



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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Sephience 250 mg Pulver zum Einnehmen im Beutel

Jeder Beutel enthält 250 mg Sepiapterin.

Sephience 1 000 mg Pulver zum Einnehmen im Beutel

Jeder Beutel enthält 1 000 mg Sepiapterin.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Sephience 250 mg Pulver zum Einnehmen im Beutel

Jeder Beutel enthält 400 mg Isomaltitol.

Sephience 1 000 mg Pulver zum Einnehmen im Beutel

Jeder Beutel enthält 1 600 mg Isomaltitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zum Einnehmen.

Gelbes bis orangefarbenes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis (mg/kg/Tag) von Sephience für die einmal tägliche orale Verabreichung hängt vom Alter und Körpergewicht ab (siehe Tabelle 1). Die empfohlene Höchstdosis beträgt 60 mg/kg/Tag. Die empfohlene Dosis von Sephience bei Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren beträgt 60 mg/kg/Tag. Die Dosis kann jedoch auf eine niedrigere Dosis angepasst werden, wenn der behandelnde Arzt dies für notwendig oder angemessen hält.

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

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

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

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

| Dosis | 7,5 mg/kg/Tag | | |
|--------------------|------------------|------------------------|---|
| Alter | 0 bis < 6 Monate | | |
| Körpergewicht (kg) | Gesamtdosis (mg) | Anzahl Beutel (250 mg) | Zu verabreichendes Volumen (ml) (25 mg/ml) |
| 2 | 15 | 1 | 0,6 |
| 3 | 22,5 | 1 | 0,9 |

| Dosis | 7,5 mg/kg/Tag | | |
|--------------------|------------------|------------------------|---|
| Alter | 0 bis < 6 Monate | | |
| Körpergewicht (kg) | Gesamtdosis (mg) | Anzahl Beutel (250 mg) | Zu verabreichendes Volumen (ml) (25 mg/ml) |
| 4 | 30 | 1 | 1,2 |
| 5 | 37,5 | 1 | 1,5 |
| 6 | 45 | 1 | 1,8 |
| 7 | 52,5 | 1 | 2,1 |
| 8 | 60 | 1 | 2,4 |
| 9 | 67,5 | 1 | 2,7 |
| 10 | 75 | 1 | 3 |
| 11 | 82,5 | 1 | 3,3 |
| 12 | 90 | 1 | 3,6 |
| 13 | 97,5 | 1 | 3,9 |
| 14 | 105 | 1 | 4,2 |
| 15 | 112,5 | 1 | 4,5 |
| 16 | 120 | 1 | 4,8 |

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

| Dosis | 15 mg/kg/Tag | | |
|--------------------|--------------------------|------------------------|---|
| Alter | 6 Monate bis < 12 Monate | | |
| Körpergewicht (kg) | Gesamtdosis (mg) | Anzahl Beutel (250 mg) | Zu verabreichendes Volumen (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 |
| 14 | 210 | 1 | 8,4 |
| 15 | 225 | 1 | 9 |
| 16 | 240 | 1 | 9,6 |

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

| Dosis | 30 mg/kg/Tag | | |
|--------------------|-------------------------|------------------------|---|
| Alter | 12 Monate bis < 2 Jahre | | |
| Körpergewicht (kg) | Gesamtdosis (mg) | Anzahl Beutel (250 mg) | Zu verabreichendes Volumen (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 |

| Dosis | 30 mg/kg/Tag | | |
|--------------------|-------------------------|------------------------|---|
| Alter | 12 Monate bis < 2 Jahre | | |
| Körpergewicht (kg) | Gesamtdosis (mg) | Anzahl Beutel (250 mg) | Zu verabreichendes Volumen (ml) (25 mg/ml) |
| 16 | 480 | 2 | 19,2 |

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

| Dosis | 60 mg/kg/Tag | | |
|--------------------|------------------|------------------------------------|---|
| Alter | ≥ 2 Jahre | | |
| Körpergewicht (kg) | Gesamtdosis (mg) | Anzahl aufgelöster Beutel (250 mg) | Zu verabreichendes Volumen (ml) (25 mg/ml) |
| 5 | 300 | 2 | 12 |
| 6 | 360 | 2 | 14,4 |
| 7 | 420 | 2 | 16,8 |
| 8 | 480 | 2 | 19,2 |
| 9 | 540 | 3 | 21,6 |
| 10 | 600 | 3 | 24 |
| 11 | 660 | 3 | 26,4 |
| 12 | 720 | 3 | 28,8 |
| 13 | 780 | 4* | 31,2 |
| 14 | 840 | 4* | 33,6 |
| 15 | 900 | 4* | 36 |
| 16 | 960 | 4* | 38,4 |

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

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

Die empfohlene Dosis ist 60 mg/kg/Tag.

Die berechnete Tagesdosis sollte auf das nächste Vielfache von 250 mg bzw. 1 000 mg gerundet werden. Zum Beispiel sollte eine berechnete Dosis von 1 251 bis 1 374 mg auf 1 250 mg abgerundet werden, was 1x250-mg-Beutel und 1x1 000-mg-Beutel entspricht. Eine berechnete Dosis von 1 375 bis 1 499 mg sollte auf 1 500 mg aufgerundet werden, was 2x250-mg-Beuteln und 1x1 000-mg-Beutel entspricht.

Versäumte Dosis

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

Abbruch der Behandlung

In der Phase-III-Pivotstudie galt eine Verringerung der Phenylalanin-Spiegel (Phe) im Blut um mindestens 15 % als Ansprechen. Es liegen keine kontrollierten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten vor, bei denen nach 14-tägiger Behandlung mit Sepiapterin nicht eine Senkung des Phe-Spiegels im Blut um mindestens 15 % erreicht wurde.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörungen

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

Leberfunktionsstörungen

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen,

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

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

Sephience ist für die langfristige Anwendung bestimmt.

Für Patienten mit einem Gewicht von höchstens 16 kg

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

Für Patienten mit einem Gewicht von mehr als 16 kg

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

Verabreichung über eine enterale Ernährungssonde

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nahrungsaufnahme

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

Gleichzeitige Anwendung mit Hemmern der Dihydrofolatreduktase (DHFR)

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

Langzeitsicherheitsdaten

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natriumgehalt

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

Isomaltgehalt

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hemmer der Sepiapterinreduktase (SR)

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

DHFR-Inhibitoren

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

Vasodilatatorische Arzneimittel

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

Levodopa

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Sepiapterin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Es gibt keine adäquaten und gut kontrollierten Studien mit Sepiapterin an schwangeren Frauen.

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

Tabelle 6: Nebenwirkungen

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über anzuzeigen:

Belgien

Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte

www.afmps.be

Abteilung Vigilanz:

Website: www.notifierunefetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

Luxembourg/Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy oder Abteilung Pharmazie und Medikamente (Division de la pharmacie et des médicaments) der Gesundheitsbehörde in Luxemburg

Website : www.guichet.lu/pharmakovigilanz

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Sepiapterin ist ein natürlicher Vorläufer des enzymatischen Kofaktors BH₄, einem kritischen Kofaktor für Phenylalaninhydroxylase (PAH). Sepiapterin wirkt als duales pharmakologisches Chaperon (Sepiapterin und BH₄ jeweils mit eigener Bindungsaffinität zu einer PAH-Variante), auch bei PAH-Varianten, die häufig bei PKU vorkommen und bekanntermaßen unempfindlich gegenüber BH₄

sind, das die Aktivität des defekten PAH-Enzyms verbessert und eine hohe intrazelluläre Konzentration von BH₄ bewirkt. Durch die Verbesserung der Konformationsstabilität des fehlgefalteten PAH-Enzyms und die Erhöhung der intrazellulären Konzentrationen von BH₄ kann Sepiapterin die Phe-Spiegel im Blut effektiv senken.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

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

Die Teilnehmer wurden angewiesen, ihre übliche Ernährung unverändert beizubehalten.

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

Tabelle 7: Demografische und Baseline-Merkmale

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

SD, Standardabweichung

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

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

| | Sepiapterin (n = 49) | Placebo (n = 49) | Unterschied Sepiapterin vs. Placebo | p-Wert |
|---|----------------------|------------------|-------------------------------------|------------|
| Baseline* | | | | |
| Mittelwert (SD) | 646,11 (253,007) | 654,04 (261,542) | | |
| Woche 5 und 6** | | | | |
| Mittelwert (SD) | 236,04 (174,942) | 637,85 (259,886) | | |
| Mittlere Veränderung gegenüber Baseline ($\mu\text{mol/l}$) | -410,07 (204,442) | -16,19 (198,642) | | |
| Mittlere prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (%) | -62,8 % | 1,4 % | | |
| LS-Mittelwertschätzung für die mittlere Veränderung gegenüber Baseline | | | | |
| LS-Mittelwert (SE) | -415,75 (24,066) | -19,88 (24,223) | -395,87 (33,848) | $< 0,0001$ |
| 95%-KI | (-463,52, -367,97) | (-67,97, 28,21) | (-463,07, -328,66) | |

| | Sepiapterin (n = 49) | Placebo (n = 49) | Unterschied Sepiapterin vs. Placebo | p-Wert |
|--|-------------------------|---------------------|--|--------|
|--|-------------------------|---------------------|--|--------|

KI, Konfidenzintervall; LS, kleinste Quadrate; MMRM, gemischtes Modell für wiederholte Messungen; Phe, Phenylalanin; SD, Standardabweichung; SE, Standardfehler

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

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

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

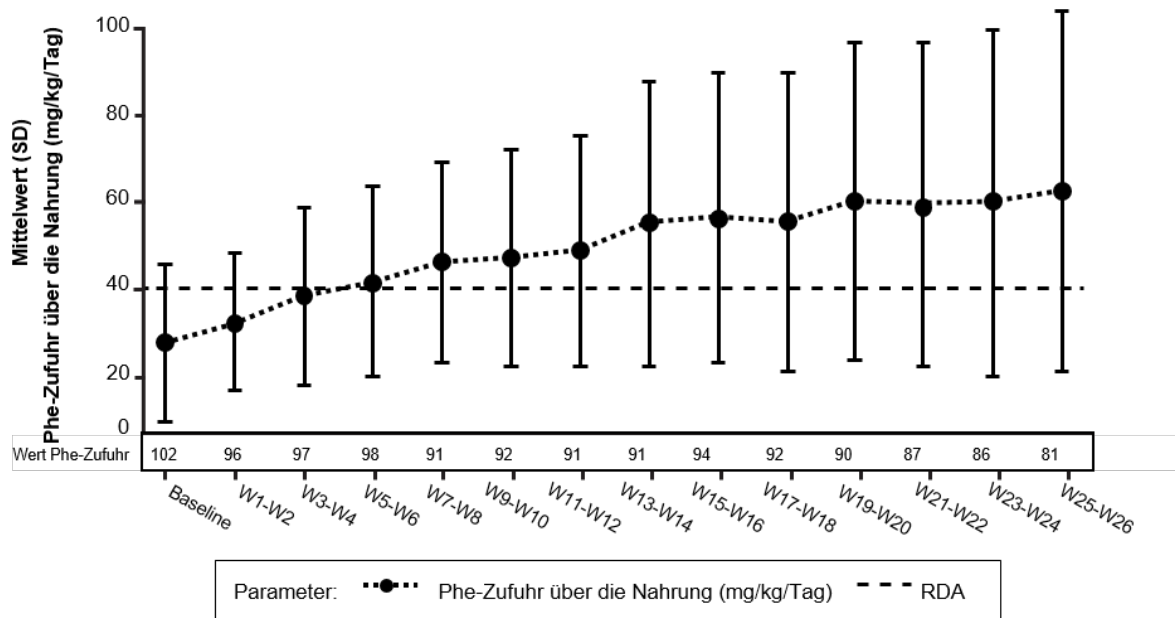
Ähnliches Ansprechen wurde in der Population von Patienten mit klassischer PKU (cPKU) beobachtet, mit einer 69%igen Reduktion des Phe im Blut in Woche 6 bei Patienten, die Sepiapterin erhielten (n = 6), gegenüber einem Anstieg von 3 % nach Placebo (n = 9).

Die Studie 2 (PKU-002) war eine randomisierte, offene, wirkstoffkontrollierte Zweifach-Crossover-, klinische Proof-of-Concept-Studie der Phase II zu Sepiapterin bei Patienten mit PKU.

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

Studie 3 (PTC923-MD-004-PKU) ist eine laufende, multizentrische, offene klinische Phase-III-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Phe-Toleranz während der Langzeitbehandlung mit Sepiapterin bei Patienten mit PKU. Einhundertneunundsechzig (169) Patienten erhielten eine Behandlung mit Sepiapterin 7,5 mg/kg/Tag bei Teilnehmern im Alter von 0 bis < 6 Monaten, 15 mg/kg/Tag bei Teilnehmern im Alter von 6 bis < 12 Monaten, 30 mg/kg/Tag bei Teilnehmern im Alter von 12 Monaten bis < 2 Jahren oder 60 mg/kg/Tag bei Teilnehmern im Alter von ≥ 2 Jahren. Vorläufige Daten deuten darauf hin, dass die tägliche Verabreichung von Sepiapterin mit einer etwa 2,3-fachen Erhöhung der mittleren täglichen Phe-Aufnahme assoziiert ist (27,6 mg/kg/Tag bei Baseline gegenüber 62,5 mg/kg/Tag in Woche 26) und dennoch Phe-Spiegel von < 360 µmol/l erhalten bleiben. Die Mehrzahl der Teilnehmer erreichte eine Reduktion der Phe-Werte im Blut von mindestens 15 % (76,7 % der Teilnehmer) oder 30 % (67,4 % der Teilnehmer) (Abbildung 1).

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



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

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

Studie 4 (PTC923-PKU-301) war eine zweiteilige, offene, randomisierte, wirkstoffkontrollierte Crossover-Studie der Phase III zu Sepsipaterin im Vergleich zu Sapropterin bei Teilnehmern mit PKU im Alter von ≥ 2 Jahren.

In Teil 1 der Studie erhielten die Teilnehmer eine 14-tägige offene Behandlung mit Sepsipaterin 60 mg/kg/Tag zur Beurteilung ihres Ansprechens, definiert als eine $\geq 20\%$ ige Reduktion der Phe-Werte im Blut gegenüber Baseline. Von 82 Teilnehmern sprachen 67 (81,7 %) auf die Behandlung an und erreichten eine mittlere Phe-Reduktion von 415,5 $\mu\text{mol/l}$ (59,1 % Rückgang gegenüber Baseline). Von diesen eigneten sich 62 Teilnehmer für Teil 2, wo sie in zwei Sequenzen randomisiert wurden: Sapropterin-Sepsipaterin ($n = 30$) oder Sepsipaterin-Sapropterin ($n = 32$), wobei die Behandlungen jeweils durch einen 14-tägigen Washout getrennt wurden. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt für Teil 2 war die mittlere Veränderung der Phe-Werte im Blut von Baseline bis zu Woche 3 und 4. Die primäre Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von 60 mg/kg/Tag Sepsipaterin gegenüber 20 mg/kg/Tag Sapropterin ($p < 0,0001$) bei Teilnehmern, die in Teil 1 eine $\geq 30\%$ ige Phe-Reduktion aufwiesen. Die Behandlung mit Sepsipaterin führte zu einem schnellen und anhaltenden Rückgang des Phe-Spiegels. Am 28. Behandlungstag betrug der LS-Mittelwert der Veränderung des Phe-Blutspiegels von Baseline bis zu Woche 3 und 4 -437,0 $\mu\text{mol/l}$ unter Sepsipaterin und -256,6 $\mu\text{mol/l}$ unter Sapropterin, was einem LS-Mittelwert des Behandlungsunterschieds von -180,4 $\mu\text{mol/l}$ entspricht ($p < 0,0001$). Bei den BH₄-sensitiven Teilnehmern sank die mittlere absolute Phe-Konzentration unter Sepsipaterin von 775,9 auf 323,7 $\mu\text{mol/l}$, unter Sapropterindihydrochlorid dagegen von 854,1 auf 552 $\mu\text{mol/l}$ (LS-Mittelwert der Differenz: -214 $\mu\text{mol/l}$ [95%-KI: -274,1; -153,9]; $p < 0,0001$). Bei Patienten, die zu Studienbeginn BH₄ erhielten, sank die mittlere absolute Phe-Konzentration unter Sepsipaterin von 842,6 auf 370,9 $\mu\text{mol/l}$, während sie unter Sapropterindihydrochlorid von 910,8 auf 629,0 $\mu\text{mol/l}$ sank (LS-Mittelwert der Differenz: -248,5 $\mu\text{mol/l}$ [95%-KI: -320,5; -176,5]; $p < 0,0001$). In der Gesamtpopulation zeigte Sepsipaterin für den primären Endpunkt eine statistisch signifikant stärkere Reduktion als Sapropterin, wodurch ein größerer Anteil der Patienten die angestrebten Phe-Blutspiegel erreichen konnte.

Patienten mit Allergien oder unerwünschten Reaktionen auf synthetisches BH₄ in der Vorgeschichte wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Sepiapterin schnell resorbiert, und die Plasmaspitzenkonzentrationen treten innerhalb von etwa 1 bis 3 Stunden auf und fallen schnell (im Allgemeinen nach 12 Stunden) unter die Quantifizierungsgrenze (0,75 ng/ml) ab. Die maximale Sepiapterinkonzentration im Plasma (C_{max}) betrug nach der einmal täglichen Dosis von 60 mg/kg/Tag über 7 Tage bei einer fettreichen, kalorienreichen Ernährung etwa 2,80 ng/ml. Nach wiederholter Gabe wurde keine Akkumulation von Sepiapterin beobachtet.

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

Wirkung von Nahrungsmitteln

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

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

Verteilung

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

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

Biotransformation

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

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

Elimination

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

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

Besondere Patientengruppen

Alter

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

Ethnie und Abstammung

Bei asiatischen Teilnehmern wurden höhere BH₄-Expositionen beobachtet. In der japanischen Ethno-Bridging-Studie wurden bei Japanern im Vergleich zu nicht-japanischen Patienten im Sepiapterin-Dosisbereich von 20 bis 60 mg/kg 10 % bis 24 % höhere AUC_{0-last} und 14 % bis 29 % höhere C_{max} von BH₄ beobachtet.

Nierenfunktionsstörungen

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

Leberfunktionsstörung

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

Arzneimittelwechselwirkungen

In-vitro-Studien

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Sepiapterin und BH₄ wahrscheinlich keine Verursacher des CYP450-vermittelten Metabolismus sind.

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

In-vivo-Studien

Bei gesunden Probanden erhöhte die gleichzeitige Verabreichung von Sepiapterin (20 mg/kg) mit einer Einzeldosis des *Breast-Cancer-Resistance-Protein* (BCRP)-Inhibitors Curcumin (2 g) die BH₄-Exposition leicht. Die geschätzten *Geometric Mean Ratios* (GMR) (90%-KI) für BH₄ C_{max} und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt Null bis zum Zeitpunkt der letzten quantifizierbaren Messung (AUC_{0-last}) bei gleichzeitiger Verabreichung von Sepiapterin und Curcumin im Vergleich zu Sepiapterin allein betragen 1,24 (1,15–1,33) bzw. 1,20 (1,13–1,28). Dieser moderate Anstieg wird als klinisch nicht relevant angesehen.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose (E460)

Isomaltitol (E953)

Mannitol (E421)

Croscarmellose-Natrium (E468)

Xanthangummi (E415)

Kolloidales wasserfreies Siliciumdioxid oder kolloidales Siliciumdioxid (E551)

Sucralose (E955)

Magnesiumstearat (E470)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Rekonstitution

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

Aufbewahrungsbedingungen nach der Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.



6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beutel aus hitzeversiegelter, laminiertes Aluminiumfolie:

Polyethylenterephthalat, weißes extrudiertes Polyethylen (Polyester/Folienbindung), Aluminiumfolie (Feuchtigkeitsbarriere) und hitzeversiegeltes Ionomerharz (Klebstoff).

Jeder Karton enthält 30 Einzeldosis-Beutel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

Anweisungen für die Verabreichung über eine enterale Ernährungssonde

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Juni 2025

10. STAND DER INFORMATION

04/2026

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