

**Monographie de produit**  
**Avec Renseignements destinés aux patient·e·s**

<sup>Pr</sup>**SEPHIENCE**<sup>MC</sup>

Sépiaptérine pour suspension orale

Poudre

Pour préparation orale

Sépiaptérine dosée à 250 et à 1000 mg

Produits pour le tube digestif et le métabolisme

PTC Therapeutics International Limited  
Dublin 4, D04EE70, Irlande

Date d'approbation :  
2025-10-07

Importé/distribué par :  
Innomar Strategies Inc.  
Milton (Ontario) L9T 6W3

Numéro de contrôle : 287973

## Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Aucune à la date de la plus récente approbation

### Table des matières

*Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.*

|  |          |
|--|----------|
| <b>Modifications importantes apportées récemment à la monographie</b> .....    | <b>2</b> |
| <b>Table des matières</b> .....  | <b>2</b> |
| <b>Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé</b> ..... | <b>4</b> |
| <b>1 Indications</b> .....   | <b>4</b> |
| 1.1 Pédiatrie .....  | 4        |
| 1.2 Gériatrie .....  | 4        |
| <b>2 Contre-indications</b> .....  | <b>4</b> |
| <b>4 Posologie et administration</b> .....                                     | <b>4</b> |
| 4.1 Considérations posologiques .....  | 4        |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....                      | 5        |
| 4.3 Reconstitution .....   | 5        |
| 4.4 Administration .....   | 6        |
| 4.5 Dose oubliée .....   | 8        |
| <b>5 Surdose</b> .....   | <b>8</b> |
| <b>6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement</b> ..... | <b>9</b> |
| <b>7 Mises en garde et précautions</b> .....                                   | <b>9</b> |
| Généralités .....  | 9        |
| Cancérogenèse et génotoxicité .....  | 10       |
| Dépendance, tolérance et risque d'abus .....                                   | 10       |
| Conduite et utilisation de machines .....                                      | 10       |
| Système endocrinien et métabolisme .....                                       | 10       |
| Système sanguin et lymphatique .....   | 10       |
| Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique .....                            | 11       |
| Surveillance et examens de laboratoire .....                                   | 11       |
| Système nerveux .....  | 11       |
| Fonction rénale .....  | 11       |

|   |           |
|---|-----------|
| Santé reproductive .....  | 11        |
| 7.1 Populations particulières .....   | 11        |
| 7.1.1 Grossesse .....   | 11        |
| 7.1.2 Allaitement.....  | 12        |
| 7.1.3 Enfants et adolescents.....   | 12        |
| 7.1.4 Personnes âgées .....   | 12        |
| <b>8 Effets indésirables .....</b>  | <b>12</b> |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables.....   | 12        |
| 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....                             | 12        |
| 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents ..... | 13        |
| 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....              | 13        |
| <b>9 Interactions médicamenteuses .....</b>   | <b>14</b> |
| 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....  | 14        |
| 9.3 Interactions médicament-comportement.....   | 14        |
| 9.4 Interactions médicament-médicament .....  | 14        |
| 9.5 Interactions médicament-aliment .....   | 16        |
| 9.6 Interactions médicament-plante médicinale .....   | 16        |
| 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire .....  | 16        |
| <b>10 Pharmacologie clinique .....</b>  | <b>16</b> |
| 10.1 Mode d'action.....   | 16        |
| 10.2 Pharmacodynamie .....  | 16        |
| 10.3 Pharmacocinétique.....   | 17        |
| <b>11 Conservation, stabilité et mise au rebut.....</b>   | <b>20</b> |
| <b>Partie 2 : Renseignements scientifiques .....</b>  | <b>21</b> |
| <b>13 Renseignements pharmaceutiques .....</b>  | <b>21</b> |
| <b>14 Études cliniques .....</b>  | <b>21</b> |
| 14.1 Études cliniques par indication.....   | 21        |
| <b>16 Toxicologie non clinique .....</b>  | <b>26</b> |
| <b>Renseignements destinés aux patient·e·s.....</b>   | <b>28</b> |

## Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

### 1 Indications

SEPHIENCE<sup>MC</sup> (sépiaptérine pour suspension orale) est indiqué pour le traitement de l'hyperphénylalaninémie (HPA) chez les adultes et les enfants âgés de 1 mois ou plus qui sont atteints d'une phénylcétonurie (PCU) répondant bien à la sépiaptérine. SEPHIENCE est indiqué en association avec une diète faible en phénylalanine (voir la section [4.1 Considérations posologiques](#)).

#### Pédiatrie

**Pédiatrie (< 18 ans) :** D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de SEPHIENCE chez les enfants âgés de 1 mois ou plus ont été démontrées. L'innocuité et l'efficacité de SEPHIENCE n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 1 mois (voir les sections [7.1.3 Enfants et adolescents](#), [10.3 Pharmacocinétique](#), [Tableau 7](#) et [14 Études cliniques](#)).

#### Gériatrie

**Gériatrie (≥ 65 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de SEPHIENCE n'ont pas été établies chez les personnes âgées de 65 ans ou plus. Aucun patient âgé de 65 ans ou plus n'a participé aux études cliniques sur SEPHIENCE, ce qui aurait pu permettre de déterminer s'ils y répondent différemment des adultes plus jeunes. Par conséquent, la prudence s'impose lorsque ce médicament est prescrit aux patients de ce groupe d'âge.

### 2 Contre-indications

SEPHIENCE est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient contenu dans cette préparation, y compris tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant (voir la section [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#)).

### 4 Posologie et administration

#### Considérations posologiques

Le traitement par SEPHIENCE doit être supervisé par un professionnel de la santé ayant acquis de l'expérience dans le traitement de la phénylcétonurie (PCU). Avant d'amorcer le traitement, il faut déterminer la concentration de phénylalanine qui servira de valeur de référence pour la suite (voir la section [7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire](#)).

**Vérification de la réceptivité à SEPHIENCE :** Il faut vérifier si le patient répond au traitement par SEPHIENCE en lui administrant ce médicament pendant 14 journées consécutives durant lesquelles son apport en protéines et en phénylalanine d'origine alimentaire doit rester constant. Le traitement par SEPHIENCE doit être abandonné si la phénylalaninémie du patient n'a toujours pas baissé au terme de ces 14 journées consécutives de traitement à la dose quotidienne maximale (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Période d'évaluation](#)).

Les données d'efficacité et d'innocuité issues d'études comparatives appuient l'utilisation de SEPHIENCE chez les patients dont la réceptivité à la sépiaptérine est confirmée après administration de cet agent pendant 14 jours.

Les épreuves de laboratoire (p. ex. test moléculaire) ne permettent pas de prédire de façon fiable qu'un patient répondra au traitement par SEPHIENCE sur le plan biochimique.

**Diète :** Les patients atteints de phénylcétonurie traitée par SEPHIENCE doivent suivre la diète faible en phénylalanine que leur professionnel de la santé aura établie après avoir fait mesurer leur phénylalaninémie. Celui-ci doit soumettre ses patients à des évaluations périodiques portant entre autres sur leur apport en phénylalanine (voir la section [7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire](#)).

### Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose initiale recommandée pour SEPHIENCE, qui doit être administrée une fois par jour par voie orale, est déterminée en fonction de l'âge et du poids corporel ([Tableau 1](#)). La dose maximale recommandée est de 60 mg/kg/jour. La phénylalaninémie doit être mesurée périodiquement durant le traitement, surtout chez les enfants. Si nécessaire, il faudra ajuster la dose quotidienne de SEPHIENCE pour qu'elle se situe entre 7,5 et 60 mg/kg et/ou l'apport en protéines et en phénylalanine d'origine alimentaire afin d'assurer la maîtrise de la phénylalaninémie (voir les sections [7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire](#) et [Hypophénylalaninémie](#)).

**Tableau 1 – Dose initiale de SEPHIENCE<sup>a</sup> recommandée d'après l'âge et le poids corporel du patient**

| Âge                  | Dose quotidienne de SEPHIENCE recommandée <sup>b</sup> |
|----------------------|--|
| < 6 mois             | 7,5 mg/kg/jour   |
| De 6 à < 12 mois     | 15 mg/kg/jour  |
| De 12 mois à < 2 ans | 30 mg/kg/jour  |
| ≥ 2 ans              | 60 mg/kg/jour <sup>c</sup>                             |

<sup>a</sup> Si la dose quotidienne calculée est inférieure à 1000 mg, la concentration finale de la préparation liquide de SEPHIENCE est de 25 mg/mL (voir la section [4.4 Administration](#)).

<sup>b</sup> La dose de 60 mg/kg est la dose quotidienne maximale pour tous les patients.

<sup>c</sup> La dose de 60 mg/kg est à la fois la dose initiale et la dose maximale recommandées chez les patients âgés de 2 ans ou plus.

### Période d'évaluation :

*Détermination de la dose chez les patients âgés de moins de 2 ans :* Après avoir amorcé le traitement à la dose initiale recommandée en fonction de l'âge du patient ([Tableau 1](#)), il faut mesurer la phénylalaninémie de ce dernier sur une période de 2 semaines consécutives afin de déterminer s'il répond au traitement. Si sa phénylalaninémie ne baisse pas, la dose de SEPHIENCE peut être augmentée graduellement (selon les paliers indiqués dans le [Tableau 1](#)) en fonction de la phénylalaninémie jusqu'à concurrence de 60 mg/kg, soit la dose quotidienne maximale. Pendant cette période d'évaluation, l'apport en protéines et en phénylalanine d'origine alimentaire doit rester le même et l'innocuité du traitement doit être surveillée de près.

*Abandon du traitement motivé par une réponse biochimique insatisfaisante :* Il faut cesser le traitement par SEPHIENCE chez les patients dont la phénylalaninémie ne diminue pas après 2 semaines consécutives de traitement à la dose quotidienne maximale de 60 mg/kg.

### Reconstitution

*Pour les patients âgés de moins de 6 mois,* la poudre pour préparation orale SEPHIENCE doit uniquement être mélangée à de l'eau. Elle ne doit pas être mélangée à du jus de pomme ni à des aliments mous comme de la compote de pomme ou de la confiture de fraises.

*Pour les patients âgés de 6 mois à moins de 2 ans,* la poudre pour préparation orale SEPHIENCE doit être

mélangée à de l'eau ou à du jus de pomme.

Pour les patients âgés de 2 ans ou plus, la poudre pour préparation orale SEPHIENCE doit être mélangée à de l'eau, à du jus de pomme ou à une petite quantité d'aliments mous comme de la compote de pomme ou de la confiture de fraises.

Le mélange de poudre et d'eau ou de jus de pomme doit être agité pendant au moins 30 secondes, alors que le mélange de poudre et d'aliments mous doit l'être pendant au moins 60 secondes, après quoi la dose doit être administrée sans attendre (voir la section [4.4 Administration](#)).

Si le mélange liquide ou d'aliments mous n'est pas administré immédiatement, il peut être pris dans les 6 heures qui suivent s'il est conservé à une température ambiante régulée située entre 20 et 25 °C ou dans les 24 heures suivantes s'il est réfrigéré (de 2 à 8 °C). Il faudra l'agiter de nouveau pendant au moins 30 secondes (liquide) ou 60 secondes (aliments mous) juste avant de l'administrer (voir la section [11 Conservation, stabilité et mise au rebut](#)).

### Administration

La poudre pour préparation orale SEPHIENCE est offerte dans des sachets individuels de 250 ou de 1000 mg.

SEPHIENCE doit être administré 1 fois par jour, par voie orale, avec des aliments et à la dose établie en mg/kg/jour.

Il faut utiliser un dispositif de mesure précis et gradué correctement (p. ex. seringue pour administration orale ou gobelet à médicament) pour s'assurer que le mélange contient le volume de liquide approprié.

### Doses inférieures à 1000 mg (administration fondée sur une concentration de 25 mg/mL)

- Déterminer le nombre de sachets de SEPHIENCE et le volume d'eau ou de jus de pomme qu'il faut pour obtenir un mélange dosé à 25 mg/mL (voir le [Tableau 2](#)).

**Tableau 2 – Doses inférieures à 1000 mg : nombre de sachets de poudre SEPHIENCE et volume nécessaire d'eau ou de jus de pomme pour préparer un mélange dosé à 25 mg/mL**

| Dose quotidienne (mg) | Nombre de sachets de 1000 mg <sup>a</sup> | Nombre de sachets de 250 mg <sup>a</sup> | Volume d'eau ou de jus de pomme (mL) <sup>b</sup> |
|-----------------------|---|--|---|
| 250 mg ou moins       | 0   | 1  | 9 mL  |
| De 251 à 500 mg       | 0   | 2  | 18 mL   |
| De 501 à 750 mg       | 0   | 3  | 27 mL   |
| De 751 à 999 mg       | 1   | 0  | 36 mL   |

Légende : mg = milligramme; mL = millilitre

<sup>a</sup> Si la dose quotidienne calculée est inférieure à 1000 mg, arrondir le chiffre obtenu en le *majorant* au multiple de 250 mg le plus près pour déterminer le nombre de sachets de poudre SEPHIENCE nécessaires. Le contenu de chaque sachet de 250 mg doit être mélangé à 9 mL d'eau ou de jus de pomme.

<sup>b</sup> La poudre SEPHIENCE doit uniquement être mélangée à de l'eau si elle doit être administrée à un patient âgé de moins de 6 mois.

- Calculer le volume correspondant à la dose prescrite à 0,2 mL près.

- Pour les doses inférieures à 1000 mg, diviser la dose quotidienne calculée (mg) par la concentration finale (25 mg/mL) du mélange liquide de SEPHIENCE.
- **Volume correspondant à la dose prescrite (mL) =**  

$$\frac{\text{Dose de SEPHIENCE calculée (mg)}}{25 \text{ mg/mL}}$$
- Préparer le mélange liquide.
  - Ouvrir tous les sachets de SEPHIENCE et les vider complètement dans un contenant suffisamment grand, puis mélanger la poudre avec le volume d'eau ou de jus de pomme indiqué dans le [Tableau 2](#).
  - Agiter le mélange pendant 30 secondes au moins, jusqu'à ce qu'il soit homogène.
  - À l'aide d'une seringue graduée pour administration orale, prélever le volume de mélange correspondant à la dose prescrite à 0,2 mL près.
- Administrer le volume de mélange correspondant à la dose prescrite (mL).
  - Administrer la dose immédiatement.
  - S'il reste des particules dans la seringue, y aspirer de l'eau ou du jus de pomme et administrer le tout immédiatement. Répéter cette opération s'il reste encore des particules.
  - Jeter toute portion inutilisée de la préparation de SEPHIENCE.
  - Une fois la dose prescrite administrée, le patient doit manger ou boire quelque chose.

#### Doses de 1000 mg ou plus (administration de sachets entiers)

- Déterminer le nombre de sachets de SEPHIENCE et le volume nécessaire d'eau, de jus de pomme, de compote de pomme ou de confiture de fraises (voir le [Tableau 3](#)).

**Tableau 3 – Doses de 1000 mg ou plus : nombre de sachets de poudre SEPHIENCE et volume nécessaire d'eau, de jus de pomme, de compote de pomme ou de confiture de fraises**

| Dose quotidienne (mg) | Nombre de sachets de 1000 mg <sup>a</sup> | Nombre de sachets de 250 mg <sup>a</sup> | Volume d'eau, de jus de pomme, de compote de pomme ou de confiture de fraises <sup>b</sup> |
|-----------------------|---|--|--|
| De 1000 mg à 1124 mg  | 1   | 0  | 2 c. à soupe ou 30 mL  |
| De 1125 mg à 1374 mg  | 1   | 1  | 4 c. à soupe ou 60 mL  |
| De 1375 mg à 1624 mg  | 1   | 2  |  |
| De 1625 mg à 1874 mg  | 1   | 3  |  |
| De 1875 mg à 2124 mg  | 2   | 0  | 6 c. à soupe ou 90 mL  |
| De 2125 mg à 2374 mg  | 2   | 1  |  |
| De 2375 mg à 2624 mg  | 2   | 2  |  |
| De 2625 mg à 2874 mg  | 2   | 3  |  |
| De 2875 mg à 3124 mg  | 3   | 0  |  |

|                      |   |   |                         |
|----------------------|---|---|-------------------------|
| De 3125 mg à 3374 mg | 3 | 1 | 8 c. à soupe ou 120 mL  |
| De 3375 mg à 3624 mg | 3 | 2 |                         |
| De 3625 mg à 3874 mg | 3 | 3 |                         |
| De 3875 mg à 4124 mg | 4 | 0 |                         |
| De 4125 mg à 4374 mg | 4 | 1 | 10 c. à soupe ou 150 mL |
| De 4375 mg à 4624 mg | 4 | 2 |                         |
| De 4625 mg à 4874 mg | 4 | 3 |                         |
| De 4875 mg à 5124 mg | 5 | 0 |                         |
| De 5125 mg à 5374 mg | 5 | 1 | 12 c. à soupe ou 180 mL |
| De 5375 mg à 5624 mg | 5 | 2 |                         |
| De 5625 mg à 5874 mg | 5 | 3 |                         |
| De 5875 mg à 6124 mg | 6 | 0 |                         |

Légende : mg = milligramme; mL = millilitre

<sup>a</sup> Si la dose quotidienne calculée est de 1000 mg ou plus, arrondir le chiffre obtenu au multiple de 250 mg le plus près pour déterminer le nombre de sachets de poudre SEPHIENCE nécessaires.

<sup>b</sup> Il faut mélanger à chaque sachet de 1000 mg 2 c. à soupe (30 mL) d'eau, de jus de pomme, de confiture de fraises ou de compote de pomme, puis ajouter 2 c. à soupe de plus (30 mL) pour trois sachets de 250 mg sachets au maximum et mélanger le tout.

- Préparer un mélange liquide ou d'aliments mous.
  - Ouvrir tous les sachets de SEPHIENCE et les vider complètement dans un contenant.
  - Mélanger la poudre avec le volume d'eau, de jus de pomme, de confiture de fraises ou de compote de pomme indiqué dans le [Tableau 3](#).
  - Agiter le mélange pendant 30 secondes ou plus s'il est préparé avec de l'eau ou du jus de pomme, ou pendant 60 secondes ou plus s'il est préparé avec de la confiture de fraises ou de la compote de pomme, jusqu'à ce qu'il soit homogène.
- Administrer la dose.
  - Administrer tout le mélange immédiatement.
  - S'il reste des particules dans le contenant, y verser de l'eau ou du jus de pomme et administrer son contenu immédiatement. Répéter cette opération s'il reste encore des particules.
  - Une fois la dose prescrite administrée, le patient doit manger ou boire quelque chose.

### Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, il faut la prendre dès que l'on s'en rend compte et s'abstenir de prendre deux doses dans une même journée. Reprendre l'horaire d'administration habituel le lendemain.

### 5 Surdose

Les effets aigus d'une surdose n'ont pas été déterminés.

Il n'existe pas d'antidote particulier pour contrer les effets d'une surdose de SEPHIENCE. Le traitement d'une surdose de SEPHIENCE repose sur des mesures de soutien générales, dont la surveillance des

signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1 844 POISON-X (1 844 764-7669).

## 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 4 – Formes posologiques, teneurs et composition

| Voie d'administration | Forme posologique/<br>teneur/composition | Ingrédients non médicinaux  |
|-----------------------|--|---|
| Orale                 | Poudre, 250 et 1000 mg                   | Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, gomme de xanthane, isomalt, mannitol, silice amorphe sublimée, stéarate de magnésium, sucralose |

### Description

La poudre pour préparation orale SEPHIENCE est une forme galénique solide à libération immédiate (poudre jaune tirant sur l'orange) dosée à 250 ou à 1000 mg.

La poudre pour préparation orale SEPHIENCE est offerte dans des sachets en aluminium laminé thermoscellés à usage unique. Le sachet en aluminium est une structure multicouche composée de polyéthylène téréphtalate, de polyéthylène extrudé blanc (adhésif polyester/aluminium), de feuilles d'aluminium (barrière contre l'humidité) et de résine ionomère pour le thermoscellage (adhésif).

Chaque boîte contient 30 sachets unitaires.

## 7 Mises en garde et précautions

### Généralités

#### *Apport alimentaire*

Les patients qui suivent un traitement par SEPHIENCE doivent périodiquement faire l'objet d'évaluations cliniques par leur professionnel de la santé, qui fera mesurer leur phénylalaninémie afin de vérifier si leur apport alimentaire de phénylalanine leur convient (voir les sections [4.1 Considérations posologiques, Diète](#) et [7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire](#)).

#### *Hypophénylalaninémie (faible concentration de phénylalanine dans le sang)*

Lors des études cliniques, certains patients ont présenté une hypophénylalaninémie (concentration de phénylalanine sous le seuil de dosage, soit moins de 35 µmol/L), notamment des enfants ayant affiché de faibles concentrations de phénylalanine à plusieurs reprises. Or on a établi un parallèle entre une exposition prolongée à de telles concentrations et un catabolisme et une dégradation des protéines endogènes, ce qui peut avoir des effets nocifs sur le développement physique et neurologique des enfants.

Il faut surveiller la concentration sanguine de phénylalanine durant le traitement et modifier au besoin la dose de SEPHIENCE et/ou l'apport en protéines et en phénylalanine d'origine alimentaire pour bien

maîtriser ce paramètre. Il est recommandé de doser fréquemment la phénylalanine sanguine, surtout chez les enfants (voir les sections [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire](#)).

### *Intolérance au fructose*

Les patients qui ont une intolérance héréditaire au fructose (maladie rare) ne doivent pas prendre ce médicament, puisqu'il contient de l'isomalt.

### *Données sur l'innocuité à long terme*

Il existe peu de données sur l'innocuité à long terme chez les patients atteints de phénylcétonurie (PCU), notamment chez les enfants âgés de moins de 2 ans (voir la section [8 Effets indésirables](#)).

## **Cancérogenèse et génotoxicité**

Selon des données non cliniques, la sépiaptérine n'a pas fait preuve d'un pouvoir génotoxique et aucun signe de cancérogenèse n'a été observé chez les souris (voir la section [16 Toxicologie non clinique](#)).

## **Dépendance, tolérance et risque d'abus**

À en juger par le mode d'action de SEPHIENCE, rien n'indique que ce médicament est associé à un risque d'abus. Aucun effet sur le système nerveux central (SNC) ni aucun effet lié à une utilisation abusive n'ont été observés à des niveaux d'exposition à la sépiaptérine égaux ou supérieurs à ceux associés aux doses thérapeutiques. À en juger par le mode d'action de SEPHIENCE, rien n'indique que ce médicament est associé à un risque d'abus ou qu'il pourrait être associé à des effets de sevrage et à des effets rebonds.

## **Conduite et utilisation de machines**

En principe, SEPHIENCE ne devrait pas avoir d'incidence sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines et il ne devrait pas non plus affaiblir les facultés mentales.

## **Système endocrinien et métabolisme**

Il convient de surveiller particulièrement les patients qui reçoivent SEPHIENCE en concomitance avec des médicaments connus pour inhiber la dihydrofolate réductase (DHFR). En cas d'administration concomitante de SEPHIENCE et d'inhibiteurs de la DHFR (à savoir le triméthoprime, le méthotrexate, le pemetrexed, le pralatrexate et le trimétrexate), il peut être nécessaire d'augmenter la fréquence des dosages sanguins de la phénylalanine, puisque les inhibiteurs de la DHFR sont susceptibles de bloquer la conversion enzymatique de la sépiaptérine en BH<sub>4</sub> en inhibant leur cible (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## **Système sanguin et lymphatique**

*Augmentation du risque de saignements* : Il est possible que SEPHIENCE augmente le risque de saignements. Des saignements se manifestant entre autres par des hématomes superficiels, des saignements prolongés, une épistaxis et des saignements menstruels abondants se sont produits chez des patients traités par SEPHIENCE. Un patient ayant présenté des hématomes superficiels non traumatiques et des saignements prolongés a tenté de prendre SEPHIENCE à une dose plus faible, mais ses symptômes étant réapparus, il a dû mettre fin à son traitement. Les symptômes de ce patient s'étaient déclarés 15 jours après qu'il ait entrepris son traitement et deux jours après sa deuxième tentative. Au moment où il était aux prises avec de tels saignements, sa numération globulaire et ses paramètres de coagulation étaient normaux. Il faut informer les patients au sujet du risque de saignements lié à l'emploi de SEPHIENCE et leur recommander de consulter leur professionnel de la santé advenant que de telles manifestations se produisent. Il faut envisager d'interrompre ou

d'abandonner le traitement par SEPHIENCE chez les patients présentant des saignements évolutifs (voir la section [8 Effets indésirables](#)).

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

L'innocuité et l'efficacité de SEPHIENCE n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

### **Surveillance et examens de laboratoire**

Les patients qui suivent un traitement par SEPHIENCE doivent se soumettre à un dosage sanguin de la phénylalanine avant d'entreprendre leur traitement et à plusieurs reprises pendant celui-ci. Leur professionnel de la santé devra surveiller étroitement leur apport en protéines et en phénylalanine d'origine alimentaire pour s'assurer que leur concentration sanguine de phénylalanine demeure dans les limites souhaitables.

### **Système nerveux**

*Interaction avec la lévodopa* : Dans le cadre d'un programme de pharmacovigilance de 10 ans portant sur un autre activateur de la phénylalanine hydroxylase (PAH) indiqué contre une maladie qui n'est pas la phénylcétonurie (PCU), 3 patients atteints de troubles neurologiques sous-jacents ont été aux prises avec des convulsions, une exacerbation des convulsions, une surstimulation et de l'irritabilité lorsque cet agent était administré en concomitance avec de la lévodopa. Il faut surveiller les patients qui reçoivent de la lévodopa afin de déceler tout changement de leur état neurologique qui surviendrait pendant leur traitement par SEPHIENCE (voir la section [9 Interactions médicamenteuses](#)).

### **Fonction rénale**

L'innocuité et l'efficacité de SEPHIENCE n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

### **Santé reproductive**

- **Fertilité**

Nous ne disposons pas de données sur les effets de la sépiaptérine sur la fertilité. Les études toxicologiques menées chez le rat n'ont fait ressortir aucun effet nocif sur la fertilité et la fonction reproductive des mâles et des femelles de cette espèce (voir la section [16 Toxicologie non clinique](#)).

### **Populations particulières**

#### **7.1.1 Grossesse**

Aucune étude bien conçue et rigoureusement contrôlée n'a porté sur l'utilisation de SEPHIENCE chez la femme enceinte. Lors d'études sur le développement embryonnaire et fœtal, l'administration de sépiaptérine par voie orale à des rates et à des lapines gestantes pendant l'organogenèse n'a entraîné aucun effet nocif sur ce développement malgré une exposition à la BH<sub>4</sub> 7 et 4 fois plus élevée que celle observée chez des humains ayant reçu la dose maximale recommandée, soit 60 mg/kg respectivement (voir la section [16 Toxicologie non clinique](#)). La prudence est de rigueur lorsque SEPHIENCE est prescrit à une femme enceinte.

### 7.1.2 Allaitement

On ne dispose pas de suffisamment de données pour évaluer la présence de la sépiaptérine dans le lait maternel humain ni sur le risque d'effets indésirables de cet agent sur les nourrissons allaités. On ignore si la sépiaptérine est excrétée dans le lait maternel humain. La prudence s'impose donc, puisque de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel.

### 7.1.3 Enfants et adolescents

**Enfants et adolescents (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de SEPHIENCE chez les enfants âgés de 1 mois ou plus ont été démontrées. L'innocuité et l'efficacité de SEPHIENCE n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 1 mois (voir les sections [10.3 Pharmacocinétique](#), [Tableau 7](#) et [14 Études cliniques](#)).

Des enfants ont présenté une hypophénylalaninémie, certains d'entre eux ayant affiché de faibles concentrations de phénylalanine à plusieurs reprises. Il est recommandé de doser fréquemment la phénylalanine sanguine et de vérifier l'apport en protéines et en phénylalanine d'origine alimentaire (voir les sections [7 Mises en garde et précautions](#), [Hypophénylalaninémie](#) et [Surveillance et examens de laboratoire](#)).

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de SEPHIENCE n'ont pas été établies chez les personnes âgées de 65 ans ou plus. Aucun patient âgé de 65 ans ou plus n'a participé aux études cliniques sur SEPHIENCE, ce qui aurait pu permettre de déterminer s'ils y répondent différemment des adultes plus jeunes. Par conséquent, la prudence s'impose lorsque ce médicament est prescrit aux patients de ce groupe d'âge.

## 8 Effets indésirables

### Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité de SEPHIENCE a été établi dans le cadre d'études cliniques menées chez des patients atteints de phénylcétonurie (PCU), dont des enfants et des adultes qui ont reçu des doses de ce médicament allant de 7,5 à 60 mg/kg/jour. Les participants à ces études étaient âgés de 2 mois à 61 ans. Les réactions indésirables liées au traitement qui ont été signalées le plus souvent ( $\geq 2\%$ ) dans les groupes traités par SEPHIENCE (études PKU-003 et PKU004 combinées) étaient la diarrhée, les céphalées, un changement de couleur des selles, des vomissements, des nausées, une douleur abdominale haute et de la fatigue. Les cas d'hypophénylalaninémie ont été plus fréquents chez les enfants que les adultes (voir la section [7 Mises en garde et précautions](#), [Hypophénylalaninémie](#)).

Cinq patients ont mis fin à leur traitement en raison d'effets indésirables tels que l'anxiété, des vomissements, de la constipation, des nausées, des céphalées et une diathèse hémorragique.

### Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Le profil d'innocuité de SEPHIENCE est fondé sur les données tirées des études cliniques ayant porté sur la phénylcétonurie (PCU). Y ont participé 222 patients exposés à des doses de sépiaptérine pour suspension orale allant jusqu'à 60 mg/kg/jour; 15 d'entre eux (6,8 %) étaient âgés de moins de 2 ans, 25 (11,3 %) avaient entre 2 et moins de 6 ans, 46 (20,7 %) avaient entre 6 et moins de 12 ans, 55 (24,8 %) avaient entre 12 et moins de 18 ans et 81 (36,5 %) étaient âgés de 18 ans ou plus. La durée médiane du traitement était de 34,3 semaines.

Sont répertoriées dans le [Tableau 5](#) les réactions indésirables à SEPHIENCE signalées chez  $\geq 2$  % des patients ayant reçu ce médicament et à une fréquence supérieure à celle observée dans le groupe placebo au cours de la 2<sup>e</sup> partie de l'étude PKU-003.

**Tableau 5 – Réactions indésirables à SEPHIENCE observées chez  $\geq 2$  % des patients atteints de phénylcétonurie (PCU) traitée au moyen de la sépiaptérine pour suspension orale et à une fréquence supérieure à celle enregistrée dans le groupe placebo (2<sup>e</sup> partie de l'étude PKU-003; exposition de 6 semaines)**

| Classification par discipline médicale du MeDRA | Réaction indésirable (terme privilégié)       | SEPHIENCE N = 56<br>n (%) | Placebo<br>N = 54<br>n (%) |
|---|---|---------------------------|----------------------------|
| Troubles digestifs                              | Diarrhée                                      | 4 (7,1)                   | 1 (1,9)                    |
|   | Douleurs abdominales <sup>a</sup>             | 3 (5,4)                   | 1 (1,9)                    |
|   | Changement de couleur des selles              | 2 (3,6)                   | 0                          |
| Troubles du système nerveux                     | Céphalées                                     | 4 (7,1)                   | 1 (1,9)                    |
| Infections et infestations                      | Infection des voies respiratoires supérieures | 3 (5,4)                   | 1 (1,9)                    |
|   | Influenza                                     | 2 (3,6)                   | 1 (1,9)                    |
|   | Douleur oropharyngée                          | 2 (3,6)                   | 1 (1,9)                    |
| Métabolisme et troubles nutritionnels           | Hypophénylalaninémie                          | 2 (3,6)                   | 0                          |

<sup>a</sup> Comprend les douleurs abdominales, les douleurs abdominales hautes et la gêne abdominale.

Il existe peu de données sur l'innocuité à long terme.

### 8.1.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Il existe peu de données sur l'innocuité à long terme, surtout chez les enfants âgés de 2 ans ou moins.

Peu de patients âgés de moins de 2 ans (N = 15) ont participé aux études cliniques de phase III menées sur SEPHIENCE. Les effets indésirables observés chez les enfants étaient comparables à ceux signalés chez les adultes, sauf pour ce qui est de l'hypophénylalaninémie qui a été plus répandue chez les enfants, certains d'entre eux ayant affiché de faibles concentrations de phénylalanine à plusieurs reprises (voir les sections [7 Mises en garde et précautions](#), [Hypophénylalaninémie](#) et [1.1 Pédiatrie](#)).

#### Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Troubles du sang et du système lymphatique : diathèse hémorragique

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : saignements menstruels abondants

## 9 Interactions médicamenteuses

### Aperçu des interactions médicamenteuses

Les études in vitro indiquent qu'il est peu probable que la sépiaptérine et la BH<sub>4</sub> interviennent dans la biotransformation des médicaments catalysée par les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP450).

In vitro, SEPHIENCE n'a pas inhibé les isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 ni stimulé la CYP1A2, la CYP2B6 ou la CYP3A4.

L'administration concomitante de sépiaptérine et de médicaments réputés pour leur capacité à inhiber l'enzyme DHFR, qui joue un rôle dans la synthèse du folate (triméthoprim, méthotrexate, pemetrexed, pralatrexate et trimétrexate) peut perturber la biotransformation de la sépiaptérine et de la BH<sub>4</sub>. Il est recommandé de faire preuve de prudence en cas d'utilisation concomitante de ces médicaments et de SEPHIENCE (voir la section [7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme](#)).

Le risque d'interactions médicamenteuses en présence de la sépiaptérine réductase (SR) n'a pas fait l'objet d'études cliniques. Par conséquent, il faut user de prudence en cas d'administration concomitante de SEPHIENCE et d'inhibiteurs de la SR, tels que la sulfasalazine ou le sulfaméthoxazole.

### Interactions médicament-comportement

Les interactions avec le comportement n'ont pas été établies.

### Interactions médicament-médicament

#### Effets sur SEPHIENCE des médicaments administrés en concomitance

Les données indiquées dans le [Tableau 6](#) ci-dessous sont tirées d'études ou d'exposés de cas sur les interactions médicamenteuses, ou sont des interactions potentielles dont l'intensité et la gravité sont prévisibles.

**Tableau 6 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

| Médicament administré en concomitance  | Source de données | Effet  | Commentaire clinique  |
|--|-------------------|--|---|
| Médicaments réputés pour inhiber la DHFR, qui joue un rôle dans la synthèse du folate (triméthoprim, méthotrexate, pemetrexed, pralatrexate et trimétrexate) | T                 | Ces médicaments sont susceptibles d'inhiber la conversion enzymatique de la sépiaptérine en BH <sub>4</sub> en bloquant la DHFR. | Il faut user de prudence en cas d'administration concomitante de SEPHIENCE et d'inhibiteurs de la DHFR (voir la section <a href="#">7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme</a> ). Il est recommandé d'augmenter la fréquence des dosages sanguins de la phénylalanine. |
| Inhibiteur de la SR (p. ex. sulfasalazine ou   | T                 | Ces médicaments sont susceptibles d'inhiber la   | Il faut user de prudence en cas d'administration  |

| Médicament administré en concomitance   | Source de données | Effet   | Commentaire clinique   |
|---|-------------------|---|--|
| sulfaméthoxazole)   |                   | conversion enzymatique de la sépiaptérine en BH <sub>4</sub> en bloquant la SR.                   | concomitante de SEPHIENCE et d'inhibiteurs de la SR. Il est recommandé d'augmenter la fréquence des dosages sanguins de la phénylalanine.  |
| Médicaments qui provoquent une vasodilatation, y compris ceux à administration topique, en perturbant le métabolisme de l'oxyde nitrique (NO) ou son action, notamment les donneurs de NO classiques (p. ex. nitroglycérine [NG], dinitrate d'isosorbide [ISDN], nitroprussiate de sodium [SNP], molsidomine), les inhibiteurs de la PDE5 (sildénafil, vardénafil ou tadalafil) et le minoxidil | T                 | Hypotension   | La prudence s'impose si on utilise SEPHIENCE en concomitance avec tout produit médicinal exerçant un effet vasodilatateur<br><br>Il faut surveiller la pression artérielle des patients traités par SEPHIENCE et par des médicaments qui perturbent la vasodilatation médiée par l'oxyde nitrique (p. ex. inhibiteurs de la PDE5).<br>L'utilisation de ces médicaments en concomitance n'a pas été étudiée chez les humains. |
| Lévodopa  | T                 | Convulsions, exacerbation des convulsions, intensification de l'excitabilité et de l'irritabilité | La prudence s'impose si on utilise SEPHIENCE chez des patients traités par de la lévodopa (voir la section <a href="#">7 Mises en garde et précautions, Système nerveux</a> ).   |

BH<sub>4</sub> = tétrahydrobioptérine; DHFR = dihydrofolate réductase; SR = sépiaptérine réductase; T = théorique

Inhibiteur de la BCRP : L'administration concomitante de curcumine (dose unique de 2 g par voie orale), un inhibiteur de la BCRP, et de sépiaptérine pour suspension orale (dose unique de 20 mg/kg par voie orale) s'est traduite par une augmentation de l'exposition à la BH<sub>4</sub> et des concentrations maximales de cette dernière de 20,0 % et de 24,0 % environ, d'après l'ASC<sub>0-inf</sub> et la C<sub>max</sub>, respectivement. Cet effet n'a pas été considéré comme significatif sur le plan clinique.

#### Effet de SEPHIENCE sur les médicaments administrés en concomitance

Substrat de la BCRP :

L'administration concomitante de sépiaptérine (dose unique de 60 mg/kg par voie orale) et de rosuvastatine (dose unique de 10 mg par voie orale), un substrat de la BCRP, s'est traduite par une

augmentation de l'exposition à la rosuvastatine et des concentrations maximales de cette dernière de 1,2 % et de 13,0 % environ, d'après l'ASC<sub>0-inf</sub> et la C<sub>max</sub>, respectivement. Cet effet n'a pas été considéré comme significatif sur le plan clinique.

### **Interactions médicament-aliment**

Il est recommandé de prendre la sépiaptérine avec des aliments (voir les sections [4.4 Administration](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

### **Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### **Interactions médicament-examens de laboratoire**

Rien n'indique que ce médicament nuit aux épreuves de laboratoire.

## **10 Pharmacologie clinique**

### **Mode d'action**

SEPHIENCE est un précurseur de la BH<sub>4</sub>, un cofacteur enzymatique intervenant dans l'activation de la phénylalanine hydroxylase.

### **Pharmacodynamie**

La phénylalanine est un biomarqueur pharmacodynamique qui permet de prédire l'issue clinique dans le cadre des programmes de développement de traitements contre la PCU. La concentration sanguine de phénylalanine, utilisée comme critère de substitution, a fait office de critère d'évaluation principal de l'efficacité clinique lors de l'étude comparative de phase III à répartition aléatoire (PTC923-MD-003-PKU), une étude déterminante. Les données qui y ont été recueillies ont permis d'établir un lien entre l'administration de sépiaptérine et une baisse significative de la concentration sanguine de phénylalanine (voir la section [14 Études cliniques](#)).

#### *Électrophysiologie cardiaque*

Une étude croisée menée avec répartition aléatoire et à simple insu a servi à comparer l'effet de la sépiaptérine à celui d'un placebo et d'un agent actif sur les tracés électrocardiographiques (ECG) de 31 adultes sains. Ces derniers ont reçu par voie orale une seule dose de sépiaptérine à 60 mg/kg (dose thérapeutique) ou à 120 mg/kg (2 fois la dose maximale recommandée, dose suprathérapeutique), 400 mg de moxifloxacine ou un placebo. Un raccourcissement de l'intervalle QTc a été observé à la dose thérapeutique de 60 mg/kg, et la différence moyenne maximale par rapport au placebo s'est chiffrée à -3,2 ms (IC à 90 % : de -5,42 à -0,94) 6 heures après l'administration de ces produits. Un raccourcissement de l'intervalle QTc a également été observé à la dose suprathérapeutique de 120 mg/kg, et la différence moyenne maximale par rapport au placebo s'est chiffrée à -2,3 ms (IC à 90 % : de -4,50 à -0,06) 5 heures après l'administration de ces produits.

## Pharmacocinétique

Après son administration par voie orale, la sépiaptérine est absorbée rapidement; sa concentration plasmatique culmine au bout de 1 à 3 heures environ, puis elle chute rapidement sous le seuil de dosage (0,75 ng/mL), habituellement en l'espace de 12 heures. On a constaté que la concentration plasmatique de sépiaptérine varie considérablement, mais que l'administration de doses répétées de cet agent n'entraîne pas d'accumulation.

La sépiaptérine plasmatique subit une biotransformation importante qui aboutit à la formation de la BH<sub>4</sub>, son métabolite actif sur le plan pharmacologique. Les concentrations plasmatiques de BH<sub>4</sub> culminent 4 heures environ après l'administration de sépiaptérine par voie orale. La demi-vie terminale apparente de la BH<sub>4</sub> est d'environ 5 heures. Il n'y a pas d'accumulation de la BH<sub>4</sub> après l'administration de doses de sépiaptérine allant jusqu'à 60 mg/kg tous les jours pendant 7 jours. Les concentrations plasmatiques de sépiaptérine et l'exposition à cet agent correspondaient généralement à moins de 2 % de la C<sub>max</sub> et de l'ASC<sub>0-24h</sub> de la BH<sub>4</sub>. Chez les patients aux prises avec une phénylcétonurie, l'ASC<sub>0-24h</sub> et la C<sub>max</sub> de la BH<sub>4</sub> sont inférieures de 14,1 % et de 39,6 %, respectivement, à celles mesurées chez des volontaires sains lorsque la sépiaptérine est administrée à la dose de 60 mg/kg/jour avec une diète hypocalorique faible en matières grasses.

**Tableau 7 – Paramètres pharmacocinétiques de la sépiaptérine et de la BH<sub>4</sub> mesurés chez des patients atteints de phénylcétonurie après qu'ils aient pris SEPHIENCE par voie orale avec des aliments\***

| Dose clinique de sépiaptérine            | 7,5 mg/kg/j             | 15 mg/kg/j                      | 30 mg/kg/j                     | 60 mg/kg/j                      | 60 mg/kg/j                     | 60 mg/kg/j                      | 60 mg/kg/j                       |                                |                                  |
|--|-------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| Paramètre pharmacocinétique              | De 0 à < 6 mois (N = 3) | De ≥ 6 mois à < 12 mois (N = 1) | De ≥ 1 an à < 2 ans (N = 6)    | De ≥ 2 ans à < 6 ans (N = 18)   | De ≥ 6 ans à < 12 ans (N = 32) | De ≥ 12 ans à < 18 ans (N = 40) | ≥ 18 ans (N = 60)                | Tous âges < 2 ans (N = 10)     | Tous âges ≥ 2 ans (N = 150)      |
| <b>Sépiaptérine</b>                      |                         |                                 |                                |                                 |                                |                                 |                                  |                                |                                  |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)<br>[n]          | 1,21<br>[1]             | -<br>[0]                        | 8,47<br>(7,26)<br>[2]          | 1,55<br>(0,276)<br>[3]          | 3,47<br>(3,39)<br>[4]          | 3,21<br>(2,40)<br>[6]           | 2,53<br>(1,15)<br>[19]           | 6,05<br>(6,63)<br>[3]          | 2,68<br>(1,76)<br>[32]           |
| T <sub>max</sub> (h)<br>[n]              | 3,92<br>[1]             | -<br>[0]                        | 2,00<br>(2,00;<br>2,00)<br>[2] | 1,08<br>(0,500;<br>2,00)<br>[3] | 1,53<br>(1,00;<br>4,00)<br>[4] | 1,50<br>(0,500;<br>3,82)<br>[6] | 1,98<br>(0,500;<br>6,00)<br>[19] | 2,00<br>(2,00;<br>3,92)<br>[3] | 1,98<br>(0,500;<br>6,00)<br>[32] |
| ASC <sub>0-24h</sub><br>(h•ng/mL)<br>[n] | -<br>[0]                | -<br>[0]                        | -<br>[0]                       | 6,03<br>(4,55)<br>[2]           | 21,8<br>(29,8)<br>[4]          | 14,4<br>(8,49)<br>[6]           | 16,7<br>(14,5)<br>[17]           | -<br>[0]                       | 16,2<br>(15,6)<br>[29]           |
| <b>BH<sub>4</sub></b>                    |                         |                                 |                                |                                 |                                |                                 |                                  |                                |                                  |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)<br>[n]          | 207<br>[1]              | 248<br>[1]                      | 205<br>(69,2)<br>[5]           | 309 (200)<br>[5]                | 421 (159)<br>[4]               | 372 (255)<br>[6]                | 468 (182)<br>[20]                | 211 (58,8)<br>[7]              | 423 (197)<br>[35]                |
| T <sub>max</sub> (h)<br>[n]              | 3,92<br>[1]             | 6,17<br>[1]                     | 4,02<br>(2,00;<br>6,00)<br>[5] | 3,97<br>(2,00;<br>4,00)<br>[5]  | 4,00<br>(3,88;<br>4,00)<br>[4] | 3,00<br>(1,87;<br>4,02)<br>[6]  | 4,00<br>(2,00;<br>6,00)<br>[20]  | 4,02<br>(2,00;<br>6,17)<br>[7] | 4,00<br>(1,87;<br>6,00)<br>[35]  |

| Dose clinique de sépiaptérine      | 7,5 mg/kg/j             | 15 mg/kg/j                      | 30 mg/kg/j                  | 60 mg/kg/j                    | 60 mg/kg/j                     | 60 mg/kg/j                      | 60 mg/kg/j        |                            |                             |
|------------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Paramètre pharmacocinétique        | De 0 à < 6 mois (N = 3) | De ≥ 6 mois à < 12 mois (N = 1) | De ≥ 1 an à < 2 ans (N = 6) | De ≥ 2 ans à < 6 ans (N = 18) | De ≥ 6 ans à < 12 ans (N = 32) | De ≥ 12 ans à < 18 ans (N = 40) | ≥ 18 ans (N = 60) | Tous âges < 2 ans (N = 10) | Tous âges ≥ 2 ans (N = 150) |
| ASC <sub>0-24h</sub> (h•ng/mL) [n] | - [0]                   | 2410 [1]                        | 1780 (552) [4]              | 2880 (1620) [5]               | 3650 (1410) [4]                | 3030 (2180) [6]                 | 3850 (1790) [20]  | 1900 (557) [5]             | 3550 (1770) [35]            |
| ASC <sub>0-inf</sub> (h•ng/mL) [n] | - [0]                   | - [0]                           | 2360 [1]                    | 3400 (2100) [3]               | 4300 (1190) [3]                | 4060 (2270) [4]                 | 3780 (1240) [13]  | 2360 [1]                   | 3850 (1460) [23]            |
| T <sub>1/2</sub> (h) [n]           | - [0]                   | - [0]                           | 3,36 [1]                    | 4,35 (0,861) [3]              | 4,00 (0,759) [3]               | 5,10 (0,187) [4]                | 5,49 (1,04) [13]  | 3,36 [1]                   | 5,08 (1,02) [23]            |

**Abréviations :** ASC<sub>0-24h</sub> = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps entre le temps zéro et la 24<sup>e</sup> heure après l'administration de la dose; ASC<sub>0-inf</sub> = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps depuis le temps zéro extrapolée à l'infini; BH<sub>4</sub> = tétrahydrobioptérine; C<sub>max</sub> = concentration maximale mesurée; T<sub>1/2</sub> = demi-vie d'élimination apparente; T<sub>max</sub> = temps écoulé avant l'obtention de la concentration maximale

Remarque : Les valeurs indiquées sont des moyennes arithmétiques (écart-type), sauf la T<sub>max</sub>, qui est présentée en tant que médiane (minimum-maximum). Le « n » indiqué entre crochets correspond au nombre de sujets.

\* La grande variabilité des estimations de la concentration plasmatique de sépiaptérine compte parmi les points faibles des données pharmacocinétiques recueillies sur cet agent; aucun facteur de correction n'a été appliqué pour tenir compte de la sépiaptérine endogène.

## Absorption

Après administration par voie orale de doses de sépiaptérine allant de 5 à 20 mg/kg à des sujets sains, la C<sub>max</sub> et l'ASC<sub>0-dernière</sub> de la BH<sub>4</sub> ont augmenté de façon à peu près proportionnelle à la dose; toutefois, à des doses situées entre 20 et 60 mg/kg, elles ont augmenté de façon proportionnellement inférieure à la dose.

### Effet des aliments

L'administration de doses de sépiaptérine de 20 mg/kg et de 60 mg/kg avec un repas hypocalorique faible en matières grasses a été liée à une augmentation de l'exposition à la BH<sub>4</sub> (C<sub>max</sub> multipliée par 1,69 et 1,72, et ASC<sub>0-24h</sub> multipliée par 1,64 et 1,76, respectivement) comparativement aux valeurs obtenues à jeun. Un parallèle a été établi entre l'administration de doses de sépiaptérine de 20 mg/kg et de 60 mg/kg avec un repas hypercalorique riche en matières grasses et une hausse de l'exposition à la BH<sub>4</sub> (C<sub>max</sub> multipliée par 2,28 et 2,23, et ASC<sub>0-24h</sub> multipliée par 2,57 et 2,91, respectivement) comparativement aux valeurs obtenues à jeun.

## Distribution

La sépiaptérine et la BH<sub>4</sub> se lient peu aux protéines plasmatiques de sorte que la plus grande partie de la sépiaptérine et de la BH<sub>4</sub> plasmatiques peut exercer ses effets pharmacologiques librement. Selon des études in vitro sur la liaison aux protéines, la sépiaptérine et la BH<sub>4</sub> se lient aux protéines plasmatiques dans une proportion de 15,4 % et de 41,3 %, respectivement.

Le volume de distribution apparent de la BH<sub>4</sub> est de 143 (66) L/kg chez les adultes atteints de phénylcétonurie. On a observé une hausse de la concentration de BH<sub>4</sub> dans le liquide céphalorachidien

de sujets sains ayant reçu par voie orale et de façon répétée des doses de 60 mg/kg de sépiaptérine pendant 7 jours.

### **Métabolisme**

La sépiaptérine est biotransformée par la SR/carbonyl réductase et la DHFR suivant un processus unidirectionnel en deux étapes qui aboutit à la formation de la BH<sub>4</sub>. On suppose que ce métabolite emprunte la même voie métabolique que la BH<sub>4</sub> endogène quand elle entre dans le cycle de régénération : elle est oxydée en 4 $\alpha$ -hydroxy-tétrahydrobioptérine pendant l'hydroxylation des acides aminés aromatiques, puis sa régénération est catalysée par la ptérine-4 $\alpha$ -carbinolamine déshydratase et la dihydroptéridine réductase.

Une biotransformation importante de la sépiaptérine a été observée chez l'être humain après l'administration par voie orale d'une dose unique de <sup>14</sup>C-sépiapterine. La voie métabolique principale faisait intervenir, entre autres, les réactions suivantes (seules ou en association) : oxydation/déshydrogénation, réduction/oxydation, désamination oxydative, déshydratation, clivage des chaînes latérales et méthylation.

### **Élimination**

Après l'administration d'une dose unique de 4000 mg de <sup>14</sup>C-sépiaptérine par voie orale à des adultes sains, 6,71 % en moyenne de la substance radioactive administrée ont été récupérés dans l'urine et 26,18 % dans les fèces, ce qui correspond à un pourcentage de récupération totale de 32,88 % en l'espace de 240 heures. La majeure partie de la substance radioactive éliminée a été récupérée au cours des 48 premières heures qui ont suivi l'administration de la dose (28,17 %). La clairance rénale totale de la radioactivité issue de la <sup>14</sup>C-sépiaptérine était de 1,536 L/h (25,6 mL/min). Une étude in vitro sur le microbiote intestinal humain indique qu'un ou plusieurs métabolites volatiles se sont formés. La sépiaptérine était un composant urinaire mineur, mais l'une des substances radioactives les plus importantes dans les fèces.

### **Populations et états pathologiques particuliers**

- **Âge** : Des patients âgés de 2 mois ou plus atteints de phénylcétonurie ont participé aux études cliniques de phase III. Après l'administration de la dose initiale recommandée, l'exposition des jeunes patients à la BH<sub>4</sub> a été moins marquée que celle des patients plus âgés (voir le [Tableau 7](#) et la section [7.1.3 Enfants et adolescents](#)).
- **Sexe** : Le sexe n'a vraisemblablement pas eu d'effets sur l'exposition plasmatique à la BH<sub>4</sub>.
- **Race et identité ethnique** : On a constaté que l'exposition à la BH<sub>4</sub> est plus marquée chez les sujets asiatiques. L'étude passerelle japonaise a en effet permis d'observer une ASC<sub>0-dernière</sub> de 10 à 24 % plus étendue et une C<sub>max</sub> de la BH<sub>4</sub> de 14 à 29 % plus élevée chez les sujets japonais que chez les autres après qu'ils aient reçu des doses de 20 à 60 mg/kg. Ces variations ne sont toutefois pas significatives sur le plan clinique.
- **Grossesse ou allaitement** : La sépiaptérine n'a pas été étudiée chez la femme enceinte ni chez la femme qui allaite. On ignore si ce médicament passe dans le lait maternel humain. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on le prescrit à une femme enceinte. La prudence s'impose également en cas d'utilisation de la sépiaptérine chez la femme qui allaite (voir les sections [7.1.1 Grossesse](#) et [7.1.2 Allaitement](#)).
- **Insuffisance hépatique** : Les caractéristiques pharmacocinétiques et l'innocuité de la

sépiaptérine n'ont pas été étudiées chez les patients en insuffisance hépatique (voir la section [7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

- **Insuffisance rénale** : Les caractéristiques pharmacocinétiques et l'innocuité de la sépiaptérine n'ont pas été étudiées chez les patients en insuffisance rénale (voir la section [7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale](#)).

## 11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver à une température située entre 15 et 25 °C.

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

*Durée de conservation après la préparation*

Il vaut mieux administrer chaque dose dès qu'elle est prête.

Si la préparation liquide ou d'aliments mous n'est pas administrée tout de suite, il faut la couvrir et la ranger à une température ambiante régulée située entre 20 et 25 °C, mais pendant pas plus de 6 heures. Elle peut aussi être réfrigérée (de 2 à 8 °C) pendant 24 heures au maximum.

Après une période de conservation, la préparation liquide ou d'aliments mous doit être agitée pendant au moins 30 ou 60 secondes, respectivement, avant l'administration de la dose prescrite.

Jeter toute préparation de SEPHIENCE qui est restée plus de 6 heures à la température ambiante ou plus de 24 heures au réfrigérateur.

## Partie 2 : Renseignements scientifiques

### 13 Renseignements pharmaceutiques

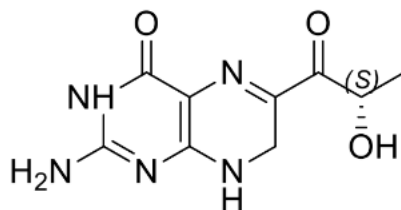
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : sépiaptérine

Nom chimique : (S)-2-amino-6-(2-hydroxypropanoyl)-7,8-dihydropteridin-4(3H)-one

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>; 237,22

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La sépiaptérine se présente sous la forme d'une poudre cristalline orange (base libre). Elle fond à une température de 223,3 °C. La sépiaptérine est modérément hygroscopique. À la température de 25 °C, une absorption aqueuse réversible de 4 à 11 % (hystérèse) a été observée quand le taux d'humidité relative se situait entre 40 et 70 %. On n'a pas observé d'augmentation substantielle de l'absorption aqueuse à cette température lorsque le taux d'humidité relative est passé de 80 à 90 %. La sépiaptérine est franchement soluble dans l'eau, le méthanol et d'autres solvants organiques, soluble dans le *N,N*-diméthylacétamide et légèrement soluble dans le diméthylsulfoxyde et le *N*-méthyl-2-pyrrolidone. La substance pharmaceutique commercialisée est une poudre cristalline polymorphe (forme F), et la molécule est chirale (énantiomère [1S]; un seul centre stéréogène).

### 14 Études cliniques

#### 14.1 Études cliniques par indication

Traitement de l'hyperphénylalaninémie (HPA) chez les patients atteints de phénylcétonurie (PCU)

##### Plan des études et caractéristiques démographiques des patients

L'efficacité de SEPHIENCE (sépiaptérine) a été évaluée dans le cadre de deux études cliniques menées auprès de patients atteints de phénylcétonurie.

##### Étude PKU-003

L'étude PKU-003, une étude internationale menée à double insu, avec répartition aléatoire et contrôle par placebo, a été réalisée en deux parties chez 157 patients atteints de phénylcétonurie. La majorité d'entre eux suivaient également une diète faible en phénylalanine.

La 1<sup>re</sup> partie de cette étude visait à évaluer la réponse des patients à un traitement de 14 jours par SEPHIENCE administré en mode ouvert, suivi d'une période de repos thérapeutique d'au moins 14 jours. On a considéré que les patients âgés de  $\geq 2$  ans qui avaient obtenu une réduction  $\geq 15$  % de leur taux sanguin de phénylalanine avaient répondu au traitement, et ont pu passer à la 2<sup>e</sup> partie de l'étude (N = 110). Pendant la 1<sup>re</sup> partie, 66 % des patients ont affiché une réponse biochimique à SEPHIENCE, leur concentration sanguine de phénylalanine ayant chuté de  $\geq 30$  %. Après la période de repos thérapeutique prévue pendant la 1<sup>re</sup> partie de l'étude, les patients ont été répartis au hasard (selon un rapport de 1:1) de façon à recevoir SEPHIENCE à raison de 20 mg/kg/jour la 1<sup>re</sup> et la 2<sup>e</sup> semaine, de 40 mg/kg/jour la 3<sup>e</sup> et la 4<sup>e</sup> semaine et de 60 mg/kg/jour la 5<sup>e</sup> et la 6<sup>e</sup> semaine (N = 56), ou un placebo (N = 54) pendant 6 semaines. Le critère d'efficacité principal était la variation moyenne de la phénylalaninémie obtenue dans le groupe SEPHIENCE entre le tout début et les 5<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> semaines de l'étude, comparativement à celle enregistrée dans le groupe placebo parmi les patients qui avaient obtenu une réduction  $\geq 30$  % de ce paramètre pendant la 1<sup>re</sup> partie de l'étude.

La majorité des patients (61,7 %) qui n'ont participé qu'à la 1<sup>re</sup> partie de l'étude (évaluation de la réponse au traitement par SEPHIENCE) étaient âgés de  $< 18$  ans. En tout, 3 patients (6,4 %) étaient âgés de 1 à  $< 2$  ans, 23,4 % étaient âgés de 6 à  $< 12$  ans, et 21,3 %, de 12 à  $< 18$  ans.

De même, la majorité (65,5 %) des patients admis à la 2<sup>e</sup> partie de l'étude avaient  $< 18$  ans. On comptait 10 patients (9,1 %) âgés de 2 à  $< 6$  ans, 29 patients (26,4 %) âgés de 6 à  $< 12$  ans et 33 patients (30,0 %) âgés de 12 à  $< 18$  ans. Les patients étaient répartis de façon relativement homogène entre les groupes SEPHIENCE et placebo, et ce, peu importe le groupe d'âge considéré.

La très grande majorité des patients étaient de race blanche (91,8 %). Plus de la moitié (65,5 %) des 110 participants à la 2<sup>e</sup> partie de l'étude avaient reçu un diagnostic de phénylcétonurie à la naissance, et la majorité d'entre eux (82,7 %) présentaient une phénylcétonurie non classique selon la définition biochimique qui en était donnée.

Dans la 2<sup>e</sup> partie de l'étude, les caractéristiques démographiques des patients affectés aux groupes SEPHIENCE et placebo étaient comparables.

#### **Étude PKU-004**

L'étude PKU-004 est une étude ouverte et multicentrique de phase III toujours en cours, qui vise à évaluer l'innocuité et la tolérabilité de la phénylalanine d'origine alimentaire chez des patients atteints de phénylcétonurie dans le cadre d'un traitement de longue durée par SEPHIENCE.

À l'origine, les participants admissibles à cette étude étaient des patients âgés de  $< 2$  ans qui avaient répondu au traitement par SEPHIENCE dans la 1<sup>re</sup> partie de l'étude PKU-003 et des patients âgés de  $\geq 2$  ans qui avaient terminé la 2<sup>e</sup> partie de cette même étude. Y étaient aussi admissibles les patients n'ayant pas participé à l'une des études originales et dont la maladie était maîtrisée, puisque leur concentration de phénylalanine était inférieure à 360  $\mu\text{mol/L}$  au moment de leur recrutement. Pouvaient également y être admissibles les patients n'ayant pas participé à l'une des études originales et dont la maladie n'était pas maîtrisée comme en témoignait leur concentration de phénylalanine de 360  $\mu\text{mol/L}$  ou plus au moment de leur recrutement.

À la date limite de collecte des données, SEPHIENCE avait été administré à 169 patients, soit 65 adultes et 104 enfants et adolescents (âge médian de 14 ans; extrêmes : 2 mois et 55 ans). SEPHIENCE a été administré à la dose de 7,5 mg/kg aux 5 patients âgés de 2 à  $< 6$  mois, à la dose de 30 mg/kg aux 9 patients âgés de 12 mois à  $< 2$  ans et à la dose de 60 mg/kg aux 95 patients âgés de 2 à  $< 18$  ans ainsi qu'aux 60 patients de  $\geq 18$  ans.

En tout, 129 patients ont suivi le traitement pendant 6 mois et 95 patients, pendant 12 mois.

Hormis le fait qu'elle comptait des patients âgés de < 2 ans qui avaient répondu au traitement par SEPHIENCE pendant la 1<sup>re</sup> partie de l'étude PKU-003, la population de l'étude PKU-004 avait des caractéristiques démographiques et initiales comparables à celles de l'étude déterminante.

Le [Tableau 8](#) résume le plan de ces deux études et les caractéristiques démographiques des populations de ces dernières.

**Tableau 8 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur la PCU**

| N° de l'essai | Plan de l'essai   | Posologie, voie d'administration <sup>a</sup> et durée  | Nombre de sujets (n)   | Âge moyen (tranche)   | Sexe   |
|---------------|---|---|--|---|--|
| Étude PKU-003 | <p>Étude de phase III, multicentrique, contrôlée par placebo, à double insu et à répartition aléatoire menée en 2 parties</p> <p><u>1<sup>re</sup> partie :</u><br/>Évaluation de la réponse au traitement par SEPHIENCE pendant 14 jours en mode ouvert</p> <p><u>2<sup>e</sup> partie :</u><br/>Répartition aléatoire (selon un rapport de 1:1) entre un groupe SEPHIENCE et un groupe placebo pour un traitement de 6 semaines (stratification en fonction de la concentration sanguine initiale de phénylalanine et du % de réduction de ce taux)</p> | <p><u>1<sup>re</sup> partie :</u> SEPHIENCE</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7,5 mg/kg (de 0 à &lt; 6 mois)</li> <li>• 15 mg/kg (de 6 à &lt; 12 mois)</li> <li>• 30 mg/kg (de 12 mois à &lt; 2 ans)</li> <li>• 60 mg/kg (≥ 2 ans) pendant 14 jours à partir du 1<sup>er</sup> jour</li> </ul> <p><u>2<sup>e</sup> partie :</u> SEPHIENCE</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 mg/kg/jour du 1<sup>er</sup> au 14<sup>e</sup> jour (1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> semaines)</li> <li>• 40 mg/kg/jour du 15<sup>e</sup> au 28<sup>e</sup> jour (3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> semaines)</li> <li>• 60 mg/kg/jour du 29<sup>e</sup> au 42<sup>e</sup> jour (5<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> semaines)</li> </ul> <p>Placebo apparié administré à une dose équivalente</p> | <p><u>1<sup>re</sup> partie :</u><br/>N = 156 (sujets ayant participé à la 1<sup>re</sup> partie seulement : N = 47)</p> <p><u>2<sup>e</sup> partie :</u><br/>N = 110 (56 patients dans le groupe SEPHIENCE et 54 patients dans le groupe placebo)</p> | <p><u>1<sup>re</sup> partie :</u><br/>N = 47<br/>18,4 ans (de 1 à 61 ans)</p> <p><u>2<sup>e</sup> partie :</u><br/>SEPHIENCE :<br/>N = 56<br/>16,5 ans (de 2 à 47 ans)</p> <p>Placebo :<br/>N = 54<br/>18,4 ans (de 4 à 54 ans)</p> | <p><u>1<sup>re</sup> partie :</u><br/>Sexe masculin : 28 (59,6 %) Sexe féminin : 19 (40,4 %)</p> <p><u>2<sup>e</sup> partie :</u><br/>Sexe masculin : 57 (51,8 %) Sexe féminin : 53 (48,2 %)</p> |

| N° de l'essai | Plan de l'essai   | Posologie, voie d'administration <sup>a</sup> et durée | Nombre de sujets (n)  | Âge moyen (tranche)           | Sexe  |
|---------------|---|--|---|-------------------------------|---|
| Étude PKU-004 | Étude ouverte de phase III sur l'innocuité, l'efficacité et la qualité de vie | 7,5, 15, 30 ou 60 mg/kg pendant ≥ 1 an                 | N = 169 <sup>b</sup><br>(N prévu = ~200)<br><u>Recrutement global :</u><br><ul style="list-style-type: none"> <li>• De 0 à &lt; 6 mois (n = 5)</li> <li>• De 6 à &lt; 12 mois (n = 0)</li> <li>• De 1 à &lt; 2 ans (n = 9)</li> <li>• De 2 à &lt; 6 ans (n = 19)</li> <li>• De 6 à &lt; 12 ans (n = 32)</li> <li>• De 12 à &lt; 18 ans (n = 44)</li> <li>• ≥ 18 ans (n = 60)</li> </ul> | 17,1 ans<br>(de 0,2 à 55 ans) | Sexe masculin : 85 (50,3 %)<br>Sexe féminin : 84 (49,7 %) |

PCU = phénylcétonurie

<sup>a</sup> Dans toutes les études sur la PCU, SEPHIENCE a été administré par voie orale 1 fois par jour avec des aliments.

<sup>b</sup> À la date limite de collecte des données (2 septembre 2024)

## Résultats des études

### Étude PKU-003

Pour ce qui est de la population prise en compte dans l'analyse principale de l'étude PKU-003, les résultats obtenus avec SEPHIENCE pour le critère d'évaluation principal, soit la variation moyenne de la concentration sanguine de phénylalanine entre le début et les 5<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> semaines de l'étude, se sont révélés statistiquement significatifs par rapport au placebo ( $p < 0,0001$ ; [Tableau 9](#)).

**Tableau 9 – Variation moyenne de la concentration sanguine de phénylalanine entre le début et les 5<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> semaines de la 2<sup>e</sup> partie de l'étude PKU-003 (ensemble d'analyse principal : réduction  $\geq 30\%$  de la concentration de phénylalanine par rapport au départ pendant la 1<sup>re</sup> partie) – Étude PKU003**

|  | <b>SEPHIENCE<br/>(N = 49)</b> | <b>Placebo<br/>(N = 49)</b> | <b>Différence<br/>entre SEPHIENCE<br/>et le placebo</b> | <b>Valeur de <i>p</i></b> |
|--|-------------------------------|-----------------------------|---|---------------------------|
| <b>Départ<sup>a</sup></b>  |                               |                             |   |                           |
| N  | 49                            | 49                          |   |                           |
| Moyenne (É.-T.)<br>( $\mu\text{mol/L}$ )                               | 646,1 (253,0)                 | 654,0 (261,5)               |   |                           |
| <b>5<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> semaines<sup>b</sup></b>             |                               |                             |   |                           |
| N  | 49                            | 49                          |   |                           |
| Moyenne (É.-T.)<br>( $\mu\text{mol/L}$ )                               | 236,0 (174,9)                 | 637,9 (259,9)               |   |                           |
| Variation<br>moyenne par<br>rapport au départ<br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | -410,1 (204,4)                | -16,2 (198,6)               |   |                           |
| Variation<br>moyenne par<br>rapport au départ<br>(%)                   | -62,8 %                       | 1,4 %                       |   |                           |
| <b>Variation moyenne (MC) estimée par rapport au départ</b>            |                               |                             |   |                           |
| Variation<br>moyenne (MC)<br>(ET)                                      | -415,8 (24,1)                 | -19,9 (24,2)                | -395,9 (33,8)   | < 0,0001                  |
| IC à 95 %  | (de -463,5 à -368,0)          | (de -68,0 à 28,2)           | (de -463,1 à -328,7)                                    |                           |

Légende : É.-T. = écart-type; ET = erreur type; IC = intervalle de confiance; MC = méthode des moindres carrés; N = nombre de patients

<sup>a</sup> La valeur de départ correspond à la moyenne des concentrations sanguines de phénylalanine mesurées les jours -1 et 1 de la 2<sup>e</sup> partie de l'étude.

<sup>b</sup> Moyenne des concentrations sanguines de phénylalanine mesurées pendant les 5<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> semaines.

Les variations moyennes estimées selon la MC, les ET, les IC et les valeurs de *p* sont fondés sur un modèle mixte à mesures répétées (MMMR) où la variation post-thérapeutique de la concentration sanguine de phénylalanine par rapport au départ, la strate de la concentration sanguine initiale de phénylalanine (< 600  $\mu\text{mol/L}$  ou  $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ ), la visite et l'interaction entre le traitement et la visite ainsi que la concentration sanguine initiale de phénylalanine ont servi de facteurs à effets fixes, et où le participant a fait office de facteur à effet aléatoire selon une matrice de covariance non structurée.

Sur les 35 patients atteints d'une forme classique de phénylcétonurie recrutés dans l'étude PKU-003, 16 (45,7 %) ont répondu au traitement par SEPHIENCE (réduction de  $\geq 30\%$  de la concentration sanguine initiale de phénylalanine). Une analyse exploratoire réalisée dans ce sous-groupe de sujets a fait ressortir une baisse moyenne de 69 % de la concentration sanguine de phénylalanine entre le début et la 6<sup>e</sup> semaine du traitement chez ceux ayant reçu SEPHIENCE (N = 6), mais une augmentation moyenne de 3,5 % chez ceux ayant reçu le placebo (N = 9).

## Étude PKU-004

Les données à l'appui de l'efficacité collectées pendant l'étude ouverte PKU-004 portent à croire que l'administration quotidienne de SEPHIENCE a permis à certains patients étroitement surveillés et bénéficiant d'une concentration sanguine de phénylalanine bien maîtrisée ( $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ ) d'augmenter leur consommation moyenne de phénylalanine jusqu'à l'apport quotidien recommandé en fonction de leur âge et de leur poids.

Lors des études PKU-003 et PKU-004, la concentration sanguine de phénylalanine avait baissé d'au moins 30 % chez 65 % des 203 patients âgés de  $\geq 2$  ans, entre le début et les 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> semaines de l'étude. Sur les 12 patients de moins de 2 ans chez lesquels l'efficacité du traitement a été évaluée au moins une fois, 8 (67 %) affichaient une baisse d'au moins 30 % de leur concentration sanguine de phénylalanine entre le début et les 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> semaines. La concentration sanguine initiale de phénylalanine mesurée chez les patients âgés de moins de 2 ans s'élevait à  $362 \mu\text{mol/L}$ , alors que la variation absolue moyenne enregistrée pour ce paramètre entre le début et les 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> semaines de l'étude dans ce groupe d'âge se chiffrait à  $-127,9 \mu\text{mol/L}$  (écart-type de  $277,8 \mu\text{mol/L}$ ). Le pourcentage moyen (É.-T.) de patients âgés de moins de 2 ans ou de 2 ans et plus dont la concentration sanguine de phénylalanine est restée à la valeur visée (soit moins de  $360 \mu\text{mol/L}$ ) pendant n'importe quel laps de temps de 2 semaines consécutives durant l'étude PKU-004 était de 84,2 % (19,6) et de 74,3 % (24,8), respectivement.

## 16 Toxicologie non clinique

### Toxicologie générale

Dans le cadre d'études portant sur des doses répétées de sépiaptérine, des rats ont reçu par gavage oral des doses de cet agent allant jusqu'à  $200 \text{ mg/kg/jour}$  pendant 26 semaines. Les chercheurs ont noté qu'aux doses  $\geq 100 \text{ mg/kg/jour}$ , la sépiaptérine avait exercé des effets indésirables chez les mâles et les femelles, notamment des effets néphrotoxiques s'étant manifestés entre autres, par une dégénérescence des tubules rénaux, une inflammation interstitielle et une fibrose consécutive à la formation de dépôts cristallins dans les tubes collecteurs papillaires. Ces anomalies, qui étaient partiellement réversibles, sont survenues à des doses  $\geq 100 \text{ mg/kg/jour}$ , ce qui correspond à une exposition à la  $\text{BH}_4$  3 fois supérieure à celle observée ( $\text{ASC}_{0-24\text{h}}$ ) à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH). La dose sans effet observable (DSEO) a été établie à  $30 \text{ mg/kg/jour}$ .

Des ouistitis ont aussi reçu de la sépiaptérine par gavage oral à des doses pouvant atteindre  $300 \text{ mg/kg/jour}$  pendant 9 mois. Aucune néphrotoxicité n'a été objectivée à la dose sans effet nocif observable (DSENO) de  $300 \text{ mg/kg/jour}$ , soit à une exposition à la  $\text{BH}_4$  5 fois supérieure à celle observée ( $\text{ASC}_{0-24\text{h}}$ ) à la DMRH.

## **Cancérogénicité**

Lors d'une étude de cancérogénicité de 6 mois menée chez des souris transgéniques hémizygotés CByB6F1-Tg (HRAS)<sup>2</sup>Jic, la sépiaptérine n'a pas été reliée à une fréquence plus élevée de tumeurs chez les mâles aux doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour ni chez les femelles aux doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition à la BH<sub>4</sub> respectivement 9 et 12 fois supérieure à celle observée (ASC<sub>0-24h</sub>) à la DMRH.

## **Génotoxicité**

La sépiaptérine n'a pas manifesté de pouvoir mutagène lors de tests d'Ames réalisés avec cinq souches de bactéries, avec ou sans activation métabolique. La recherche in vitro d'aberrations chromosomiques réalisée sur cultures de lymphocytes humains a révélé que la sépiaptérine exerce un effet clastogène en l'absence d'activation métabolique, mais pas en présence d'une telle activation. La sépiaptérine ne s'est montrée ni mutagène ni clastogène lors du test du micronoyau et du test des comètes effectués in vivo chez des rats ayant reçu des doses pouvant aller jusqu'à 2000 mg/kg par voie orale.

## **Toxicité pour la reproduction et le développement**

Dans le cadre d'une étude sur la fertilité et les premières phases du développement embryonnaire, des rats des deux sexes ont reçu des doses de 30, de 100 et de 300 mg/kg de sépiaptérine par gavage oral avant et pendant la période d'accouplement, puis jusqu'au 7<sup>e</sup> jour de gestation pour ce qui est des rates. Aucun effet délétère sur la fertilité et la fonction reproductive des rats et des rates n'a été observé aux doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour.

Lors de l'étude sur le développement prénatal et le développement postnatal, des rates gravides ont reçu des doses de 30, de 100 et de 300 mg/kg de sépiaptérine par gavage oral une fois par jour entre le 6<sup>e</sup> jour de gestation et le 20<sup>e</sup> jour de lactation. Or, la sépiaptérine n'a pas eu d'effet délétère sur la fonction reproductive de ces femelles ni sur les paramètres rendant compte du développement et de la reproduction des petits, mâles ou femelles, aux doses pouvant aller jusqu'à 300 mg/kg/jour.

Pendant les études sur le développement embryofœtal, des rates et des lapines gravides ont reçu des doses de 100, de 300 et de 1000 mg/kg/jour de sépiaptérine par gavage oral durant la période d'organogenèse soit du 7<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> jour de gestation pour les rates et du 7<sup>e</sup> au 19<sup>e</sup> jour de gestation pour les lapines. Or, la sépiaptérine n'a pas eu d'effet toxique sur les mères ni sur le développement embryofœtal après avoir été administrée aux rates et aux lapines à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition à la BH<sub>4</sub> respectivement 7 et 4 fois supérieure à celle observée (ASC<sub>0-24h</sub>) à la DMRH.

## **Toxicité juvénile**

Lors d'une étude de toxicologie juvénile de 10 semaines menée chez le rat (du 4<sup>e</sup> au 70<sup>e</sup> jour de vie), l'administration par gavage oral de doses de sépiaptérine de 0, de 5/30, de 10/100 ou de 30/300 mg/kg/jour n'a entraîné aucun effet toxique à la DSENO de 30/300 mg/kg/jour, soit à une exposition à la BH<sub>4</sub> 3 fois supérieure à celle observée (ASC<sub>0-24h</sub>) à la DMRH.

## Renseignements destinés aux patient·e·s

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **SEPHIENCE**<sup>MC</sup>

#### sépiaptérine pour suspension orale

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **SEPHIENCE**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **SEPHIENCE**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

#### À quoi sert **SEPHIENCE** :

**SEPHIENCE** sert à abaisser les concentrations de phénylalanine (Phe) présente dans le sang des adultes et des enfants âgés de 1 mois ou plus qui sont atteints de phénylcétonurie (PCU) et qui ont réagi favorablement à la sépiaptérine, l'ingrédient médicinal contenu dans **SEPHIENCE**. Ce médicament doit être jumelé à une alimentation pauvre en phénylalanine.

Votre professionnel de la santé vous fera essayer **SEPHIENCE** pendant 14 jours consécutifs afin de déterminer si ce médicament vous convient ou non.

#### Comment fonctionne **SEPHIENCE** :

Notre organisme décompose les protéines contenues dans les aliments en acides aminés. Or l'organisme des personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie héréditaire, est incapable de dégrader l'acide aminé appelé *phénylalanine*, qui s'accumule alors dans le sang et dans le cerveau, ce qui peut être nocif. L'ingrédient médicinal contenu dans **SEPHIENCE** est la sépiaptérine. Elle peut être utilisée par l'organisme pour l'aider à dégrader la phénylalanine, ce qui permet de réduire l'excès nocif de phénylalanine dans le sang.

#### Les ingrédients de **SEPHIENCE** sont :

Ingrédient médicinal : sépiaptérine

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, gomme de xanthane, isomalt, mannitol, silice amorphe sublimée, stéarate de magnésium, sucralose

#### **SEPHIENCE** se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Poudre : 250 et 1000 mg

#### N'utilisez pas **SEPHIENCE** dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à la sépiaptérine ou à n'importe quel autre ingrédient de ce médicament (voir la section **Les ingrédients de *SEPHIENCE* sont :**).

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser **SEPHIENCE**, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous êtes atteint d'une forme héréditaire d'intolérance au fructose, car un des ingrédients non médicinaux de **SEPHIENCE** est de l'isomalt;

- si vous prenez des médicaments appelés *inhibiteurs de la dihydrofolate réductase* (DHFR), qui interviennent dans la façon dont votre organisme utilise le folate, ou vitamine B (par ex. méthotrexate, pemetrexed, pralatrexate ou trimétrexate) et qui sont employés dans le traitement du cancer et de certains troubles du système immunitaire;
- si vous avez des problèmes au foie ou aux reins;
- si vous prenez de la lévodopa, un médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson. La prise de SEPHIENCE en même temps que la lévodopa peut entraîner une surstimulation et de l'irritabilité ou provoquer des crises convulsives ou les aggraver;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- si vous allaitez ou prévoyez le faire.

#### **Autres mises en garde :**

- **Risque de saignements** : SEPHIENCE peut augmenter le risque de saignements, que ce soit sous la forme de bleus ou de marques rouges ou violettes sur la peau, de saignements qui durent anormalement longtemps ou ne s'arrêtent pas, de saignements de nez et de saignements menstruels abondants. Si vous remarquez des saignements anormaux pendant votre traitement par SEPHIENCE, informez-en votre professionnel de la santé.
- **Faible concentration de phénylalanine dans le sang (hypophénylalaninémie)** : Ce problème fréquent peut être grave. C'est pourquoi votre professionnel de la santé vérifiera votre concentration de phénylalanine avant que vous ne commenciez votre traitement par SEPHIENCE et pendant toute la durée de votre traitement par ce médicament. De plus, il vérifiera souvent votre apport alimentaire en protéines et en phénylalanine durant tout votre traitement.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.**

#### **Les produits suivants pourraient interagir avec SEPHIENCE :**

- Les médicaments appelés *inhibiteurs de la DHFR*, qui sont utilisés comme immunosuppresseurs ou pour le traitement du cancer (par ex. triméthoprime, méthotrexate, pemetrexed, pralatrexate et trimétrexate);
- Les médicaments appelés *inhibiteurs de la sépiaptérine réductase* (SR), qui sont utilisés pour le traitement de l'inflammation (par ex. sulfasalazine) ou d'infections bactériennes (par ex. sulfaméthoxazole);
- Les médicaments employés dans la prévention et le traitement des douleurs à la poitrine (angine), comme la nitroglycérine (NG), le dinitrate d'isosorbide (ISDN), le nitroprussiate de sodium et la molsidomine;
- Les médicaments utilisés dans le traitement du dysfonctionnement érectile, tels que le sildénafil, le vardénafil et le tadalafil;
- Le minoxidil, un médicament servant à stimuler la pousse des cheveux et à ralentir la calvitie;
- La lévodopa, un médicament employé contre la maladie de Parkinson.

### Comment utiliser SEPHIENCE :

- **Prenez toujours ce médicament exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.** En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.
- **Ne cessez pas** de prendre SEPHIENCE et **n'en changez pas la dose** sans en avoir parlé à votre professionnel de la santé, car la concentration de phénylalanine dans votre sang risque alors d'augmenter.
- Votre professionnel de la santé vous soumettra à des analyses de sang avant et pendant votre traitement par SEPHIENCE afin de vérifier la concentration de phénylalanine dans votre sang.
- Votre professionnel de la santé pourrait décider de modifier votre dose de SEPHIENCE ou d'interrompre votre traitement temporairement ou pour de bon si les analyses de votre sang montrent que ce médicament ne fonctionne pas pour vous ou si vous éprouvez certains effets secondaires.
- Il se peut que votre professionnel de la santé apporte des changements à votre alimentation pendant votre traitement. Suivez ses instructions et ne modifiez pas votre alimentation sans lui en avoir parlé.
- Prenez SEPHIENCE par la bouche, une fois par jour, avec des aliments.
- La poudre SEPHIENCE peut être mélangée à de l'eau, à du jus de pomme ou à des aliments mous comme de la compote de pomme ou de la confiture. La dose est déterminée en fonction de l'âge et du poids corporel. Votre professionnel de la santé vous indiquera :
  - quel type de sachet vous devez utiliser (sachet de 250 ou de 1000 mg);
  - la quantité d'eau, de jus de pomme ou d'aliments mous à mélanger à la poudre SEPHIENCE;
  - la quantité du mélange que vous devrez ingérer pour obtenir la dose prescrite.
- **Pour les patients âgés de moins de 6 mois :** La poudre SEPHIENCE doit être mélangée à de l'eau uniquement. Ne la mélangez pas à des aliments mous comme de la compote de pomme ou de la confiture de fraises, ni avec du jus de pomme.
- **Pour les patients âgés de 6 mois à 2 ans :** La poudre SEPHIENCE doit être mélangée à de l'eau ou à du jus de pomme. Il faut agiter le mélange de poudre et d'eau ou de jus de pomme pendant au moins 30 secondes et pendant au moins 60 secondes si la poudre est mélangée à des aliments mous. La préparation doit ensuite être administrée immédiatement.
- Si le mélange liquide ou d'aliments mous n'est pas administré immédiatement, il peut être pris dans les 6 heures qui suivent s'il est conservé à une température située entre 20 et 25 °C ou dans les 24 heures suivantes s'il est réfrigéré. Le mélange liquide ou d'aliments mous devra alors être mélangé de nouveau pendant 30 ou 60 secondes au moins, selon le cas, avant de l'administrer.
- Il faut utiliser un dispositif de mesure précis et gradué correctement (p. ex. seringue pour administration orale ou gobelet à médicament) pour s'assurer que le mélange contient le volume de liquide approprié.
- Veuillez consulter le **Mode d'emploi** à la fin de ce dépliant pour obtenir des instructions complètes sur la préparation et l'administration de SEPHIENCE.

### Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé a déterminé la dose qu'il vous a prescrite, à vous ou à votre enfant, en fonction de votre âge et de votre poids en kilogrammes (kg) ou de ceux de votre enfant.

Dose initiale :

**Enfants âgés de moins de 2 ans**

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

Il se peut que la dose doive être augmentée chez certains patients. C'est votre professionnel de la santé qui décide si cela est nécessaire pour vous. La dose maximale est de 60 mg/kg.

**Adultes et enfants âgés de 2 ans ou plus**

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

**Surdose :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de SEPHIENCE, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1 844 POISON-X (1 844 764-7669), même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre votre dose à l'heure prévue, prenez-la dès que vous vous en rendez compte si c'est le même jour; sinon, prenez votre prochaine dose le lendemain à l'heure habituelle. Ne prenez pas une double dose pour compenser votre oubli.

**Effets secondaires possibles de l'utilisation de SEPHIENCE :**

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez SEPHIENCE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

**Effets secondaires possibles :**

- Diarrhée
- Nausées, vomissements
- Douleur à l'estomac
- Coloration anormale des selles (jaune ou orange)
- Maux de tête
- Fatigue

**Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard**

| Fréquence/effet secondaire/symptôme | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale |
|-------------------------------------|---|-------------------|---|
|                                     | Dans les cas sévères seulement            | Dans tous les cas |   |
| Inconnue                            |   |                   |   |

| Fréquence/effet secondaire/symptôme   | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale |
|---|---|-------------------|---|
|   | Dans les cas sévères seulement            | Dans tous les cas |   |
| <b>Problèmes de saignements :</b><br>formation de bleus ou de marques rouges ou violettes sur la peau, saignements qui durent anormalement longtemps ou ne s'arrêtent pas, saignements de nez, saignements menstruels abondants |   | √                 |   |

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

*Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Conservation :

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 25 °C).

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

Prendre le médicament immédiatement après l'avoir préparé. Sinon, la préparation peut être couverte et conservée jusqu'à 24 heures au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) ou jusqu'à 6 heures à une température située entre 20 et 25 °C.

Jeter toute préparation de SEPHIENCE qui est restée plus de 6 heures à la température ambiante (entre 20 et 25 °C) ou plus de 24 heures au réfrigérateur.

#### Pour en savoir plus sur SEPHIENCE :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments->

produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) ou peut être obtenu en téléphonant au 1 866 899-7002.

Le présent feuillet a été rédigé par PTC Therapeutics International Limited.

Date d'approbation : 2025-10-07

## MODE D'EMPLOI

### SEPHIENCE

#### sépiaptérine pour suspension orale

Ce mode d'emploi contient des renseignements sur la façon de préparer, de prendre ou d'administrer SEPHIENCE.

Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des questions au sujet de la préparation, de la prise ou de l'administration de SEPHIENCE.

**Les étapes de la préparation du produit varient en fonction de la dose prescrite. Suivez les étapes correspondant à la dose que votre professionnel de la santé vous a prescrite. Voir la section intitulée :**

- ***Instructions pour les doses de SEPHIENCE inférieures à 1000 mg ou***
- ***Instructions pour les doses de SEPHIENCE de 1000 mg ou plus***

**Une boîte de SEPHIENCE contient :**

- 30 sachets de 250 mg de SEPHIENCE **ou**
- 30 sachets de 1000 mg de SEPHIENCE

**Renseignements importants que vous devez connaître avant de prendre ou d'administrer SEPHIENCE :**

- SEPHIENCE se présente sous forme de poudre emballée dans un sachet.
- Vous devez prendre ou administrer SEPHIENCE en suivant à la lettre les instructions de votre professionnel de la santé.
- Assurez-vous de bien connaître la dose que votre professionnel de la santé a prescrite. Vous pourriez avoir besoin d'un ou de plusieurs sachets de 250 mg ou de 1000 mg de SEPHIENCE, ou d'une combinaison de ces deux formats pour préparer votre dose.
- Il est possible que votre professionnel de la santé décide de modifier la dose de SEPHIENCE que vous ou votre enfant prenez, en fonction de votre réponse à ce traitement et selon votre âge et votre poids.
- SEPHIENCE se prend ou s'administre 1 fois par jour avec des aliments. Après chaque dose de SEPHIENCE, le patient doit manger quelque chose.
- **N'utilisez pas** les sachets de SEPHIENCE si la date de péremption imprimée sur les sachets ou sur la boîte est échue. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.
- **Doses de SEPHIENCE inférieures à 1000 mg :** La poudre SEPHIENCE doit être mélangée à de l'eau ou à du jus de pomme avant utilisation. Suivez les instructions fournies à la section intitulée ***Instructions pour les doses de SEPHIENCE inférieures à 1000 mg.***
- **Doses de SEPHIENCE de 1000 mg ou plus :** La poudre SEPHIENCE doit être mélangée à de l'eau, à du jus de pomme, à de la confiture de fraises ou à de la compote de pomme avant utilisation. Suivez les instructions fournies à la section intitulée ***Instructions pour les doses de SEPHIENCE de 1000 mg ou plus.***

## Instructions pour les doses de SEPHIENCE inférieures à 1000 mg

### Comment préparer le mélange de SEPHIENCE pour les doses inférieures à 1000 mg :

- La dose de SEPHIENCE est calculée en fonction du poids corporel. Elle est appelée à changer au fur et à mesure que votre enfant grandira. Votre professionnel de la santé vous indiquera :
  - Le nombre de sachets de SEPHIENCE nécessaires pour préparer une dose;
    - Pour les patients âgés de moins de 6 mois, la poudre SEPHIENCE doit être mélangée à de l'eau uniquement.
    - Pour les patients âgés de 6 mois à 2 ans, la poudre SEPHIENCE doit être mélangée à de l'eau ou à du jus de pomme.
  - le volume d'eau ou de jus de pomme nécessaire pour préparer une dose de SEPHIENCE; et
  - la quantité du mélange (poudre et eau ou jus de pomme) à donner à votre enfant pour qu'il obtienne la dose prescrite.
- **Il se peut que vous n'ayez pas besoin de toute la quantité préparée pour recevoir ou administrer la dose de SEPHIENCE prescrite.**

### Articles nécessaires pour mélanger et administrer des doses de SEPHIENCE de moins de 1000 mg :

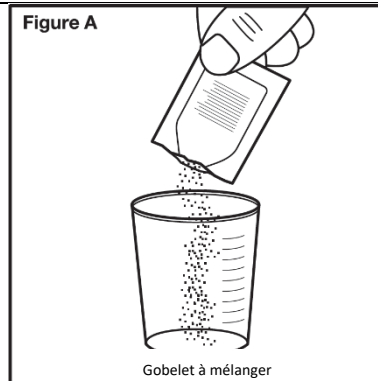
- Nombre de sachets de 250 mg de SEPHIENCE nécessaires pour préparer 1 dose ou un sachet de 1000 mg de SEPHIENCE;
- 1 petit verre d'eau **ou** de jus de pomme
- 1 gobelet pour préparer le mélange
- 1 petite cuillère
- 1 seringue pour administration orale de 10 mL ou du format recommandé
- Une paire de ciseaux (facultatif)

Demandez à votre pharmacien de vous fournir un gobelet à mélanger ou une seringue pour administration orale si vous n'en avez pas.

**1<sup>re</sup> étape :** Placez les articles suivants sur une surface de travail plane et propre :

- Nombre de sachets de SEPHIENCE correspondant à la dose quotidienne
- Un petit verre d'eau **ou** de jus de pomme
- Gobelet pour préparer le mélange
- Petite cuillère
- Seringue pour administration orale

**2<sup>e</sup> étape :** Vérifiez sur l'étiquette des sachets de SEPHIENCE que vous avez le bon nombre de sachets pour préparer la dose prescrite. Ouvrez les sachets de SEPHIENCE en les pliant et en les déchirant à partir de l'encoche prévue à cette fin ou en les coupant avec des ciseaux le long de la ligne pointillée. Videz complètement **chacun** des sachets de SEPHIENCE dans le gobelet à mélanger (voir la **Figure A**).



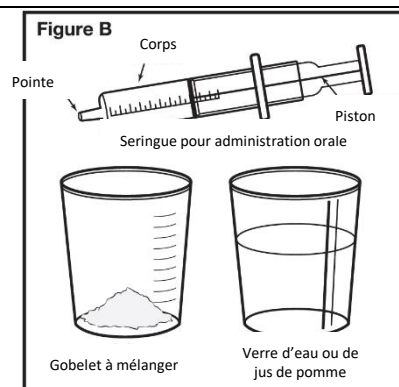
**3<sup>e</sup> étape :** Plongez la pointe de la seringue pour administration orale dans le verre d'eau ou de jus de pomme. En tirant sur le piston, prélevez le volume d'eau ou de jus de pomme dont vous avez besoin pour préparer le nombre de sachets correspondant à la dose prescrite.

**Pour chaque sachet de 250 mg, vous aurez besoin de 9 mL d'eau (pour un enfant de moins de 6 mois) ou de 9 mL d'eau ou de jus de pomme (pour un enfant de 6 mois à 2 ans).** Par exemple :

- Si vous préparez 1 sachet de SEPHIENCE, vous aurez besoin d'y ajouter 9 mL d'eau ou de jus de pomme.
- Si vous préparez 2 sachets de SEPHIENCE, vous aurez besoin d'y ajouter 18 mL d'eau ou de jus de pomme.
- Si vous préparez 3 sachets de SEPHIENCE, vous aurez besoin d'y ajouter 27 mL d'eau ou de jus de pomme.
- Si vous préparez 4 sachets de SEPHIENCE, vous aurez besoin d'y ajouter 36 mL d'eau ou de jus de pomme.

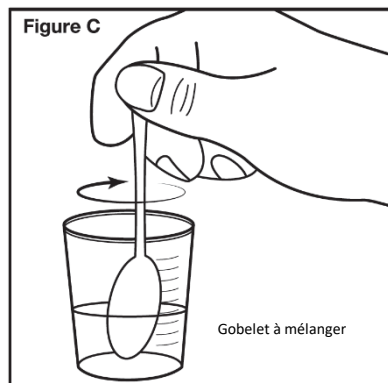
**Si vous utilisez un sachet de 1000 mg pour préparer la dose prescrite, vous aurez besoin d'y ajouter 36 mL d'eau ou de jus de pomme.**

Versez lentement toute la quantité d'eau **ou** de jus de pomme dont vous avez besoin dans le gobelet contenant le nombre de sachets de poudre SEPHIENCE correspondant à la dose prescrite (voir la **Figure B**).

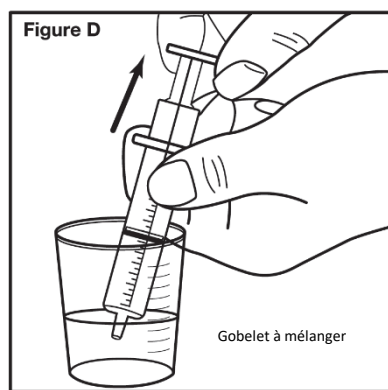


**4<sup>e</sup> étape :** Agitez bien le mélange de poudre SEPHIENCE et d'eau **ou** de jus de pomme avec la petite cuillère pendant au moins 30 secondes ou jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de grumeaux (voir la **Figure C**).

La poudre SEPHIENCE ne se dissoudra pas complètement. C'est normal.



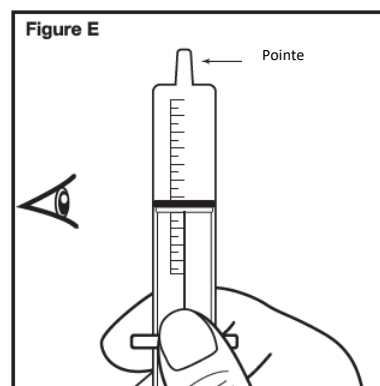
**5<sup>e</sup> étape :** Plongez la pointe de la seringue pour administration orale dans le mélange du gobelet à mélanger. Tirez sur le piston jusqu'à ce que le bord du piston soit aligné avec la graduation correspondant à la dose en millilitres (mL) prescrite par votre professionnel de la santé (voir la **Figure D**).

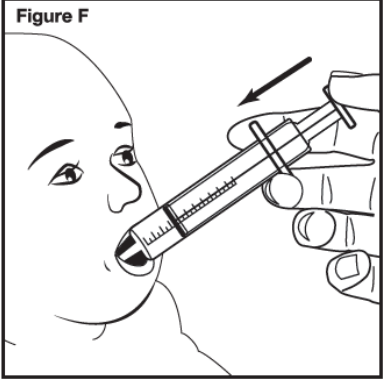


**6<sup>e</sup> étape :** Sortez la seringue pour administration orale du gobelet à mélanger, puis tournez-la avec précaution de façon qu'elle pointe vers le haut. Vérifiez les graduations de la seringue pour vous assurer que la quantité de mélange de SEPHIENCE qu'elle contient correspond bien à la dose de SEPHIENCE prescrite en millilitres (mL) (voir la **Figure E**).

Il se peut que votre dose ne soit pas celle indiquée sur l'illustration de la **Figure E**.

Administrez le mélange de SEPHIENCE immédiatement après l'avoir prélevé dans la seringue.



|   |   |
|---|---|
| <p><b>7<sup>e</sup> étape :</b> Introduisez la pointe de la seringue pour administration orale dans la bouche de votre enfant en l'orientant vers l'une de ses joues (voir la <b>Figure F</b>).</p> <p>Poussez lentement sur le piston jusqu'à ce que tout le mélange contenu dans la seringue ait été administré.</p> <p>Si la dose prescrite est supérieure à 10 mL, <b>répétez</b> les opérations de la 5<sup>e</sup> à la 7<sup>e</sup> étape jusqu'à ce que vous ayez donné <b>toute la dose prescrite (en millilitres; mL)</b> par votre professionnel de la santé.</p> | <p><b>Figure F</b></p>  |
| <p><b>8<sup>e</sup> étape :</b> S'il reste du mélange dans la seringue pour administration orale, ajoutez-y plus d'eau ou de jus de pomme et administrez le produit ainsi obtenu jusqu'à ce qu'il n'en reste plus.</p>  |   |
| <p><b>9<sup>e</sup> étape :</b> Jetez (dans les ordures ménagères) le mélange de SEPHIENCE qui reste dans le gobelet à mélanger.</p> <p>Retirez le piston du corps de la seringue pour administration orale, puis lavez-la ainsi que le gobelet à mélanger à l'eau tiède. Laissez sécher à l'air. Une fois que la seringue pour administration orale est sèche, remettez le piston en place. Rangez la seringue pour administration orale et le gobelet à mélanger jusqu'à la prochaine utilisation.</p>  |   |

### Instructions pour les doses de SEPHIENCE de 1000 mg ou plus

#### Comment préparer le mélange de SEPHIENCE pour les doses de 1000 mg ou plus :

- Votre professionnel de la santé vous indiquera le nombre de sachets et le volume d'eau, de jus de pomme, de confiture de fraises ou de compote de pomme dont vous aurez besoin pour préparer 1 dose de SEPHIENCE conformément au [Tableau 1](#) ci-après.

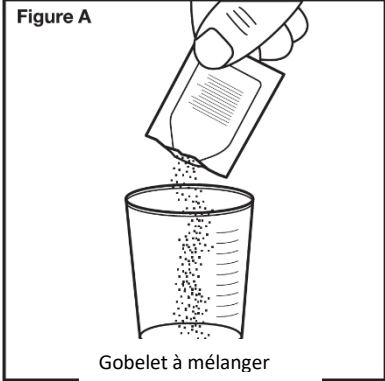
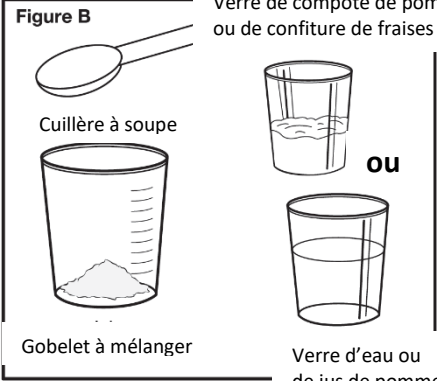
#### Articles nécessaires pour mélanger et administrer des doses de SEPHIENCE de 1000 mg ou plus :

- Nombre de sachets de 250 mg et/ou de 1000 mg de SEPHIENCE nécessaires pour préparer 1 dose
- 1 petit verre d'eau, de jus de pomme, de confiture de fraises **ou** de compote de pomme
- 1 cuillère à soupe pour mesurer l'eau, le jus de pomme, la confiture de fraises **ou** la compote de pomme
- 1 gobelet pour préparer le mélange
- 1 deuxième petit verre d'eau **ou** de jus de pomme pour rincer le gobelet à mélanger
- Une paire de ciseaux (facultatif)

Demandez à votre pharmacien de vous fournir un gobelet à mélanger si vous n'en avez pas.

**Tableau 1: Nombre de sachets de SEPHIENCE nécessaires pour préparer le mélange correspondant aux doses de 1000 mg ou plus**

| Repérez le nombre de sachets qui vous a été prescrit : |                             | Choisissez l'un des liquides ou aliments suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eau</li> <li>• Jus de pomme</li> <li>• Confiture de fraises</li> <li>• Compote de pomme</li> </ul> |
|--|-----------------------------|---|
| Nombre de sachets de 1000 mg                           | Nombre de sachets de 250 mg | Volume d'eau, de jus de pomme, de confiture de fraises ou de compote de pomme à mélanger avec le contenu des sachets  |
| 1  | 0                           | 2 c. à soupe ou 30 mL   |
| 1  | 1                           | 4 c. à soupe ou 60 mL   |
| 1  | 2                           | 4 c. à soupe ou 60 mL   |
| 1  | 3                           | 4 c. à soupe ou 60 mL   |
| 2  | 0                           | 4 c. à soupe ou 60 mL   |
| 2  | 1                           | 6 c. à soupe ou 90 mL   |
| 2  | 2                           | 6 c. à soupe ou 90 mL   |
| 2  | 3                           | 6 c. à soupe ou 90 mL   |
| 3  | 0                           | 6 c. à soupe ou 90 mL   |
| 3  | 1                           | 8 c. à soupe ou 120 mL  |
| 3  | 2                           | 8 c. à soupe ou 120 mL  |
| 3  | 3                           | 8 c. à soupe ou 120 mL  |
| 4  | 0                           | 8 c. à soupe ou 120 mL  |
| 4  | 1                           | 10 c. à soupe ou 150 mL   |
| 4  | 2                           | 10 c. à soupe ou 150 mL   |
| 4  | 3                           | 10 c. à soupe ou 150 mL   |
| 5  | 0                           | 10 c. à soupe ou 150 mL   |
| 5  | 1                           | 12 c. à soupe ou 180 mL   |
| 5  | 2                           | 12 c. à soupe ou 180 mL   |
| 5  | 3                           | 12 c. à soupe ou 180 mL   |
| 6  | 0                           | 12 c. à soupe ou 180 mL   |

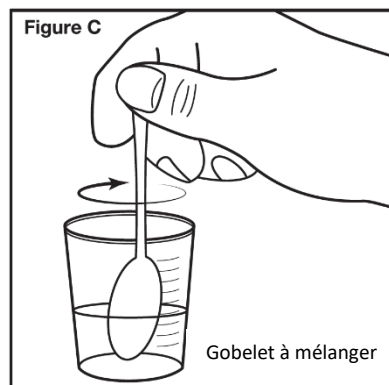
|   |   |
|---|---|
| <p><b>1<sup>re</sup> étape :</b> Placez les articles suivants sur une surface de travail plane et propre :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombre de sachets de SEPHIENCE prescrits</li> <li>• Un petit verre d'eau, de jus de pomme, de confiture de fraises <b>ou</b> de compote de pomme</li> <li>• Un deuxième petit verre d'eau <b>ou</b> de jus de pomme pour rincer le premier verre (voir la <b>6<sup>e</sup> étape</b> ci-dessous)</li> <li>• Cuillère à soupe</li> <li>• Gobelet à mélanger</li> </ul> |   |
| <p><b>2<sup>e</sup> étape :</b> Vérifiez sur l'étiquette des sachets de SEPHIENCE que vous avez le bon nombre de sachets pour préparer la dose prescrite. Ouvrez les sachets de SEPHIENCE en les pliant et en les déchirant à partir de l'encoche prévue à cette fin ou en les coupant avec des ciseaux le long de la ligne pointillée. Videz complètement <b>chacun</b> des sachets de SEPHIENCE dans le gobelet à mélanger (voir la <b>Figure A</b>).</p>   |  <p>Figure A</p> <p>Gobelet à mélanger</p>   |
| <p><b>3<sup>e</sup> étape :</b> Mélangez le contenu des sachets de SEPHIENCE avec de l'eau, du jus de pomme, de la confiture de fraises <b>ou</b> de la compote de pomme. Voir le <a href="#">Tableau 1</a> ci-dessus.</p> <p>Versez lentement toute la quantité d'eau, de jus de pomme, de confiture de fraises <b>ou</b> de compote de pomme dans le gobelet contenant le nombre de sachets de SEPHIENCE correspondant à la dose prescrite (voir la <b>Figure B</b>).</p>   |  <p>Figure B</p> <p>Cuillère à soupe</p> <p>Gobelet à mélanger</p> <p>Verre de compote de pomme ou de confiture de fraises</p> <p><b>ou</b></p> <p>Verre d'eau ou de jus de pomme</p> |

**4<sup>e</sup> étape :** Si vous avez utilisé de l'eau ou du jus de pomme pour mélanger la poudre SEPHIENCE, agitez bien le mélange avec la cuillère à soupe pendant au moins 30 secondes jusqu'à ce qu'il ne reste plus de grumeaux (voir la **Figure C**).

La poudre SEPHIENCE ne se dissoudra pas complètement. C'est normal.

**ou**

Si vous avez utilisé de la confiture de fraises ou de la compote de pomme pour mélanger la poudre SEPHIENCE, agitez bien le mélange avec la cuillère à soupe pendant au moins 60 secondes.



**5<sup>e</sup> étape :** Prenez ou administrez toute la préparation de SEPHIENCE contenue dans le gobelet à mélanger.

**6<sup>e</sup> étape :** S'il reste de la préparation de SEPHIENCE dans le gobelet à mélanger, rincez-le avec au moins 15 mL d'eau ou de jus de pomme. Avalez le tout immédiatement. **Répétez cette étape autant de fois que nécessaire pour qu'il ne reste plus de préparation dans le gobelet à mélanger.**

**7<sup>e</sup> étape :** Lavez le gobelet à mélanger à l'eau tiède, laissez-le sécher à l'air, puis rangez-le jusqu'à la prochaine utilisation.

Fabriqué pour :

PTC Therapeutics International Limited

Dublin 4, D04EE70, Irlande