-medelvärde (SE)                                                     | -415,75<br>(24,066)     | -19,88 (24,223)     | -395,87 (33,848)                              | < 0,0001 |
| 95 % KI                                                                | (-463,52,<br>-367,97)   | (-67,97, 28,21)     | (-463,07,<br>-328,66)                         |          |

KI, konfidensintervall; LS, minsta kvadrater (*least squares*); MMRM, blandad modell för upprepade mätningar (*mixed model for repeated measures*); Phe, fenylalanin (*phenylalanine*); SD, standardavvikelse (*standard deviation*); SE, standardfel (*standard error*)

\* Baslinjen är genomsnittet av blodnivåerna av fenylalanin för dag -1 och dag 1 i del 2.

\*\* Blodkoncentrationer av fenylalanin baserades på genomsnittliga värden under vecka 5 och vecka 6.

LS-medelvärden, standardfel, konfidensintervall och p-värden var från en MMRM med bedömningar av förändring av fenylalanin i blodet från baslinjen till efter baslinjen som responsvariabel, samt fasta effekter för interaktion mellan behandling, blodnivå av fenylalanin vid baslinjen, fenylalanin-stratum vid baslinjen, besök och behandling-per-besök.

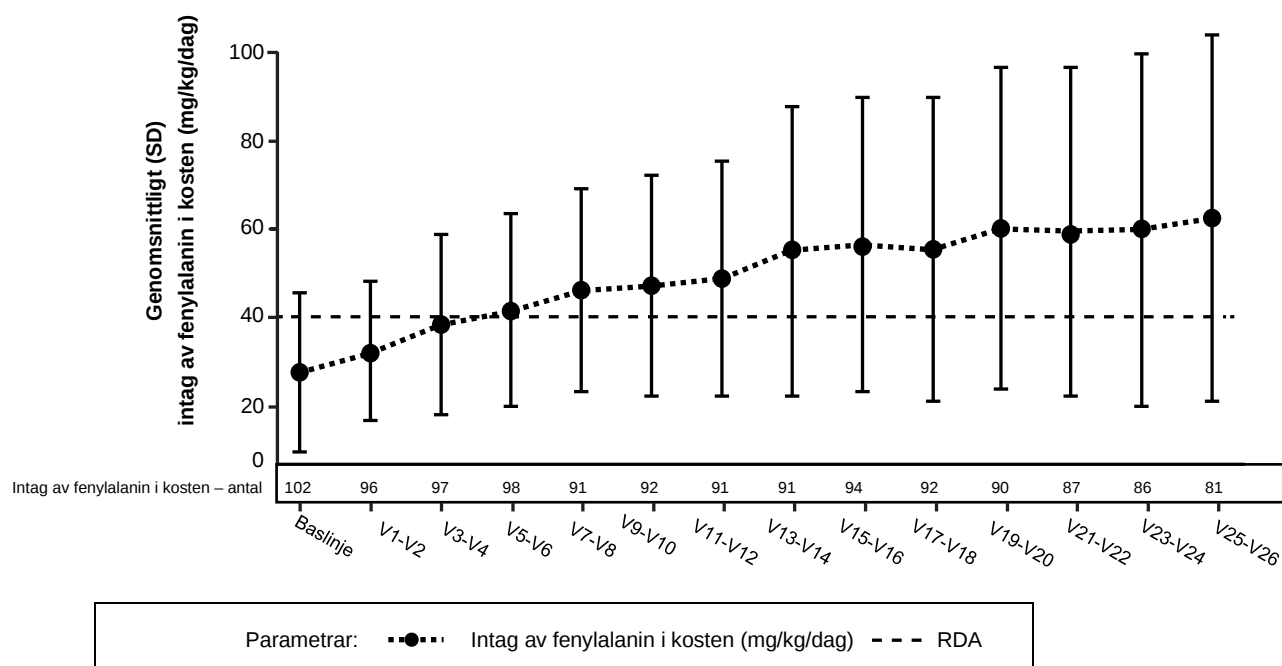
Liknande svar observerades i patientpopulationen med klassisk PKU (classical PKU, cPKU), med 69 % sänkning av blodnivån av fenylalanin vid vecka 6 hos patienter som fick sepiapterin (n = 6) jämfört med en höjning på 3 % efter placebo (n = 9).

**Studie 2 (PKU-002)** var en randomiserad, öppen, aktiv-kontrollerad, klinisk proof-of-concept-studie med dubbel övergång i fas 2 av sepiapterin hos patienter med PKU.

Studien bestod av totalt 24 patienter med 6 sekvensgrupper och 4 patienter per grupp. Varje sekvensgrupp randomiserades till att få sju dagars behandling med sepiapterin 60 mg/kg/dag, sepiapterin 20 mg/kg/dag och sapropterindihydroklorid 20 mg/kg/dag, i slumpmässig ordning följt av sju dagars washout efter varje behandling. Preliminär effekt bedömdes genom minskning av blodkoncentrationer av fenylalanin. Resultaten från den veckovisa genomsnittsanalysen av primär effekt visade att behandling med sepiapterin gav en minskad koncentration av fenylalanin i blodet i förhållande till baslinjen som var statistiskt signifikant för alla behandlingar (N = 24). En större andel av patienterna som fick sepiapterin-behandling upplevde, oavsett dos, en minskning av fenylalanin i plasma med minst 10 %, 20 % och 30 % jämfört med de patienter som fick sapropterin 20 mg/kg/dag. Fler patienter som fick sepiapterin 60 mg/kg/dag uppnådde normaliserade plasmakoncentrationer av fenylalanin (< 120 µmol/l) och blodnivåer av fenylalanin inom målområdet (≤ 360 µmol/l) jämfört med sapropterin 20 mg/kg/dag. Hos patienter med cPKU ledde behandling med sepiapterin (60 mg/kg/dag) till en signifikant minskad koncentration av fenylalanin i blodet jämfört med baslinjen.

**Studie 3 (PTC923-MD-004-PKU)** är en pågående, multicenter, öppen, klinisk fas 3-studie för att utvärdera säkerheten och kosttoleransen av fenylalanin under långtidsbehandling med sepiapterin hos patienter med PKU. Etthundrasextionio (169) patienter fick behandling med sepiapterin: 7,5 mg/kg/dag hos deltagare i åldern 0 till < 6 månader, 15 mg/kg/dag hos deltagare i åldern 6 till < 12 månader, 30 mg/kg/dag hos deltagare i åldern 12 månader till < 2 år, eller 60 mg/kg/dag hos deltagare i åldern ≥ 2 år. Interimistiska data tyder på att daglig administrering av sepiapterin förknippas med en cirka 2,3-faldig ökning av det genomsnittliga dagliga intaget av fenylalanin (27,6 mg/kg/dag vid baslinjen jämfört med 62,5 mg/kg/dag vid vecka 26), samtidigt som fenylalaninnivåerna ligger kvar på < 360 µmol/l. Majoriteten av patienterna uppnådde en sänkning av fenylalaninnivån i blodet med minst 15 % (76,7 % av deltagarna) eller 30 % (67,4 % av deltagarna) (figur 1).

**Figur 1: Genomsnittligt (SD) intag av fenylalanin i kosten över tid under bedömning av tolerans av fenylalanin i kosten (analysuppsättning för tolerans av fenylalanin i kosten)**



Phe, fenylalanin (*phenylalanine*); PKU, fenylketonuri; RDA, rekommenderat dagligt intag; SD, standardavvikelse; V, vecka

OBS: Baslinjen definieras som genomsnittet av dagligt intag av fenylalanin i kosten (mg/kg/dag) vid månad 1. RDA är 0,8 g protein/kg, vilket är ekvivalent med cirka 40 mg/kg/dag fenylalanin. Baslinje för fenylalaninnivåer i blodet är genomsnittet för perioden före bedömning vecka 1-2. 1 g protein motsvarar cirka 50 mg fenylalanin.

Dessa data tyder på att sepiapterinbehandling kan medge en friare kosthållning än den mycket restriktiva diet som patienter med PKU måste följa.

Patienter med anamnes på allergier eller biverkningar mot syntetiskt BH4 exkluderades från de kliniska studierna.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Sepience för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för HPA (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Efter oral administrering absorberas sepiapterin snabbt. De maximala plasmakoncentrationerna inträffar inom cirka 1 till 3 timmar och sjunker snabbt till under kvantifieringsgränsen (0,75 ng/ml) (vanligtvis inom 12 timmar). Högsta plasmakoncentration av sepiapterin ( $C_{max}$ ) var cirka 2,80 ng/ml efter dosen 60 mg/kg/dag i 7 dagar med en kaloririk kost med hög fetthalt. Ingen ackumulering av sepiapterin observerades efter upprepad dosering.

Plasmasepiapterin metaboliseras i stor utsträckning för att bilda den farmakologiskt aktiva metaboliten BH4. Den skenbara terminala halveringstiden för BH4 är cirka 5 timmar. Både  $C_{max}$  för BH4 och area under koncentration-tidskurvan från tidpunkt noll till 24 timmar efter dos ( $AUC_{0-24h}$ ) ökade med dosen, medan ökningen var mindre än dosproportionell när sepiapterindosen var över 20 mg/kg. Det sker ingen ackumulering av BH4 efter upprepade doser av sepiapterin upp till 60 mg/kg i 7 dagar.

### Effekt av mat

När sepiapterin administrerades tillsammans med en kalorisnål måltid med låg fetthalt i dosintervallet 20-60 mg/kg, var BH4-exponeringen 1,69-1,72 gånger högre för  $C_{max}$  och 1,62-1,73 gånger högre för  $AUC_{0-24h}$  jämfört med administrering under fastande förhållanden. När sepiapterin administrerades tillsammans med en kaloririk måltid med hög fetthalt, var BH4-exponeringen 2,21-2,26 gånger högre för  $C_{max}$  och 2,51-2,84 gånger högre för  $AUC_{0-24h}$  jämfört med administrering under fastande förhållanden.

Sepiapterin kan tas tillsammans med vilken måltid som helst när som helst under dagen vid samma tidpunkt varje dag.

### Distribution

Bindningen av sepiapterin eller BH4 till plasmaprotein är låg, och merparten av sepiapterin och BH4 i plasma är fritt att utöva farmakologiska effekter. *In vitro*-studier visar att sepiapterin är bundet (medelvärde 15,4 %) till plasmaprotein i närvaro av 0,1 % ditiotreitol i koncentrationsintervallet 0,1-10  $\mu$ m. BH4 var 41,3 % (vid 2  $\mu$ m), 33,0 % (vid 5  $\mu$ m) och 24,1 % (vid 15  $\mu$ m) bundet till protein i humanplasma i närvaro av 0,5 %  $\beta$ -merkaptoetanol.

Hos friska forskningspersoner observerades förhöjd BH4-koncentration i cerebrospinalvätskan efter upprepad oral administrering av sepiapterin.

### Metabolism

Sepiapterin metaboliseras av SR/karbonylreduktas och DHFR i en enkelriktad process i två steg för att bilda BH4. BH4-metabolismen förmodas följa samma väg som endogen BH4, oxiderad medan den

verkar som koenzymer för aromatiska aminosyrahydroxylaser, såsom PAH, tyrosinhydroxylas, tryptofanhydroxylas och alkylglycerolmonooxygenas, och kväveoxidsyntas samt vissa metaboliter, såsom 4 $\alpha$ -hydroxi-tetrahydrobiopterin och kinonoid dihydrobiopterin, skulle kunna återvinnas för att regenerera BH4 medierat av pterin-4 $\alpha$ -karbinolamindehydratas och dihydropteridinreduktas.

Omfattande metabolism av sepiapterin observerades hos människa efter en oral engångsdos av <sup>14</sup>C-sepiapterin. Den huvudsakliga metabola banan omfattade oxidation/dehydrogenation, reduktion/oxidation, oxidativ deamination, dehydrering, klyvning av sidokedja och metylering osv., ensamt eller i kombination.

### Eliminering

Efter oral administrering hos friska forskningspersonen metaboliserades sepiapterin i stor utsträckning och metaboliterna utsöndrades huvudsakligen i avföring. Plasmasepiapterin sjönk snabbt efter C<sub>max</sub> till under kvantifieringsgränsen, i allmänhet 12 timmar efter dos. Plasma-BH4 minskade monoexponentiellt efter C<sub>max</sub>. Den terminala halveringstiden var cirka 5 timmar.

Efter en oral engångsdos av <sup>14</sup>C-sepiapterin till vuxna friska forskningspersoner återfanns i genomsnitt 6,71 % doserad radioaktivitet i urin och 26,18 % i avföring, med en kombinerad total återhämtning på 32,9 % inom 240 timmar. Merparten av denna radioaktivitet återhämtades inom de första 48 timmarna efter dos (28,2 %). Total njur-clearance av radioaktivitet från <sup>14</sup>C-sepiapterin var 1,54 l/h (25,6 ml/min). Bildning av flyktiga metaboliter från sepiapterin i mag-tarmkanalen bekräftades i en *in vitro*-studie som använde mikrobiota från mänsklig tarm.

### Särskilda populationer

#### *Ålder*

PKU-patienter i alla åldrar hade inkluderats i de kliniska fas 3-studierna. Förutom allometrisk effekt på clearance och distributionsvolym identifierades ingen ytterligare ålderseffekt i den populationsfarmakokinetiska studien.

#### *Etniskt ursprung och ras*

Högre exponering för BH4 observerades för asiatiska forskningspersoner. I den japanska etniskt överbryggande studien observerades 10 % till 24 % högre AUC<sub>0-last</sub> och 14 % till 29 % högre C<sub>max</sub> för BH4 hos japanska forskningspersoner jämfört med icke-japanska forskningspersoner vid dosintervallet 20-60 mg/kg sepiapterin.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Farmakokinetik och säkerhet för patienter med nedsatt njurfunktion har inte studerats.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Farmakokinetik och säkerhet för patienter med nedsatt leverfunktion har inte studerats.

### Läkemedelsinteraktioner

#### *In vitro-studier*

*In vitro*-studier tyder på att sepiapterin och BH4 sannolikt inte ligger bakom någon CYP450-medierad metabolism.

*In vitro* hämmade sepiapterin inte CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4; och CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 inducerades inte heller.

#### *In vivo-studier*

Samtidig administrering hos friska forskningspersoner av sepiapterin (20 mg/kg) med en engångsdos av bröstcancerresistensprotein (BCRP) -hämmaren kurkumin (2 g) ökade exponeringarna för BH4 något. De totala uppskattade geometriska medelkvoterna (Geometric Mean Ratio, GMR) (90 % KI) för BH4 C<sub>max</sub> och area under koncentration-tidskurvan från tidpunkt noll till tidpunkten för den sista kvantifierbara mätningen (AUC<sub>0-last</sub>) när sepiapterin administrerades samtidigt med kurkumin jämfört

med sepiapterin ensamt var 1,24 (1,15-1,33) respektive 1,20 (1,13-1,28). Denna blygsamma ökning anses inte vara kliniskt relevant.

Samtidig administrering av en engångsdos sepiapterin vid den högsta terapeutiska dosen på 60 mg/kg med BCRP-substratet rosuvastatin (10 mg) hade ingen effekt på farmakokinetiken för rosuvastatin. De totala uppskattade GMR-värdena (90 % KI) för rosuvastatin  $C_{\max}$  och  $AUC_{0-\text{last}}$  när rosuvastatin administrerades samtidigt med sepiapterin jämfört med enbart rosuvastatin var 1,13 (1,00-1,28) respektive 1,02 (0,93-1,13).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Hos råttor noterades, efter upprepad oral administrering, sepiapterinrelaterad degeneration/regeneration av njurkanaler, interstitiell inflammation och fibros som ett resultat av kristalldeponering i de papillära samlande kanalerna. Dessa fynd var delvis reversibla efter en 4-veckors återhämningsperiod och ingen njurtoxicitet förekom vid BH4-exponeringsnivåer 2 gånger de kliniska BH4-exponeringsnivåerna vid högsta rekommenderade dos för människa (*maximum recommended human dose*, MRHD).

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa (E460)  
Isomalt (E953)  
Mannitol (E421)  
Kroskarmellosnatrium (E468)  
Xantangummi (E415)  
Vattenfri kolloidal kiseldioxid eller kolloidal kiseldioxid (E551)  
Sukralos (E955)  
Magnesiumstearat (E470)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

2 år

#### Efter beredning

Varje dos ska administreras omedelbart efter beredning. Den beredda lösningen bör, vid förvaring i kylskåp (2°C-8°C), kasseras om den inte används inom 24 timmar eller inom 6 timmar vid förvaring vid högst 25 °C.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Värmeförseglad laminerad dospåse av aluminiumfolie:

Polyetylentereftalat, vit extruderad polyetylen (polyester-/foliebindning), aluminiumfolie (fuktbarriär) och värmeförseglat jonomerharts (lim).

Varje kartong innehåller 30 dospåsar.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### Instruktioner för administrering via enteral matningssond

- 1) Se till att den enterala matningssonden (storlek 6 Fr eller 8 Fr) är fri från hinder före administrering.
- 2) Spola den enterala matningssonden med 10 ml vatten.
- 3) Administrera den erforderliga dosen av Sephience oralt pulver inom 30 minuter efter blandning (se avsnitt 4.2).
- 4) Spola den enterala matningssonden med minst 5 ml (sond på 6 Fr) eller 15 ml (sond på 8 Fr) vatten och administrera spolningen.

Detta läkemedel är kompatibelt för användning med enteral matningssond av silikon och polyuretan.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE  
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR  
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET  
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN  
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV  
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH  
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV  
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Sephience 250 mg oralt pulver i dospåse  
sepiapterin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje dospåse innehåller 250 mg sepiapterin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller isomalt (E953). Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Oralt pulver  
30 dospåsar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Administrera varje dos omedelbart efter beredning. Kassera blandningen om den inte används inom 24 timmar vid förvaring i kylskåp (2°C-8°C) eller inom 6 timmar vid förvaring vid högst 25 °C.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/25/1939/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Sephience 250 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**DOSPÅSE AV ALUMINIUM**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Sephience 250 mg oralt pulver i dospåse  
sepiapterin  
Oral användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP:

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot:

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

250 mg

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****Kartong****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Sephience 1 000 mg oralt pulver i dospåse  
sepiapterin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje dospåse innehåller 1 000 mg sepiapterin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller isomalt (E953). Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Oralt pulver  
30 dospåsar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Administrera varje dos omedelbart efter beredning. Kassera blandningen om den inte används inom 24 timmar vid förvaring i kylskåp (2°C-8°C) eller inom 6 timmar vid förvaring vid högst 25 °C.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/25/1939/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Sephience 1 000 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR****Dospåse i aluminium****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Sephience 1 000 mg oralt pulver i dospåse  
sepiapterin  
Oral användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT****3. UTGÅNGSDATUM**

EXP:

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot:

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1 000 mg

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

**Sephience 250 mg oralt pulver i dospåse**  
**Sephience 1 000 mg oralt pulver i dospåse**  
sepiapterin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Sephience är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Sephience
3. Hur du tar Sephience
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Sephience ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Sephience är och vad det används för**

Sephience innehåller den aktiva substansen sepiapterin, som är en konstgjord version av ett naturligt förekommande ämne som krävs för att producera kofaktor BH4. Vissa enzymer (proteiner) i kroppen kräver BH4 för att kunna bryta ner aminosyran fenylalanin till tyrosin.

Sephience används för att behandla hyperfenylalaninemi (höga fenylalaninnivåer i blodet) hos patienter i alla åldrar med fenylketonuri (PKU). Proteinet i livsmedel bryts i kroppen ner till aminosyror. PKU är en ärftlig sjukdom där kroppen inte kan bryta ner aminosyran fenylalanin, vilket gör att nivån av fenylalanin förhöjs i blodet och hjärnan, vilket kan vara skadligt.

Sepiapterin hjälper kroppen att bryta ner fenylalanin, vilket gör det möjligt för kroppen att minska det skadliga överskottet av fenylalanin i blodet.

### **2. Vad du behöver veta innan du tar Sephience**

#### **Ta inte Sephience**

- om du är allergisk mot sepiapterin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

#### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Sephience.

När du behandlas med Sephience kommer din läkare eller sjuksköterska att testa ditt blod regelbundet för att kontrollera dina fenylalaninnivåer.

Information om säkerhet vid långvarig användning för patienter med PKU är begränsade (se avsnitt 4 för biverkningar av Sephience som hittills utvärderats).

### **Andra läkemedel och Sephience**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Du bör **särskilt** tala om för din läkare om du använder så kallade dihydrofolathämmare (DHFR-hämmare), det vill säga läkemedel som kan användas för att behandla infektioner, dämpa immunsvaret, eller behandla cancer (t.ex. trimetoprim, metotrexat, pemetrexed, pralatrexat och trimetrexat), läkemedel som vidgar blodkärlen (t.ex. nitroglycerin, isosorbiddinitrat, natriumnitroprussid, molsidomin, minoxidil), eller levodopa (som används för att behandla Parkinsons sjukdom). Användning av dessa läkemedel kan kräva tätare kontroller av ditt blod.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Som en försiktighetsåtgärd ska du helst undvika att använda sepiapterin om du är gravid eller ammar.

Sephience förväntas inte påverka fertiliteten.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Sephience förväntas inte påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **Sephience innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dospåse, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### **Sephience innehåller isomalt (E953)**

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

## **3. Hur du tar Sephience**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Sephience finns som ett pulver som löses upp i vätska, t.ex. vatten eller äppeljuice, eller annan mjuk mat. Blandningen tas sedan via munnen. Läkemedlet kan också ges via en matningssond.

### **Hur mycket Sephience du ska ta**

Dosen, som beror på din ålder och vikt i kilogram (kg), kommer att beräknas av läkaren som skriver ut Sephience till dig (eller ditt barn). Läkaren kommer att tala om hur många dospåsar du ska ta dagligen baserat på den beräknade dosen.

Rekommenderad dos är:

### **Barn i åldern under 2 år**

- I åldern under 6 månader: 7,5 mg/kg kroppsvikt en gång om dagen.
- I åldern från 6 till 12 månader: 15 mg/kg kroppsvikt en gång om dagen.
- I åldern från 12 till 24 månader: 30 mg/kg kroppsvikt en gång om dagen.

### **Vuxna och barn i åldern över 2 år**

Rekommenderad dos är 60 mg/kg kroppsvikt en gång om dagen.

### **Hur du tar Sephience**

Sephience kan blandas i vatten, äppeljuice eller mjuk mat som äppelmos eller sylt. Dosen är baserad på ålder och kroppsvikt. Din läkare kommer att tala om för dig:

- Vilken dospåse som ska användas (250 mg eller 1 000 mg).
- Hur mycket vatten, äppeljuice eller mjuk mat som ska tillsättas till Sephience.

- Hur mycket du behöver ta för din ordinerade dos.
- Sephience kan vid behov ges via matningssond. Tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska för närmare information om hur man gör det.

#### Det finns 4 doseringsgrupper baserat på ålder och vikt.

##### 1. För spädbarn i åldern under 12 månader som väger 16 kg eller mindre (se tabell 1)

- Ta detta läkemedel exakt enligt anvisningar från din läkare enligt den dos som du ordinerats.
- **En** dospåse kommer att användas för patienter i denna doseringsgrupp.
- Innan du öppnar Sephience oralt pulver i dospåse, skaka eller slå dospåsen mot en hård yta för att se till att pulvret ligger i botten.
- Öppna dospåsen med Sephience oralt pulver genom att försiktigt riva eller klippa av dospåsens övre del.
- Blanda **en** 250 mg dospåse i **9 ml** vatten eller äppeljuice.
- Blanda väl i 30 sekunder eller mer tills blandningen är fri från klumpar.
- Efter blandning ska dosen ges omedelbart. I annat fall kan blandningen förvaras i kylskåp (2°C-8°C) i upp till 24 timmar eller i 6 timmar vid högst 25 °C.
- Om blandningen inte ges omedelbart ska den blandas igen, strax innan den ges. Blanda i minst 30 sekunder eller mer tills blandningen är klumpfri.
- Ge den nödvändiga dosen (se tabell 1) i munnen med hjälp av en spruta eller i matningssonden.
- Skölj sprutan med extra vatten eller äppeljuice (minst 15 ml) och ge för att vara säker på att hela dosen har tagits.

**Tabell 1: Hur man beräknar dosen efter kroppsvikt för barn i åldern under 12 månader**

| Vikt (kg) | Dos: 7,5 mg/kg/dag                     |                        | Dos: 15 mg/kg/dag                      |                        |
|-----------|----------------------------------------|------------------------|----------------------------------------|------------------------|
|           | Ålder: 0 till under 6 månader          |                        | Ålder: 6 månader till under 12 månader |                        |
|           | Antal 250 mg dospåsar som ska användas | Volym som ska ges (ml) | Antal 250 mg dospåsar som ska användas | Volym som ska ges (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. För barn i åldern 12 månader till under 2 år som väger 16 kg eller mindre (se tabell 2)

- Ta detta läkemedel exakt enligt anvisningar från din läkare enligt den dos som du ordinerats.
- Innan du öppnar Sephience oralt pulver i dospåse, skaka eller slå dospåsen/dospåsarna mot en hård yta för att se till att pulvret ligger i botten.
- Öppna dospåsen/dospåsarna med Sephience oralt pulver genom att försiktigt riva eller klippa av dospåsens övre del.
- Blanda varje 250 mg dospåse (se tabell 2) med **9 ml** vatten eller äppeljuice. När mer än en dospåse rekommenderas kan dospåsarna blandas tillsammans med motsvarande mängd vatten eller äppeljuice (t.ex. två 250 mg dospåsar blandat med 18 ml vatten eller äppeljuice).
- Blanda väl i minst 30 sekunder eller mer tills blandningen är fri från klumpar.

- Efter blandning ska dosen ges omedelbart. I annat fall kan blandningen förvaras i kylskåp (2°C-8°C) i upp till 24 timmar eller i 6 timmar vid högst 25 °C.
- Om blandningen inte tas omedelbart ska den blandas igen, strax innan den ges. Blanda i minst 30 sekunder eller mer tills blandningen är klumpfri.
- Ge den nödvändiga dosen (se tabell 2) i munnen med hjälp av en spruta eller i matningssonden.
- Skölj sprutan med extra vatten eller äppeljuice (minst 15 ml) och ge för att vara säker på att hela dosen har tagits.

**Tabell 2: Hur man beräknar dosen efter kroppsvikt för barn i åldern från 12 månader till under 2 år**

| Vikt (kg) | Dos: 30 mg/kg/dag                 |                        |
|-----------|-----------------------------------|------------------------|
|           | Ålder: 12 månader till under 2 år |                        |
|           | Antal 250 mg dospåsar             | Volym som ska ges (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. För barn i åldern 2 år och äldre som väger 16 kg eller mindre (se tabell 3)

- Ta detta läkemedel exakt enligt anvisningar från din läkare enligt den dos som du ordinerats.
- Innan du öppnar Sephience oralt pulver i dospåse, skaka eller slå dospåsen/dospåsarna mot en hård yta för att se till att pulvret ligger i botten.
- Öppna dospåsen/dospåsarna med Sephience oralt pulver genom att försiktigt riva eller klippa av dospåsens övre del.
- Blanda varje 250 mg dospåse (se tabell 3) med **9 ml** vatten eller äppeljuice. Dospåsarna kan blandas tillsammans med motsvarande mängd vatten eller äppeljuice (t.ex. två 250 mg dospåsar blandat med 18 ml vatten eller äppeljuice).
- Blanda väl i minst 30 sekunder eller mer tills blandningen är fri från klumpar.
- Efter blandning ska dosen ges omedelbart. I annat fall kan blandningen förvaras i kylskåp (2°C-8°C) i upp till 24 timmar eller i 6 timmar vid högst 25 °C.
- Om blandningen inte tas omedelbart ska den blandas igen, strax innan den ges. Blanda i minst 30 sekunder eller mer tills blandningen är klumpfri.
- Ge den nödvändiga dosen (se tabell 3) i munnen med hjälp av en spruta, eller i matningssonden.
- Skölj sprutan med extra vatten eller äppeljuice (minst 15 ml) och ge för att vara säker på att hela dosen har tagits.

**Tabell 3: Hur man beräknar dosen för patienter i åldern 2 år och äldre som väger 16 kg eller mindre**

| Vikt (kg) | Dos: 60 mg/kg/dag     |                        |
|-----------|-----------------------|------------------------|
|           | Ålder: 2 år och äldre |                        |
|           | Antal 250 mg dospåsar | Volym som ska ges (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 stället för de fyra 250 mg dospåsarna kan en full 1 000 mg dospåse blandas med 36 ml vatten eller äppeljuice. Denna blandning ska ges med en spruta, enligt den volym (ml) som anges i tabell 3.

#### 4. För patienter i åldern 2 år och äldre som väger 16 kg eller mer (se tabell 4)

- Ta detta läkemedel exakt enligt anvisningar från din läkare enligt den dos som du ordinerats.
- Innan du öppnar Sephience oralt pulver i dospåse, skaka eller slå dospåsen/dospåsarna mot en hård yta för att se till att pulvret ligger i botten.
- Öppna dospåsen/dospåsarna med Sephience oralt pulver genom att försiktigt riva eller klippa av dospåsens övre del.
- Blanda varje dospåse (se tabell 4) med vatten eller äppeljuice (9 ml för varje 250 mg dospåse, 20 ml för varje 1 000 mg dospåse) eller 2 matskedar äppelmos eller sylt. När mer än en dospåse rekommenderas kan dospåsarna blandas tillsammans med motsvarande mängd vatten eller äppeljuice (t.ex. en 250 mg dospåse blandat med 9 ml vatten eller äppeljuice och en 1 000 mg dospåse blandat med 20 ml vatten eller äppeljuice).
- Om du använder vatten eller äppeljuice, blanda väl i minst 30 sekunder tills blandningen är fri från klumpar.
- Om du använder äppelmos eller sylt, blanda väl i minst 60 sekunder tills blandningen är fri från klumpar.
- Efter blandning ska dosen ges omedelbart. I annat fall kan blandningen förvaras i kylskåp (2°C-8°C) i upp till 24 timmar eller i 6 timmar vid högst 25 °C.
- Om blandningen inte tas omedelbart ska den blandas igen, strax innan den ges. Blanda i minst 30 sekunder eller 60 sekunder enligt ovan.
- Drink eller ge den dos som krävs (se tabell 4) i munnen med ett glas eller en plastmugg, eller ge den dos som krävs i matningssonden.
- Skölj behållaren med extra vatten eller äppeljuice (minst 15 ml) och svälj för att säkerställa att hela dosen tas.

**Tabell 4: Hur man beräknar volymen som krävs för dosen för patienter i åldern 2 år och äldre som väger 16 kg eller mer**

| Antal 250 mg dospåsar | Antal 1 000 mg dospåsar | Volym vatten eller äppeljuice som ska tillsättas (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                                                    |

| <b>Antal 250 mg dospåsar</b> | <b>Antal 1 000 mg dospåsar</b> | <b>Volym vatten eller äppeljuice som ska tillsättas (ml)</b> |
|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 3                            | 4                              | 107                                                          |
| 0                            | 5                              | 100                                                          |
| 1                            | 5                              | 109                                                          |
| 2                            | 5                              | 118                                                          |
| 3                            | 5                              | 127                                                          |
| 0                            | 6                              | 120                                                          |

### **Om du har glömt att ta Sephience**

Om du glömmer att ta dosen vid rätt tidpunkt ska du ta den så snart du kommer ihåg den samma dag, eller nästa dag som vanligt.

Ta **inte** dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### **Om du slutar att ta Sephience**

Sluta **inte** att ta Sephience utan att först ha pratat med din läkare, eftersom fenylalaninnivåerna i ditt blod kan öka.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### **Mycket vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 10 personer)**

- Infektion i de övre luftvägarna (näsa och hals)
- Huvudvärk
- Diarré
- Buksmärta (ont i magen)

### **Vanliga biverkningar (förekommer hos upp till 1 av 10 personer)**

- Ovanlig färg på avföringen
- Låga nivåer av fenylalanin (en essentiell aminosyra) i blodet

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Sephience ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på dospåsen och kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Efter blandning ska läkemedlet tas omedelbart. I annat fall kan blandningen förvaras i kylskåp (2°C-8°C) i upp till 24 timmar eller i 6 timmar vid högst 25 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är sepiapterin. Varje dospåse innehåller 250 mg eller 1 000 mg sepiapterin.
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa (E460), isomalt (E953), mannitol (E421), kroskarmellosnatrium (E468), xantangummi (E415), kolloidal vattenfri kiseldioxid eller kolloidal kiseldioxid (E551), sukralos (E955) och magnesiumstearat (E470). Se avsnitt 2 för ytterligare information om isomalt (E953) och natrium.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Det orala pulvret är gult till orange.

Pulvret är fyllt i dospåsar för engångsbruk som innehåller 250 mg eller 1 000 mg sepiapterin.

Sephience finns i kartonger som innehåller 30 dospåsar à 250 mg eller 1 000 mg.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

PTC Therapeutics International Limited

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

Dublin 2, D02 NA07

Irland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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

### **Denna bipacksedel ändrades senast**

### **Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.