

BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

PHEBURANE granulat, 483 mg/g

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert gram af granulatet indeholder 483 mg natriumphenylbutyrat.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert gram natriumphenylbutyrat indeholder 124 mg (5,4 mmol) natrium og 768 mg saccharose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Granulat

Hvidt til let gulligt granulat.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

PHEBURANE er indiceret som adjuvant behandling til den kroniske kontrol af urinstofcyklusdefekter, som involverer mangel på carbamylphosphatsyntetase, ornithintranscarbamylase eller argininosuccinatsyntetase.

Det er indiceret til alle patienter med neonatalt indsættende sygdom (komplet enzymmangel, som viser sig inden for 28 dage post partum). Det er også indiceret til patienter med sent indsættende sygdom (partiell enzymmangel, som viser sig efter den første måned post partum), som har tidligere tilfælde af hyperammonæmisk encefalopati.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med PHEBURANE bør kontrolleres af en læge med erfaring inden for behandling af urinstofcyklusdefekter.

Dosering

Den daglige dosis bør justeres individuelt svarende til patientens proteintolerance og den daglige indtagelse af kostprotein, som er nødvendig for at fremme vækst og udvikling.

Den normale daglige dosis natriumphenylbutyrat i kliniske undersøgelser er:

- 450-600 mg/kg/dag til børn, som vejer mindre end 20 kg.
- 9,9-13,0 g/m²/dag til børn, som vejer mere end 20 kg, samt unge og voksne.

Sikkerhed og virkning af doser over 20 g natriumphenylbutyrat pr. dag er ikke klarlagt.

Terapeutisk kontrol:

Plasmakoncentrationerne af ammoniak, arginin, essentielle aminosyrer (især aminosyrer med forgrenede sidegrupper), carnitin og serumproteiner skal holdes inden for normalområderne. Plasmaglutamin skal holdes på koncentrationer under 1 000 µmol/l.

Koststyring:

PHEBURANE skal kombineres med indskrænkning i fødens indhold af protein og i nogle tilfælde suppleres med essentielle aminosyrer og carnitin.

Citrullin- eller arginintilskud er nødvendigt til patienter, som har fået diagnosticeret neonatalt indsættende mangel på carbamylphosphatsyntetase eller ornithintranscarbamylase med en dosering på 0,17 g/kg/dag eller 3,8 g/m²/dag.

Arginintilskud er nødvendigt til patienter, som har fået diagnosticeret mangel på argininosuccinatsyresyntetase med en dosering på 0,4-0,7 g/kg/dag eller 8,8-15,4 g/m²/dag.

Hvis kalorietilskud er påkrævet, anbefales et proteinfrit produkt.

Særlige populationer

Nedsat nyre- og leverfunktion

Da metaboliseringen og udskillelsen af natriumphenylbutyrat inddrager leveren og nyrerne, bør der udvises forsigtighed ved anvendelse af PHEBURANE hos patienter med lever- eller nyreinsufficiens.

Administration

PHEBURANE administreres oralt. På grund af sin langsomme opløsning bør PHEBURANE ikke administreres gennem nasogastrisk sonde eller gastrostomisonde.

Den totale daglige dosis bør deles i lige store mængder, som gives ved hvert måltid eller madning (f.eks. 4-6 gange dagligt til små børn). Granulatet kan synkes straks med væske (vand, frugtsaft, proteinfri modermælkserstatning) eller drysses på en skefuld fast føde (kartoffelmos eller æblemos). I sidstnævnte tilfælde er det vigtigt, at det bliver indtaget straks for at bevare smagsmaskeringen.

Dosis af PHEBURANE er udtrykt i gram natriumphenylbutyrat. Der er vedlagt en imåleske. Den doserer op til 3 g natriumphenylbutyrat i inddelinger á 250 mg.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Graviditet.
- Amning.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Indhold af klinisk vigtige elektrolytter

- PHEBURANE indeholder 124 mg (5,4 mmol) natrium pr. gram natriumphenylbutyrat, hvilket svarer til 2,5 g (108 mmol) natrium pr. 20 g natriumphenylbutyrat, som er den maksimale daglige dosis. PHEBURANE skal derfor anvendes med forsigtighed til patienter med kongestiv hjerteinsufficiens eller svær nyreinsufficiens og ved kliniske tilstande, hvor der foreligger natriumretention med ødemdannelse.
- Serum-kalium bør overvåges i behandlingsforløbet, idet den renale udskillelse af phenylacetylglutamin kan fremkalde tab af kalium via urinen.

Generelle betragtninger

- Selv under behandling kan akut hyperammonæmisk encefalopati opstå hos nogle patienter.
- PHEBURANE anbefales ikke til behandling af akut hyperammonæmi, som er en akut tilstand.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

- Dette lægemiddel indeholder 124 mg (5,4 mmol) natrium pr. gram granulat svarende til 6,2% af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 gram natrium. Den maksimale daglige dosis af dette lægemiddel svarer til 2,5 g (108 mmol) natrium pr. 20 g natriumphenylbutyrat,

som er 125% af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 gram natrium for voksne.

- PHEBURANE anses for at have et højt natrium-indhold, Dette bør især tages i betragtning hos patienter på en diæt med lavt saltindhold.
- Dette lægemiddel indeholder 768 mg saccharose pr. gram granulat. Dette bør tages i betragtning hos patienter med diabetes mellitus. Bør ikke anvendes af patienter med arvelig fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucrase-isomaltasemangel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig indgift af probenecid kan påvirke den renale udskillelse af konjugeringsproduktet af natriumphenylbutyrat. Der er publiceret rapporter om hyperammoniæmi, som var udløst af haloperidol og valproat. Kortikosteroider kan medføre nedbrydning af vævsprotein og på denne måde øge plasmakoncentrationen af ammoniak. En hyppigere kontrol af plasmakoncentrationen af ammoniak tilrådes, når disse præparater skal anvendes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/Antikonception til mænd og kvinder
Effektiv antikonception skal bruges af kvinder i den fertile alder.

Graviditet

Der findes ingen eller kun begrænsede data vedrørende brugen af natriumphenylbutyrat hos gravide kvinder. Undersøgelser hos dyr har vist reproduktiv toksicitet (se pkt. 5.3). Pheburane er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Kvinder i den fertile alder skal bruge en effektiv antikonception.

Amning

Tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data hos dyr har vist udskillelse af natriumphenylbutyrat/metabolitter i modermælk (se pkt. 5.3). Det vides ikke, om natriumphenylbutyrat/metabolitter udskilles i human modermælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Pheburane er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der foreligger ingen tilgængelige data vedrørende virkningen af natriumphenylbutyrat på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

PHEBURANE har ubetydelig indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I kliniske forsøg med natriumphenylbutyrat oplevede 56 % af patienterne mindst én uønsket hændelse, og det blev antaget, at 78 % af disse uønskede hændelser ikke var relateret til natriumphenylbutyrat.

Uønskede hændelser involverede hovedsagelig det reproduktive og det gastrointestinale system.

Tabel over uønskede hændelser

I nedenstående tabel er uønskede hændelser inddelt efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste uønskede hændelser skal anføres først.

Systemorganklasse	Hyppighed	Uønsket hændelse
<i>Blod og lymfesystem</i>	Almindelig	anæmi, trombocytopeni, leukopeni, leukocytose, trombocytose
	Ikke almindelig	aplastisk anæmi, ekkymose
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Almindelig	metabolisk acidose, alkalose, nedsat appetit
<i>Psykiske lidelser</i>	Almindelig	depression, irritabilitet
<i>Nervesystemet</i>	Almindelig	synkope, hovedpine,
<i>Hjerte</i>	Almindelig	ødem
	Ikke almindelig	arytmi
<i>Mave-tarmkanalen</i>	Almindelig	abdominalsmerter, opkastning, kvalme, konstipation, dysgeusi
	Ikke almindelig	pankreatitis, ulcus pepticum, rektalblødning, gastritis
<i>Hud og subkutane væv</i>	Almindelig	udslæt, unormalt hudlugt
<i>Nyrer og urinveje</i>	Almindelig	renal tubulær acidose
<i>Det reproduktive system og mammae</i>	Meget almindelig	amenoré, uregelmæssig menstruation
<i>Undersøgelser</i>	Almindelig	nedsat indhold i blodet af kalium, albumin, total protein og fosfat, forhøjet indhold i blodet af alkalisk fosfatase, transaminaser, bilirubin, urinsyre, chlorid, fosfat og natrium, vægtøgning

Beskrivelse af udvalgte uønskede hændelser

Et sandsynligt tilfælde af en toksisk reaktion mod natriumphenylbutyrat (450 mg/kg/dag) er indberettet for en 18-årig anorektisk kvinde, der udviklede metabolisk encefalopati associeret med lactacidose, alvorlig hypokalæmi, pancytopeni, perifer neuropati og pankreatitis. Hun kom sig, efter at dosis blev reduceret, med undtagelse af tilbagevendende episoder af pankreatitis, der slutteligt førte til, at behandlingen blev seponeret.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Et enkelt tilfælde af overdosering indtraf hos et 5 måneders gammelt spædbarn med en utilsigtet enkelt dosis på 10 g (1 370 mg/kg). Patienten udviklede diaré, irritabilitet og metabolisk acidose med hypokalæmi. Patienten blev rask i løbet af 48 timer efter symptomatisk behandling.

Disse symptomer er konsistente med akkumulering af phenylacetat, som viste dosisbegrænsende neurotoksicitet, når det blev administreret intravenøst ved doser på op til 400 mg/kg/dag. Neurotoksicitet var fortrinsvis manifesteret ved somnolens, træthed og svimmelhed. Mindre hyppige manifestationer var konfusion, hovedpine, smagsforstyrrelser, hørenedsættelse, desorientering, svækket hukommelse og forværring af allerede eksisterende neuropati.

I tilfælde af overdosering seponeres behandlingen, og symptomatisk behandling gives. Hæmodialyse og peritonealdialyse kan have effekt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Fordøjelsesorganer og stofskifte, Andre stofskiftesygdomme, ATC-kode: A16AX03.

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske virkninger

Natriumphenylbutyrat er et prodrug og metaboliseres hurtigt til phenylacetat. Phenylacetat er en metabolisk aktiv substans, som konjugeres med glutamin ved acetylering for at danne phenylacetylglutamin, som derefter udskilles af nyrene. På molær basis er natriumphenylbutyrat sammenlignelig med urinstof (indeholder begge 2 mol nitrogen). Derfor er phenylacetylglutamin et alternativt middel til udskillelse af restkvælstof.

Klinisk virkning og sikkerhed

Baseret på undersøgelser af udskillelsen af phenylacetylglutamin hos patienter med urinstofcyklusdefekter er det muligt at skønne, at der dannes mellem 0,12 og 0,15 g phenylacetylglutaminkvælstof, for hvert gram natriumphenylbutyrat, der er indgivet. Som følge heraf reducerer natriumphenylbutyrat forhøjede plasmaammoniak- og glutaminkoncentrationer hos patienter med urinstofcyklusdefekt. Det er vigtigt, at diagnosen stilles tidligt, og at behandlingen indsættes straks for at forbedre overlevelsen og det kliniske udfald.

Hos patienter med *sent indsættende mangel*, herunder kvinder, der var heterozygote for ornithintranscarbamylase-mangel og var restitueret efter hyperammonæmisk encefalopati og derefter sat i kronisk behandling med proteinfattig kost og natriumphenylbutyrat, var overlevelsesprocenten 98 %. Hos størstedelen af de testede patienter var IQ middel eller i underkanten af middel/grænsende til retardering. Patienternes kognitive præstationer forblev relativt uændrede under behandlingen med phenylbutyrat. Eksisterende neurologisk funktionsnedsættelse kan ikke forventes ophævet ved behandling, og hos nogle patienter må forventes neurologisk forværring.

Livslang behandling med PHEBURANE kan være nødvendig, medmindre der vælges ortotrop levertransplantation.

Pædiatrisk population

Tidligere var den *neonatalt indsættende form* af urinstofcyklusdefekt næsten altid dødelig inden for det første leveår, selv når det blev behandlet med peritonealdialyse og essentielle aminosyrer eller disses kvælstoffrie analoger. Med hæmodialyse, brug af alternative udskillelsesveje for kvælstofaffald (natriumphenylbutyrat, natriumbenzoat og natriumphenylacetat), restriktiv proteinindtagelse med føden og i nogle tilfælde tilskud af essentielle aminosyrer, steg overlevelsen for nyfødte, som blev diagnosticeret efter fødslen (men inden for den første levemåned), til næsten 80 %, hvor de fleste dødsfald skete under et tilfælde med akut hyperammonæmisk encefalopati. Patienter med den neonatalt indsættende sygdom havde en høj hyppighed af mental retardering.

Hos patienter, som blev diagnosticeret under svangerskabet og behandlet, før der forekom anfald af hyperammonæmisk encefalopati, var overlevelsen 100 %, men selv hos disse patienter viste de fleste i efterforløbet kognitiv svækkelse eller andre neurologiske defekter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Man ved, at phenylbutyrat bliver oxideret til phenylacetat, som enzymatisk konjugeres med glutamin for at danne phenylacetylglutamin i leveren og nyren. Phenylacetat bliver desuden hydrolyseret af esteraser i lever og blod.

Plasma og urinkoncentrationer af phenylbutyrat og dets metabolitter er blevet målt på fastende raske voksne, efter at de havde fået en enkelt dosis på 5 g natriumphenylbutyrat og fra patienter med urinstofcyklusdefekter, hæmoglobinopati og levercirrhose, som fik enkelte og gentagne doser peroralt på op til 20 g/dag (ukontrollerede forsøg). Fordelingen af phenylbutyrat og dets metabolitter

har også været undersøgt hos cancerpatienter efter intravenøs infusion af natriumphenylbutyrat (op til 2 g/m²) eller phenylacetat.

Absorption

Phenylbutyrat bliver hurtigt absorberet ved faste. Efter en enkelt oral dosis på 5 g natriumphenylbutyrat i form af granulat blev der påvist målbare koncentrationer i plasma af phenylbutyrat 15 minutter efter indgift. Den gennemsnitlige tid til maksimumkoncentration var 1 time, og den gennemsnitlige maksimumkoncentration var 195 mg/ml. Halveringstiden blev skønnet til at være 0,8 time.

Fødeindtagelsens betydning for absorptionen er ukendt.

Distribution

Distributionsvolumen for phenylbutyrat er 0,2 l/kg.

Biotransformation

Efter en enkelt dosis på 5 g natriumphenylbutyrat i granulatform blev der påvist målelige plasmakoncentrationer af phenylacetat og phenylacetylglutamin henholdsvis 30 og 60 minutter efter indgift. Den gennemsnitlige tid til maksimumkoncentration var henholdsvis 3,55 og 3,23 timer, og de gennemsnitlige maksimumkoncentrationer var henholdsvis 45,3 og 62,8 µg/ml. Halveringstiden blev skønnet til at være henholdsvis 1,3 og 2,4 timer.

Forsøg med indgift af høje doser phenylacetat intravenøst viste ikke-lineær farmakokinetik, der var karakteriseret ved saturabel metabolisme til phenylacetylglutamin. Gentagen indgift med phenylacetat viste tegn på fremkaldelse af clearance.

Hos størstedelen af patienter med urinstofdefekter eller hæmoglobinopatis, der fik forskellige doser phenylbutyrat (300-650 mg/kg/dag op til 20 g/dag), kunne plasmakoncentrationen af phenylacetat ikke påvises efter faste til dagen efter. Hos patienter med svækket leverfunktion kan omdannelsen af phenylacetat til phenylacetylglutamin være relativt langsommere. Tre cirrosepatienter (ud af 6), som fik gentagen peroral indgift af natriumphenylbutyrat (20 g/dag i tre doser), viste på tredjedagen vedvarende plasmakoncentrationer af phenylacetat som var fem gange højere end de, som blev opnået efter den første dosis.

Hos raske frivillige forsøgspersoner blev der fundet en forskel mellem kønnene i de farmakokinetiske parametre for phenylbutyrat og phenylacetat (AUC og C_{max} omkring 30-50 % større for kvinder), men ikke for phenylacetylglutamin. Dette kan skyldes lipofiliteten af natriumphenylbutyrat og en deraf betinget forskel i distributionsvolumen.

Udskillelse

Cirka 80-100 % af medicinen udskilles af nyrerne inden for 24 timer som det konjugerede produkt phenylacetylglutamin.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prænatal eksponering af rotteunger for phenylacetat (den aktive metabolit af phenylbutyrat) producerede læsioner i kortikale pyramidale celler; dendritiske rygsøjler var længere og tyndere end normalt og reduceret i antal (se pkt. 4.6).

Når der blev givet høje doser af phenylacetat (190 - 474 mg/kg) subkutan til rotteunger, blev der observeret en nedsat proliferation og et øget tab af neuroner såvel som en reduktion af CNS myelin. Modningen af hjernesynapse var retarderet og antallet af fungerende nerveterminaler i storhjernens var reduceret, hvilket resulterede i svækket hjernevækst. (se pkt. 4.6).

Natriumphenylbutyrat var negativ i 2 mutagentest, dvs. Ames test og mikronukleustesten. Resultaterne indikerer, at natriumphenylbutyrat ikke inducerer nogen mutagen effekt ved Ames test med eller uden metabolisk aktivering. Resultaterne af mikronukleustesten viser, at natriumphenylbutyrat ikke

fremkaldte nogen klastogen effekt hos rotter, der blev behandlet med toksiske eller non-toksiske doser (undersøgt 24 og 48 timer efter en enkelt oral administration af 878 til 2 800 mg/kg).

Der er ikke udført undersøgelser af karcinogenicitet og fertilitet med natriumphenylbutyrat.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Saccharosekugler (saccharose og majsstivelse)

Hypromellose

Ethylcellulose,

Macrogol 1500

Povidon K25

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Skal anvendes inden 45 dage efter anbrud af emballagen.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ikke relevant.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HDPE-flaske med børnesikker lukning og tørremiddel, indeholdende 174 g granulat.

Hver karton indeholder 1 flaske.

Der medfølger en inddelt måleske.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Når granulatet blandes med fast føde eller væske, er det vigtigt, at det indtages straks efter opblanding.

Ikke anvendte lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/822/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 31 juli 2013
Dato for seneste fornyelse: 21 marts 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

PHEBURANE 350 mg/ml oral opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml oral opløsning indeholder 350 mg natriumphenylbutyrat.

Hjælpestof(fer) med kendt effekt

PHEBURANE 350 mg/ml oral opløsning

Hvert gram natriumphenylbutyratdosis indeholder 5,7 mg aspartam og 124 mg (5,4 mmol) natrium.

Smagsstof med solbærsmag

Smagsstoffet med solbærsmag indeholder 26,55 mg propylenglykol pr. dråbe.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning.

Klar, farveløs til lysegul væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

PHEBURANE er indiceret som supplerende behandling i den kroniske behandling af urinstofcyklussygdomme, der involverer mangel på carbamylphosphatsyntetase, ornithintranscarbamylase eller argininosuccinatsyntetase.

Det er indiceret til alle patienter med *neonatal* indsættende sygdom (fuldstændig enzymmangel, der forekommer inden for de første 28 dage af livet). Det er også indiceret til patienter med *sent* indsættende sygdom (partiell enzymmangel opstået efter den første levemåned), og som har anamnese med hyperammonæmisk encefalopati.

4.2 Dosering og administration

Behandling med PHEBURANE skal overvåges af en læge med erfaring i behandling af urinstofcyklussygdomme.

Dosering

Den daglige dosis bør justeres individuelt i henhold til proteintolerancen og det daglige kostproteinindtag, der er nødvendigt for at fremme patientens vækst og udvikling.

Den normale totale daglige dosis af natriumphenylbutyrat ifølge klinisk erfaring er:

- 450-600 mg/kg/dag til nyfødte, spædbørn og børn, der vejer under 20 kg.
- 9,9-13 g/m²/dag til børn, der vejer over 20 kg, unge og voksne.

Sikkerheden og effekten af natriumphenylbutyratdoser over 20 g/dag er ikke blevet fastslået.

Terapeutisk monitorering

Plasmaniveauer af ammoniak, arginin, essentielle aminosyrer (især forgrenede aminosyrer), carnitin og serumproteiner bør holdes inden for det normale område. Plasmaglutamin skal holdes på niveauer under 1000 µmol/l.

Ernæringsstyring

PHEBURANE skal kombineres med diætproteinbegrænsning og i visse tilfælde essentiel aminosyre- og carnitintilskud.

Citrullin- eller arginintilskud er påkrævet til patienter diagnosticeret med *neonatal* indsettende mangel på carbamylfosfatsyntetase eller ornithintranscarbamylase ved en dosis på 0,17 g/kg/dag eller 3,8 g/m²/dag.

Arginintilskud er påkrævet til patienter diagnosticeret med mangel på argininosuccinatsyntetase ved en dosis på 0,4-0,7 g/kg/dag eller 8,8-15,4 g/m²/dag.

Hvis kalorietilskud er indiceret, anbefales et proteinfrit produkt.

Særlige populationer

Nedsat nyre- og leverfunktion

Da metabolisme og udskillelse af natriumphenylbutyrat involverer lever og nyrer, skal PHEBURANE anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

Pædiatrisk population

Den normale totale daglige dosis af natriumphenylbutyrat hos pædiatriske patienter ifølge klinisk erfaring er:

- 450-600 mg/kg/dag til nyfødte, spædbørn og børn, der vejer under 20 kg.
- 9,9-13 g/m²/dag til børn, der vejer over 20 kg.

Administration

PHEBURANE oral opløsning er til oral brug.

Den samlede daglige dosis bør opdeles i lige store mængder og gives med hvert måltid eller fødevarertilførsel (f.eks. 4-6 gange om dagen hos små børn).

En doseringssprøjte med en flaskeadapter (PIBA) leveres til nøjagtig måling af den ordinerede dosis af den orale opløsning. PIBA gør det muligt at tilslutte doseringssprøjten til flasken og dosere PHEBURANE oral opløsning.

Kun den doseringssprøjte, der leveres med PHEBURANE oral opløsning, bør anvendes til at afmåle PHEBURANE oral opløsningsdoser. Der må ikke anvendes andre anordninger/skeer/sprøjter til administration af PHEBURANE oral opløsning.

Sprøjten er inddelt i gram natriumphenylbutyrat (fra 0,5 g til 3 g natriumphenylbutyrat).

PHEBURANE oral opløsning kan også administreres via nasogastriske slanger eller gastrostomislanger.

Instruktioner til oral administration og administration via nasogastrisk slange eller gastrostomislange kan findes i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

- Graviditet.
- Amning.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Indhold af klinisk vigtige elektrolytter

- Hvert gram PHEBURANE oral opløsning (2,86 ml PHEBURANE oral opløsning) indeholder 124 mg (5,4 mmol) natrium. Den maksimale daglige dosis af natriumphenylbutyrat er 20 g (57,14 ml PHEBURANE oral opløsning), hvilket ville medføre en tilhørende mængde af: 2,5 g (108 mmol) natrium pr. 20 g natriumphenylbutyrat, som er den maksimale daglige dosis. PHEBURANE bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter med kongestiv hjerteinsufficiens eller svær nyreinsufficiens eller med kliniske tilstande, hvor der er natriumretention med ødem.
- Niveauet af serumkalium bør monitoreres under behandlingen, da renal udskillelse af phenylacetylglutamin kan fremkalde tab af kalium via urinen.

Generelle betragtninger

- Selv patienter i behandling kan få akut hyperammonæmisk encefalopati.
- PHEBURANE oral opløsning anbefales ikke til behandling af akut hyperammonæmi, som er et akut tilfælde.

Hjælpstoffer med kendt effekt

PHEBURANE 350 mg/ml oral opløsning

- Dette lægemiddel indeholder 124 mg (5,4 mmol) natrium pr. dosis i gram natriumphenylbutyrat svarende til 6,2 % af WHO's anbefalede maksimale daglige indtag på 2 g natrium for en voksen. Den maksimale daglige dosis af dette lægemiddel indeholder 2,5 g natrium svarende til 125 % af WHO's anbefalede maksimale daglige indtag på 2 g natrium for en voksen. PHEBURANE oral opløsning anses for at have et højt natriumindhold. Dette bør især tages i betragtning hos personer på en saltfattig kost.
- Dette lægemiddel indeholder 5,7 mg aspartam pr. dosis i gram natriumphenylbutyrat. Aspartam er en kilde til phenylalanin. Det kan være skadeligt for personer, der har phenylketonuri (PKU), en sjælden genetisk lidelse, hvor phenylalanin opbygges, fordi kroppen ikke kan udskille det ordentligt. Der foreligger hverken ikke-kliniske eller kliniske data til vurdering af anvendelsen af aspartam (E951) hos spædbørn under 12 uger.

Smagsstof med solbærsmag

Smagsstoffet med solbærsmag indeholder 26,55 mg propylenglycol pr. dråbe.

Hvis dit barn er under 4 uger gammelt, skal du tale med din læge eller apoteket, før du administrerer dette lægemiddel, især hvis barnet får anden medicin, der indeholder propylenglycol eller alkohol.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig administration af probenecid kan påvirke den renale udskillelse af konjugeringsproduktet af natriumphenylbutyrat. Der er offentliggjorte rapporter om hyperammonæmi induceret af haloperidol og valproat. Kortikosteroider kan forårsage nedbrydning af kroppens protein og dermed øge plasmakoncentrationen af ammoniak. Hyppigere monitorering af plasmakoncentrationen af ammoniak tilrådes ved brugen af disse lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/prævention hos mænd og kvinder

Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende effektiv prævention.

Graviditet

Der er ingen eller begrænset mængde data fra brugen af natriumphenylbutyrat hos gravide kvinder. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). PHEBURANE er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Kvinder i den fertile alder skal anvende effektiv prævention under behandlingen.

Amning

Tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist udskillelse af natriumphenylbutyrat/metabolitter i mælk (se pkt. 5.3). Det vides ikke, om natriumphenylbutyrat/metabolitter udskilles i human mælk. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko hos nyfødte/spædbørn. PHEBURANE er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der er ingen dokumentation for, hvilken virkning natriumphenylbutyrat har på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre et motorkøretøj og betjene maskiner

PHEBURANE påvirker evnen til at føre et motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofil

I kliniske forsøg med natriumphenylbutyrat oplevede 56 % af patienterne mindst én bivirkning, og 78 % af disse bivirkninger blev anset for ikke at være relateret til natriumphenylbutyrat. Bivirkningerne involverede hovedsageligt det reproduktive og gastrointestinale system.

Tabel over bivirkninger

I nedenstående tabel er alle bivirkninger angivet efter systemorganklasse og efter hyppighed. Hyppigheden defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), meget sjælden ($< 1/10000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkningerne er præsenteret efter faldende sværhedsgrad inden for hver hyppighedsgruppe.

Systemorganklasse	Hypighed	Bivirkning
Blodsygdomme og lymfekarsystemlidelser	Almindelig	anæmi, trombocytopeni, leukopeni, leukocytose, trombocytose
	Ikke almindelig	aplastisk anæmi, ekkymose
Stofskiftesygdomme og ernæringsbetingede sygdomme	Almindelig	metabolisk acidose, alkalose, nedsat appetit
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	depression, irritabilitet
Nervesystemet	Almindelig	besvimelse, hovedpine
Hjerte	Almindelig	ødem
	Ikke almindelig	arytmi
Mave-tarm-lidelse	Almindelig	mavesmerter, opkastning, kvalme, forstoppelse, smagsforstyrrelser
	Ikke almindelig	pankreatitis, mavesår, rektal blødning, gastritis
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt, unormal lugt igennem huden
Nyrer og urinveje	Almindelig	renal tubulær acidose
Det reproduktive system og mammae	Meget almindelig	amenorré, uregelmæssig menstruation
Undersøgelser	Almindelig	Nedsat blodkalium, albumin, totalprotein og fosfat. Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, transaminaser, bilirubin, urinsyre, klorid, fosfat og natrium. Vægtøgning

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Et sandsynligt tilfælde af toksisk reaktion på natriumphenylbutyrat (450 mg/kg/dag) blev rapporteret hos en 18-årig anorektisk kvinde, der udviklede en metabolisk encefalopati forbundet med laktacidose, svær hypokaliæmi, pancytopeni, perifer neuropati og pancreatitis. Hun kom sig efter en reduktion i dosis, bortset fra tilbagevendende pancreatitis-episoder, der i sidste ende førte til en afbrydelse af behandlingen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale indberetningssystem, der er anført i [Bilag V](#).

4.9 Overdosering

Et tilfælde af overdosering forekom hos et 5 måneder gammelt spædbarn med en utilsigtet enkeltdosis på 10 g (1.370 mg/kg). Patienten udviklede diarré, irritabilitet og metabolisk acidose med hypokaliæmi. Patienten kom sig inden for 48 timer efter påbegyndt symptomatisk behandling. Disse symptomer er i overensstemmelse med akkumuleringen af phenylacetat, som viste dosisbegrænsende neurotoksicitet, når det blev administreret intravenøst i doser op til 400 mg/kg/dag. Manifestationerne af neurotoksicitet var overvejende døsigthed, træthed og svimmelhed. Mindre hyppige manifestationer var forvirring, hovedpine, smagsforstyrrelser, hypoakus, desorientering, nedsat hukommelse og forværring af en allerede eksisterende neuropati.

I tilfælde af en overdosering afbrydes behandlingen, og roborerende behandling indledes. Hæmodialyse eller peritonealdialyse kan være gavnlig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre fordøjelseskana- og stofskiftelidelser, forskellige fordøjelseskana- og stofskiftelidelser, ATC-kode: A16AX03.

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske virkninger

Natriumphenylbutyrat er et pro-drug og metaboliseres hurtigt til phenylacetat. Phenylacetat er et metabolisk aktivt stof, der konjugerer med glutamin via acetylering for at danne phenylacetylglutamin, som derefter udskilles via nyrerne. På molær basis er phenylacetylglutamin sammenlignelig med urinstof (hver indeholdende 2 mol kvælstof) og giver derfor et alternativt hjælpestof til udskillelse af kvælstofaffald.

Klinisk virkning og sikkerhed

Baseret på studier over udskillelse af phenylacetylglutamin hos patienter med urinstofcyklussygdomme er det muligt at estimere, at der for hvert gram natriumphenylbutyrat, der administreres, produceres mellem 0,12 og 0,15 g phenylacetylglutamin-nitrogen. Som følge heraf reducerer natriumphenylbutyratforhøjede plasmaniveauer af ammoniak og glutamin hos patienter med urinstofcyklussygdomme. Det er vigtigt, at diagnosen stilles tidligt, og at behandlingen påbegyndes straks, for at forbedre overlevelseshastigheden og det kliniske resultat.

Hos patienter med *sen indsættende sygdom*, herunder kvinder, der er heterozygote over for ornithintranscarbamylase-mangel, som kom sig efter hyperammonæmisk encefalopati og derefter blev behandlet kronisk med diætproteinbegrænsning og natriumphenylbutyrat, var overlevelseshastigheden 98 %. Størstedelen af de patienter, der blev testet, havde en intelligenskvotient i området middel til under middel/grænsende til retardering. Deres kognitive præstationer forblev relativt stabile under behandlingen med phenylbutyrat. Reversering af allerede eksisterende neurologisk svækkelse vil sandsynligvis ikke forekomme ved behandling, og der kan forekomme fortsat neurologisk forværring hos nogle patienter.

PHEBURANE oral opløsning skal tages resten af livet, medmindre der vælges ortotrop levertransplantation.

Pædiatrisk population

Tidligere var den *neonatalt indsættende form* for urinstofcyklusforstyrrelse næsten altid dødelig inden for det første leveår, selv når patienten blev behandlet med peritonealdialyse og essentielle aminosyrer eller deres kvælstoffrie sidestykker. Med hæmodialyse, brug af alternative affaldskvælstofudskillelsesveje (natriumphenylbutyrat, natriumbenzoat og natriumphenylacetat), diætproteinbegrænsning og i nogle tilfælde essentielt aminosyretilskud steg overlevelseshastigheden hos nyfødte diagnosticeret efter fødslen (inden for den første levemåned) til næsten 80 %, hvor de fleste dødsfald forekom under en episode af akut hyperammonæmisk encefalopati. Patienter med neonatalt indsættende sygdom havde en høj forekomst af mental retardering.

Hos patienter diagnosticeret under svangerskabet og behandlet forud for eventuelle episoder af hyperammonæmisk encefalopati var overlevelsen 100 %, men selv hos disse patienter viste mange efterfølgende nedsat kognitiv funktion eller andre neurologiske skader.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Phenylbutyrat vides at blive oxideret til phenylacetat, som er enzymatisk konjugeret med glutamin for at danne phenylacetylglutamin i lever og nyre. Phenylacetat hydrolyseres også af esteraser i lever og blod.

Plasma- og urinkoncentrationer af phenylbutyrat og dets metabolitter er opnået hos fastende normale voksne, der fik en enkelt dosis natriumphenylbutyrat på 5 g og hos patienter med urinstofcyklussygdomme, hæmoglobinopati og cirrose, der fik enkelt doser eller gentagne orale doser på op til 20 g/dag (ukontrollerede studier). Fordelingen af phenylbutyrat og dets metabolitter er også

blevet undersøgt hos kræftpatienter efter intravenøs infusion af natriumphenylbutyrat (op til 2 g/m²) eller phenylacetat.

Absorption

Phenylbutyrat absorberes hurtigt under fastende forhold. Under fødeindtagelse i et åbent, farmakokinetisk enkeltdosisstudie (CPA 537-21) blev der efter en enkelt oral dosis på 5 g natriumphenylbutyrat i form af oral opløsning detekteret målbare plasmaniveauer af phenylbutyrat 10 minutter efter dosering. Den gennemsnitlige tid til maksimal koncentration var 0,5 time, og den gennemsnitlige maksimale koncentration var 150,44 µg/ml. Eliminationshalveringstiden blev estimeret til 0,63 timer.

Fordeling

Fordelingsvolumen af phenylbutyrat er 0,2 l/kg.

Biotransformation

Efter en enkelt dosis natriumphenylbutyrat på 5 g, i form af granulat, blev målbare plasmaniveauer af phenylacetat og phenylacetylglutamin detekteret henholdsvis 30 og 60 minutter efter dosering. Den gennemsnitlige tid til maksimal koncentration var henholdsvis 3,55 og 3,23 timer, og den gennemsnitlige maksimale koncentration var henholdsvis 45,3 og 62,8 µg/ml. Eliminationshalveringstiden blev estimeret til henholdsvis 1,3 og 2,4 timer.

Studier med høje intravenøse doser af phenylacetat viste ikke-lineær farmakokinetik karakteriseret ved saturabel metabolisme til phenylacetylglutamin. Gentagen dosering med phenylacetat viste tegn på en induktion af clearance.

Hos de fleste patienter med urinstofcyklussygdomme eller hæmoglobinopatier, der fik forskellige doser phenylbutyrat (300-650 mg/kg/dag op til 20 g/dag), kunne der ikke detekteres plasmaniveauer af phenylacetat efter faste natten over. Hos patienter med nedsat leverfunktion kan omdannelsen af phenylacetat til phenylacetylglutamin være relativt langsommere. Tre cirrotiske patienter (ud af 6), der fik gentagen oral administration af natriumphenylbutyrat (20 g/dag i tre doser), viste vedvarende plasmaniveauer af phenylacetat, der var fem gange højere på den tredje dag end efter den første dosis.

Hos normale frivillige blev der fundet kønsbaserede forskelle i de farmakokinetiske parametre for phenylbutyrat og phenylacetat (AUC og C_{max} var ca. 30-50 % højere hos kvinder), men ikke phenylacetylglutamin. Dette kan skyldes natriumphenylbutyrats lipofilitet og deraf følgende forskelle i fordelingsvolumen.

Udskillelse

Cirka 80-100 % af lægemidlet udskilles via nyrerne inden for 24 timer som det konjugerede produkt, phenylacetylglutamin.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prænatal eksponering af rotteunger for phenylacetat (den aktive metabolit af phenylbutyrat) fremkaldte læsioner i kortikale pyramideceller, dendritiske udløbere var længere og tyndere end normalt og reduceret i antal (se pkt. 4.6).

Når høje doser af phenylacetat (190-474 mg/kg) blev givet subkutant til rotteunger, blev der observeret nedsat proliferation og øget tab af neuroner samt en reduktion i CNS-myelin. Cerebral synapsemodning var forsinket, og antallet af fungerende nerveterminaler i cerebrum var reduceret, hvilket resulterede i nedsat hjernevækst. (Se pkt. 4.6.)

Natriumphenylbutyrat var negativ i 2 mutagenicitetstests, dvs. Ames-testen og mikronukleustesten. Resultaterne indikerer, at natriumphenylbutyrat ikke inducerede mutagene virkninger i Ames-testen med eller uden metabolisk aktivering. Kernelegeme-testresultater indikerer, at natriumphenylbutyrat ikke blev anset for at have fremkaldt klastogen virkning hos rotter, der blev behandlet med toksiske eller ikke-toksiske dosisniveauer (undersøgt 24 og 48 timer efter en enkelt oral administration af 878 til 2800 mg/kg).

Der er ikke udført karcinogenicitets- og fertilitetsstudier med natriumphenylbutyrat.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Oral opløsning

Renset vand
Aspartam (E951)
Sukralose
Glycerol
Hydroxyethylcellulose

Smagsstoffer

Smagsstof med solbærsmag
Solbær- og myntearoma, indeholder propylenglycol (E1520).

Smagsstof med citron-/myntesmag
Citron- og myntearoma.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Oral opløsning

Uåbnet flaske: 3 år
Efter første åbning: 4 uger

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsforhold.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Gul glasflaske med lukket, børnesikret plasthætte indeholdende 100 ml.

Hver æske indeholder:

- En gul glasflaske indeholdende 100 ml PHEBURANE oral opløsning
- En gul glasflaske indeholdende 3 ml smagsstof med citron-/myntesmag.
- En gul glasflaske med 3 ml smagsstof med solbærsmag.
- En doseringssprøjte med mængdedosering fra 0,5 g til 3 g i trin på 0,25 g, med flaskeadapter (PIBA). Inddelingen af doseringssprøjten afspejler gram natriumphenylbutyrat.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Den orale opløsning af PHEBURANE er klar til brug.

Oral administration

1. Flasken med PHEBURANE oral opløsning skal åbnes ved at trykke hættten ned, mens den drejes til venstre.
2. Den CE-mærkede doseringssprøjte er fastgjort til flaskeadapteren.
3. Flaskeadapteren skal placeres/skubbes ind i halsen på den åbne flaske med sprøjten inden i.
4. Flasken skal vendes på hovedet.
5. Den nødvendige dosis PHEBURANE (se pkt. 4.2) skal tages fra flasken (svarende til antallet af gram natriumphenylbutyrat som foreskrevet og i henhold til den mængde, der skal gives med det respektive måltid) ved brug af doseringssprøjten.
6. Doseringssprøjten med PHEBURANE skal fjernes fra flaskeadapteren, og mængden af PHEBURANE oral opløsning skal derefter hældes fra doseringssprøjten og over i et glas med mindst 20 ml vand.
7. PHEBURANE oral opløsning smager neutralt. For at forbedre smagen kan der tilsættes en dråbe af det foretrukne smagsstof i indholdet af glasset med vand. Skvulp forsigtigt indholdet rundt, og drik det (hvis en dråbe smagsstof ikke giver smag nok, kan patienten tilsætte 2 dråber).
8. Flasken med PHEBURANE oral opløsning skal lukkes uden at fjerne flaskeadapteren, der er indsat i flaskehalsen.

Forberedelse til administration gennem nasogastrisk slange eller gastrostomislange

PHEBURANE oral opløsning kan administreres gennem slanger med en diameter på 2 mm (7-8 French) og større.

Hos patienter, modtager natriumphenylbutyrat, permanent eller på bestemte tidspunkter om dagen (f.eks. om natten) gennem en nasogastrisk slange eller gastrostomislange/-knap, kan disse ruter anvendes til at administrere PHEBURANE oral opløsning ved at følge nedenstående procedure:

1. Følg trin 1 til 5 i proceduren for oral administration ovenfor.
2. Den orale opløsning af PHEBURANE er klar til brug og skal ikke fortyndes.
3. Ved administration gennem en nasogastisk slange/gastrostomislange skal der ikke tilsættes smagsstof.
4. Spidsen af sprøjten med lægemidlet skal indsættes i spidsen af den nasogastriske slange/gastrostomislange.
5. Stemplet i doseringssprøjten til administration af dosen af PHEBURANE oral opløsning i den nasogastriske slange/gastrostomislange skal anvendes.
6. Efter administration skal røret skylles en enkelt gang med tilstrækkeligt lunkent vand, hvorefter vandet skal løbe fra. Til voksne skal der anvendes 20 ml lunkent vand. For børn, der vejer under 20 kg og nyfødte, skal der anvendes 3 ml vand.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eurocept International BV
Traggans 5

1244 RL Ankeveen
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/822/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 31. juli 2013

Dato for seneste fornyelse: 21. marts 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Detaljerede oplysninger om dette lægemiddel er tilgængelige på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Eurocept International BV
Trappans 5
1244 RL Ankeveen
Holland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

KARTON OG ETIKET TIL FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

PHEBURANE granulat, 483 mg/g.
natriumphenylbutyrat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert g granulat indeholder 483 mg natriumphenylbutyrat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natrium og saccharose.
Se indlægssedlen for mere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

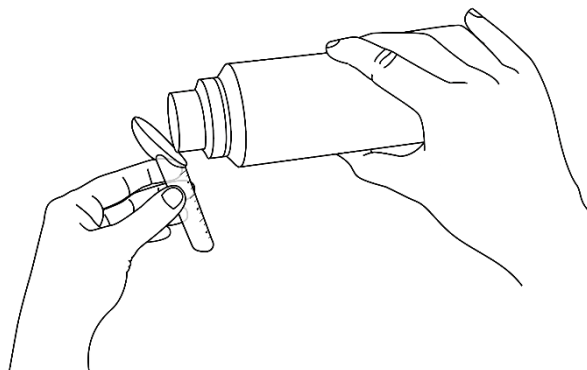
Granulat.

Karton: 1 flaske med 174 g granulat.

Flaske: 174 g granulat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.
Brug kun den medfølgende inddelte måleske.



6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Skal anvendes inden for 45 dage efter anbrud af emballagen.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eurocept International BV (Lucane Pharma)
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/822/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

PHEBURANE 483 mg/g {Kun karton}

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ER ANGIVET PÅ DEN YDRE ÆSKE OG FLASKEN 100 ml

1. LÆGEMIDLETS NAVN

PHEBURANE 350 mg/ml oral opløsning
natriumphenylbutyrat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml oral opløsning indeholder 350 mg natriumphenylbutyrat

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder aspartam og natrium.

Æske: Smagsstoffet med solbærsmag indeholder propylenglycol

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral opløsning

Æske

En flaske med 100 ml oral opløsning

En flaske med 3 ml smagsstof med citron-/myntesmag

En flaske med 3 ml smagsstof med solbærsmag

En doseringsprøjte + flaskeadapter

Flaskemærkat

100 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Brug kun den medfølgende doseringsprøjte.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8 UDLØBSDATO

UDL.

Kasseres 4 uger efter første åbning.

9 SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Eurocept International BV (Lucane Pharma)
Traggans 5
1244 RL Ankeveen
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/822/006

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. NFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Pakke:
PHEBURANE 350 mg/ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FLASKEMÆRKAT TIL SMAGSSTOF MED SOLBÆRSMAG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Smagsstof med solbærsmag til Pheburane oral opløsning 350 mg/ml

2. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

3. UDLØBSDATO

UDL.
Kasseres 4 uger efter første åbning.

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

3 ml

6. ANDET

Indeholder (E1520).

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FLASKEMÆRKAT TIL SMAGSSTOF MED CITRON-/MYNTESMAG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Smagsstof med citron-/myntesmag til Pheburane oral opløsning 350 mg/ml

2. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

3. UDLØBSDATO

UDL.
Kasseres 4 uger efter første åbning.

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

3 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren
PHEBURANE granulat, 483 mg/g
Natriumphenylbutyrat

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteketspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicin til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apoteketspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage PHEBURANE
3. Sådan skal du tage PHEBURANE
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

PHEBURANE indeholder det aktive stof phenylbutyrat, som anvendes til behandling af patienter i alle aldre, der lider af forstyrrelser i urinstofcyklus. Disse sjældne sygdomme skyldes mangel på visse leverenzymmer, som er nødvendige til udskillelse af kvælstofholdige affaldsstoffer i form af ammoniak.

Kvælstof er en af byggestenene i proteiner og er en væsentlig del af den kost vi spiser. Da kroppen nedbryder protein, efter at man har indtaget det, vil kvælstof ophobes i form af ammoniak, fordi kroppen ikke kan udskille det. Ammoniak er specielt giftigt for hjernen, og fører i alvorlige tilfælde til bevidsthedsforstyrrelser og koma.

PHEBURANE hjælper kroppen med at fjerne de kvælstofholdige affaldsstoffer og dermed reducere mængden af ammoniak i kroppen. PHEBURANE skal imidlertid bruges sammen med en lavproteindiæt, som udarbejdes specielt til dig af en læge eller en kostvejleder. Du skal følge denne diæt nøje.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage PHEBURANE

Tag ikke PHEBURANE:

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for phenylbutyrat eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6)
- hvis du er gravid
- hvis du ammer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteket, før du tager PHEBURANE:

- hvis du lider af kongestivt hjertesvigt (en hjertesygdom, hvor hjertet ikke kan pumpe tilstrækkeligt med blod rundt i kroppen) eller nedsat nyrefunktion

- hvis du har nedsat nyre- eller leverfunktion, da PHEBURANE udskilles af kroppen gennem nyrerne og leveren.

PHEBURANE kan ikke forhindre, at blodets indhold af ammoniak akut bliver for højt, en tilstand, der som regel udgør en medicinsk nødsituation. Hvis det sker, vil du få symptomer i form af kvalme, opkastning og forvirring, og du skal have øjeblikkelig lægehjælp.

Hvis du skal have taget blodprøver, er det vigtigt, at du fortæller lægen, at du tager PHEBURANE, da natriumphenylbutyrat kan påvirke resultaterne af visse blodprøver (såsom blodets indhold af elektrolytter og protein samt leverfunktionsprøver).

Kontakt lægen eller apoteket, hvis der er noget, du vil vide.

Brug af andre lægemidler sammen med PHEBURANE

Fortæl det til lægen eller på apoteket, hvis du tager anden medicin eller for nylig har taget anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Det er især vigtigt, at du fortæller det til din læge, hvis du tager medicin, som indeholder:

- valproat (et antiepileptisk lægemiddel)
- haloperidol (der anvendes til behandling af visse psykotiske lidelser)
- kortikosteroider (lægemidler, som anvendes til at lindre betændelsestilstande i kroppen)
- probenecid (til behandling af forhøjet indhold af urinsyre i blodet i forbindelse med gigt (hyperurikæmi)).

Disse lægemidler kan ændre virkningen af PHEBURANE, og du vil have behov for hyppigere at få taget blodprøver. Spørg din læge eller på apoteket, hvis du er usikker på, om din medicin indeholder disse stoffer.

Graviditet og amning

Tag ikke PHEBURANE, hvis du er gravid, da denne medicin kan skade det ufødte barn.

Hvis du er kvinde, og du kan blive gravid, **skal du bruge en sikker form for svangerskabsforebyggelse under behandlingen med PHEBURANE.** Tal med lægen herom.

Tag ikke PHEBURANE, hvis du ammer, da denne medicin kan passere over i modermælken og skade dit barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

PHEBURANE forventes ikke at påvirke din evne til at køre bil og betjene maskiner.

PHEBURANE indeholder natrium og saccharose.

- Dette lægemiddel indeholder 124 mg (5,4 mmol) natrium pr. gram granulat svarende til 6,2% af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 gram natrium. Den maksimale daglige dosis af dette lægemiddel svarer til 2,5 g (108 mmol) natrium pr. 20 g natriumphenylbutyrat, som er 125% af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 gram natrium for voksne.
- PHEBURANE anses for at have et højt natrium-indhold, Dette bør især tages i betragtning hos patienter på en diæt med lavt saltindhold.

Fortæl det til din læge eller apotekspersonalet, hvis du har brug for 3 gram eller mere pr. dag i en længere periode, især hvis du er blevet rådet til at følge en diæt med lavt indhold af salt (natrium).

Dette lægemiddel indeholder 768 mg saccharose pr. gram granulat. Dette skal tages i betragtning, hvis du har sukkersyge. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage PHEBURANE

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Dosering

Den daglige dosis PHEBURANE beregnes på baggrund af din legemsvægt eller legemsoverflade og justeres efter din proteinbalance og kost. Du skal regelmæssigt have taget blodprøver for at finde den korrekte daglige dosis. Din læge vil fortælle dig, hvor meget granulat du skal tage.

Indgivelsesmåde

Du skal tage PHEBURANE gennem munden. Da PHEBURANE opløses langsomt, skal det ikke gives gennem en gastrostomi (en sonde, som går gennem maveskindet direkte ind i mavesækken) eller gennem en nasogastrisk sonde (en sonde, som går gennem næsen til mavesækken).

PHEBURANE skal tages sammen med en særlig lavproteindiæt.

Du skal tage PHEBURANE sammen med hvert måltid eller madning. Dette kan for små børn være 4 til 6 gange om dagen.

De doser af PHEBURANE, der er ordineret af din læge, er udtrykt i gram natriumphenylbutyrat. Dette lægemiddel er vedlagt en måleske, der doserer op til 3 g natriumphenylbutyrat ad gangen. Benyt kun denne måleske til opmåling af dosis af PHEBURANE. Måleskeen må ikke anvendes til andre lægemidler.

Sådan opmåles dosis:

- Streger på skeen angiver mængden af PHEBURANE i gram natriumphenylbutyrat. Tag den korrekte mængde som angivet af din læge.
- Hæld granulatet direkte i skeen som vist på billedet (på den ydre æske og i denne indlægsseddel)
- Bank skeen mod bordet, så overfladen af granulatet bliver vandret, og fyld efter om nødvendigt.

Granulatet kan indtages straks med væske (vand, frugtsaft, proteinfri modermælksstatning) eller drysses på en skefuld fast føde (kartoffelmos eller æblemos). Hvis du blander granulatet med mad, er det vigtigt at tage det straks. Derved undgås, at granulatet afgiver smag.

Du skal tage dette lægemiddel og holde diæt hele livet.

Hvis du har taget for meget PHEBURANE

Patienter, der har taget meget store doser natriumphenylbutyrat, oplever:

- søvnighed, træthed, svimmelhed og mindre hyppigt forvirring
- hovedpine
- smagsforstyrrelser
- nedsat hørelse
- desorientering
- svækket hukommelse
- forværring af eksisterende neurologiske tilstande.

Hvis du oplever et af de nævnte symptomer, bør du straks kontakte din læge eller skadestuen på nærmeste hospital for at få understøttende behandling.

Hvis du har glemt at tage PHEBURANE:

Du skal tage en dosis så hurtigt som muligt sammen med dit næste måltid. Der skal være mindst 3 timer mellem to doser. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis du får gentagne opkastninger, skal du straks kontakte lægen.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af hver 10 behandlede):

Uregelmæssige menstruation og ophør af menstruation hos fødedygtige kvinder.

Hvis du er seksuelt aktiv, og dine menstruationer standser helt, må du ikke antage, at det skyldes PHEBURANE. Fortæl det til din læge, hvis dette sker, da menstruationsophør enten kan skyldes, at du er gravid (se afsnittet herover om graviditet og amning), eller i overgangsalderen.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af hver 100 behandlede): Ændringer i antallet af blodlegemer (røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader), ændringer i mængden af bikarbonat i blodet, nedsat appetit, depression, irritabilitet, hovedpine, besvimelse, væskeophobning (hævelse), ændringer i smagen (smagsforstyrrelser), mavesmerter, opkastning, kvalme, forstoppelse, unormal kropslugt, udslæt, unormal nyrefunktion, vægtstigning, ændrede resultater af laboratorieanalyser.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af hver 1 000 behandlede):

Mangel på røde blodlegemer som følge af knoglemarvssvigt, blå mærker, ændret hjerterytme, blødning fra endetarmen, inflammation i maven, mavesår, betændelse i bugspytkirtlen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke PHEBURANE efter den udløbsdato, der står på pakningen og flaskeetiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

PHEBURANE skal anvendes inden 45 dage efter åbning af emballagen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

PHEBURANE indeholder:

Det aktive stof er natriumphenylbutyrat.

Ét gram granulat indeholder 483 mg natriumphenylbutyrat.

Øvrige indholdsstoffer er saccharosekugler (saccharose og majsstivelse, se afsnit 2 "PHEBURANE indeholder saccharose"), hypromellose, ethylcellulose N7, macrogol 1500, povidon K25.

Udseende og pakningsstørrelse

PHEBURANE granulat er hvidt til gulligt.

Granulatet er pakket i plastflasker med børnesikret låg og tørremiddel.

Hver flaske indeholder 174 g granulat.

Hver karton indeholder 1 flaske.

Der medfølger en inddelt måleske.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Lietuva

FrostPharma AB

Tel: +46 775 86 80 02

info@lucanepharma.com

България

Lucane Pharma

Тел.: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Luxembourg/Luxemburg

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Česká republika

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Magyarország

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Danmark

FrostPharma AB

Tlf: +45 808 20 101

info@frostpharma.com

Malta

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Deutschland

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Nederland

Eurocept International BV

Tel: +31 35 528 39 57

info@euroceptpharma.com

Eesti

FrostPharma AB

Tel: +46 775 86 80 02

info@frostpharma.com

Norge

FrostPharma AB

Tlf: +47 815 03 175

info@frostpharma.com

Ελλάδα**Österreich**

Lucane Pharma
Τηλ: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

España

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

France

Lucane Pharma
Tél: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Hrvatska

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Ireland

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Ísland

Lucane Pharma
Sími: +33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Italia

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Κύπρος

Lucane Pharma
Τηλ: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Latvija

FrostPharma AB
Tel: +46 775 86 80 02
info@frostpharma.com

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Polska

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Portugal

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

România

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Slovenija

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Slovenská republika

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Suomi/Finland

FrostPharma AB
Puh/Tel: +35 875 32 51 209
info@frostpharma.com

Sverige

FrostPharma AB
Tel: +46 775 86 80 02
info@medicalneed.com

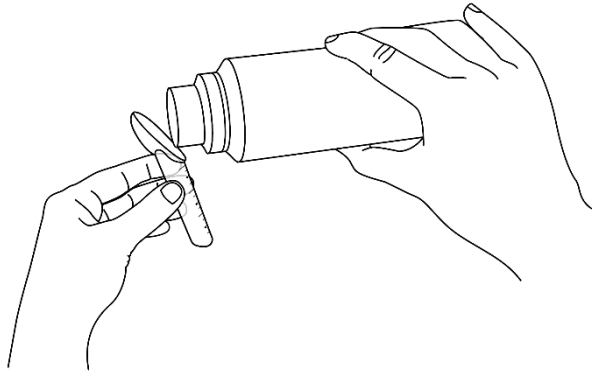
United Kingdom (Northern Ireland)

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret:

Du kan finde yderligere information om PHEBURANE på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.



Indlægsseddel: Information til patienten

PHEBURANE 350 mg/ml oral opløsning natriumphenylbutyrat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Lægemidlet PHEBURANE oral opløsnings virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage PHEBURANE
3. Sådan skal du tage PHEBURANE
4. Bivirkninger
5. Sådan skal du opbevare PHEBURANE
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. PHEBURANEs virkning og anvendelse

PHEBURANE indeholder det aktive stof natriumphenylbutyrat, som anvendes til behandling af patienter med urinstofcyklussygdomme. Disse sjældne sygdomme skyldes en mangel på visse leverenzymmer, som er nødvendige til at fjerne kvælstofaffald i form af ammoniak.

Kvælstof er en af byggestenene i proteiner, som er en væsentlig del af den mad, vi spiser. Når kroppen nedbryder protein efter et måltid, ophobes kvælstofaffald i form af ammoniak, fordi kroppen ikke kan udskille det. Ammoniak er især giftigt for hjernen og fører i alvorlige tilfælde til niveauer af nedsat bevidsthed og til koma.

PHEBURANE hjælper kroppen med at fjerne kvælstofaffald, hvilket reducerer mængden af ammoniak i kroppen. PHEBURANE oral opløsning skal imidlertid anvendes sammen med en proteinbegrænset diæt udarbejdet af en læge og diætist specielt til dig. Du skal følge denne diæt nøje.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage PHEBURANE

Tag ikke PHEBURANE, hvis du:

- er allergisk over for morfinhydrochlorid eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- er gravid.
- ammer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager PHEBURANE, hvis du:

- lider af højresidig hjerteinsufficiens (en type hjertesygdom, hvor hjertet ikke kan pumpe nok blod rundt i kroppen) eller reduceret nyrefunktion.
- har nedsat nyre- eller leverfunktion, da PHEBURANE oral opløsning udskilles fra kroppen gennem nyrerne og leveren.

PHEBURANE vil ikke forhindre forekomsten af et akut overskud af ammoniak i blodet, en tilstand, der normalt udgør et akut tilfælde. Hvis dette sker, vil du udvikle symptomer såsom kvalme, opkastning, forvirring og have brug for akut lægehjælp.

Hvis du skal have taget laboratorieprøver, er det vigtigt at minde din læge om, at du tager PHEBURANE oral opløsning, da natriumphenylbutyrat kan interferere med visse laboratorieprøveresultater (såsom blodelektrolytter eller protein eller leverfunktionstest)

Spørg din læge eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl.

Brug af andre lægemidler sammen med PHEBURANE

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, har gjort det for nylig eller måske vil tage det i nærmeste fremtid.

Det er især vigtigt at fortælle din læge, hvis du tager medicin, der indeholder:

- valproat (et antiepileptikum).
- haloperidol (anvendes ved visse psykotiske lidelser).
- kortikosteroider (medicin, der bruges til at lindre betændte områder af kroppen).
- probenecid (til behandling af hyperurikæmi, høje niveauer af urinsyre i blodet, forbundet med urinsyreigt).

Disse lægemidler kan ændre effekten af PHEBURANE, og du vil have brug for hyppigere blodprøver. Hvis du er usikker på, om din medicin indeholder disse stoffer, bør du kontakte lægen eller apotekspersonalet.

Graviditet og amning

Brug ikke PHEBURANE, hvis du er gravid, da dette lægemiddel kan skade dit ufødte barn.

Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, **skal du bruge pålidelig prævention under behandling med PHEBURANE**. Tal med din læge om detaljerne.

Brug ikke PHEBURANE, hvis du ammer, da dette lægemiddel kan udskilles i modermælken og kan skade dit barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

PHEBURANE oral opløsning påvirker sandsynligvis ikke din evne til at føre et motorkøretøj eller betjene maskiner.

PHEBURANE oral opløsning indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 124 mg (5,4 mmol) natrium (hovedbestanddelen af madlavnings-/bordsalt) pr. dosis i gram natriumphenylbutyrat. Dette svarer til 6,2 % af det anbefalede maksimale daglige indtag af natrium for en voksen.

Den maksimale daglige dosis af dette lægemiddel indeholder 2,5 g natrium. Dette svarer til 125 % af det anbefalede maksimale daglige indtag natrium for en voksen.

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du har brug for 3 eller flere gram dagligt i en længere periode, især hvis du er blevet rådet til at følge en saltfattig (natrium) diæt.

PHEBURANE oral opløsning indeholder aspartam

Dette lægemiddel indeholder 5,7 mg aspartam pr. dosis i gram natriumphenylbutyrat. Aspartam er en kilde til phenylalanin. Det kan være skadeligt, hvis du lider af phenylketonuri (PKU), en sjælden genetisk lidelse, hvor phenylalanin opbygges, fordi kroppen ikke kan udskille det ordentligt.

Smagsstoffet med solbærsmag indeholder propylenglycol

Dette lægemiddel indeholder 26,55 mg propylenglycol pr. dråbe.

Hvis dit barn er under 4 uger gammelt, skal du tale med din læge eller apoteket, før du administrerer dette lægemiddel, især hvis barnet får anden medicin, der indeholder propylenglycol eller alkohol.

3. Sådan skal du tage PHEBURANE oral opløsning

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Dosis

Den daglige dosis af PHEBURANE oral opløsning vil være baseret på din kropsvægt eller kropsoverflade og justeret i henhold til din proteintolerance og diæt. Du skal have taget regelmæssige blodprøver for at bestemme den korrekte daglige dosis. Din læge vil fortælle dig, hvor meget væske du skal indtage.

Administration

PHEBURANE oral opløsning skal tages i forbindelse med et måltid.

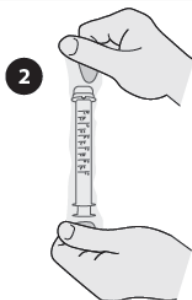
Brug kun den doseringssprøjte, der leveres med PHEBURANE oral opløsning, til at afmåle en dosis PHEBURANE oral opløsning. Brug ikke andre anordninger/skeer/sprøjter til at administrere en dosis. Sprøjten har mængdedosering fra 0,5 g til 3 g i trin på 0,25 g. Inddelingen af doseringssprøjten afspejler gram natriumphenylbutyrat. Følg instruktionerne nedenfor for at administrere PHEBURANE oral opløsning:

Oral administration

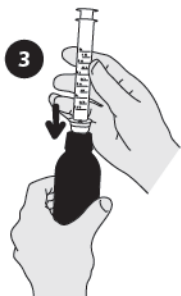
1. Åbn flasken med PHEBURANE oral opløsning ved at trykke hættens ned, mens du drejer til venstre.



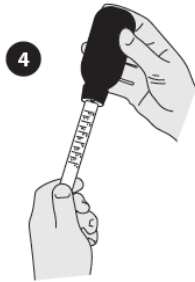
2. Tag den CE-mærkede doseringssprøjte med flaskeadapter ud af pakken.



3. Placer adapteren (skub den ned) i flaskens hals med sprøjten inde i adapteren.



4. Vend flasken på hovedet.



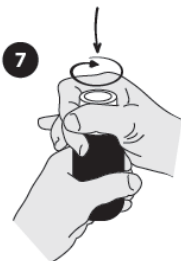
5. Tag den nødvendige mængde PHEBURANE oral opløsning fra flasken (svarende til det antal g natriumphenylbutyrat, som er foreskrevet af din læge) ved brug af doseringssprøjten.



6. Tag doseringssprøjten med PHEBURANE oral opløsning ud af adapteren, og hæld PHEBURANE oral opløsning i doseringssprøjten over i et glas med mindst 20 ml vand.



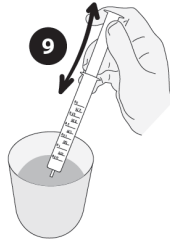
7. Luk flasken med PHEBURANE oral opløsning uden at fjerne flaskeadapteren, der er indsat i flaskehalsen.



8. Tilsæt **en dråbe** af det foretrukne smagsstof (solbær eller citron-mynte) i indholdet af glasset med vand. Skvulp forsigtigt indholdet rundt, og drik det (hvis en dråbe smagsstof ikke giver smag nok, kan du tilsætte 2 dråber).



9. Efter hver administration skylles sprøjten med koldt til lunkent vand og ikke andet.



PHEBURANE oral opløsning skal tages sammen med en særlig proteinbegrænset diæt.

Du skal tage PHEBURANE oral opløsning sammen med hvert måltid eller fødevarertilførsel. Hos små børn kan dette være 4 til 6 gange om dagen.

PHEBURANE oral opløsning kan også administreres via nasogastriske slanger eller gastrostomislanger. PHEBURANE oral opløsning kan administreres gennem slanger med en diameter på 2 mm (7-8 French) og større. Brug den medfølgende orale sprøjte til at afmåle din dosis, og følg proceduren nedenfor:

Forberedelse til administration gennem nasogastrisk slange eller gastrostomislange

1. Følg trin 1 til trin 5 i proceduren for *Oral administrationsmetode*.
2. Den orale opløsning af Pheburane er klar til brug og skal ikke fortyndes.
3. Ved administration gennem en nasogastisk slange/gastrostomislange **skal der ikke tilsættes smagsstof**.
4. Indfør spidsen af sprøjten med lægemidlet i spidsen af den nasogastriske slange/gastrostomislange.
5. Anvend stemplet i doseringssprøjten til at administrere den ordinerede dosis PHEBURANE oral opløsning i den nasogastriske slange/gastrostomislange.
6. Efter hver administration skal røret skylles en enkelt gang med tilstrækkeligt lunkent vand, hvorefter vandet skal løbe fra. Til voksne skal der anvendes 20 ml lunkent vand. For børn, der vejer under 20 kg og nyfødte, skal der anvendes 3 ml vand.

Du skal tage denne medicin og følge en diæt resten af dit liv.

Hvis du har taget for meget PHEBURANE oral opløsning

Patienter, der har taget meget høje doser natriumphenylbutyrat, oplevede:

- søvnighed, træthed, svimmelhed og mindre hyppigt forvirring
- hovedpine
- smagsændringer (smagsforstyrrelser)
- nedsat hørelse
- desorientering
- svækket hukommelse
- forværring af eksisterende neurologiske tilstande

Hvis du oplever et eller flere af disse symptomer, skal du straks kontakte din læge eller den nærmeste skadestue for at få roborerende behandling.

Hvis du har glemt at tage PHEBURANE oral opløsning

Du skal tage en dosis så hurtigt som muligt med næste måltid. Sørg for, at der er mindst 3 timer mellem to doser. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis der opstår vedvarende opkastning, skal du straks kontakte din læge.

Meget almindelige bivirkninger (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

Uregelmæssig menstruation og ophør af menstruation hos fertile kvinder.

Hvis du er seksuelt aktiv, og din menstruation stopper helt, må du ikke antage, at dette skyldes PHEBURANE oral opløsning. Hvis dette sker, bedes du drøfte det med din læge, da fraværet af din menstruation kan skyldes graviditet (se pkt. "Graviditet og amning" ovenfor) eller overgangsalder.

Almindelige bivirkninger (kan påvirke flere end 1 ud af 100 personer)

Ændringer i antallet af blodlegemer (erythrocytter, leukocytter og trombocytter), ændringer i mængden af bikarbonat i blodet, nedsat appetit, depression, irritabilitet, hovedpine, besvimelse, væskeretention (hævelse), ændringer i smag (smagsforstyrrelser), mavesmerter, opkastning, kvalme, forstoppelse, unormal lugt igennem huden, udslæt, unormal nyrefunktion, vægtøgning, ændrede laboratorietestværdier.

Meget almindelige bivirkninger (kan påvirke flere end 1 ud af 1000 personer)

Manglende dannelse af nye erythrocytter i knoglemarven, blå mærker, ændret hjerterytme, rektal blødning, inflammation i maven, mavesår, betændelse i bugspytkirtlen.

Indberetning af bivirkninger

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Du kan også indberette bivirkninger direkte via det nationale indberetningssystem, der er anført i [Appendiks V](#)*. Ved at indberette bivirkninger kan du hjælpe med at levere mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke PHEBURANE oral opløsning efter den udløbsdato, der står på pakken og flasken. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Når flasken med PHEBURANE oral opløsning først er åbnet, skal du bruge lægemidlet inden for 4 uger efter åbning. Flasken skal kasseres, selvom den ikke er tom.

Når flasken med smagsstof først er åbnet, skal du bruge indholdet inden for 4 uger efter åbning. Flasken skal kasseres, selvom den ikke er tom.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsforhold.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Sådanne forholdsregler hjælper med at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

PHEBURANE oral opløsning indeholder

- Det aktive stof er natriumphenylbutyrat. Hver ml væske indeholder 350 mg natriumphenylbutyrat.

- Øvrige indholdsstoffer: rensset vand, aspartam (E951), sucralose (E955), glycerol (E422), hydroxyethylcellulose (E1525) (se pkt. 2 "PHEBURANE oral opløsning indeholder aspartam").

Smagsstoffer:

- Smagsstof med solbærsmag bestående af solbær- og myntearoma, indeholdende propylenglycol (E1520).
- Smagsstof med citron-/myntesmag bestående af citron- og myntearoma.

Udseende og pakningsstørrelser

PHEBURANE oral opløsning er en klar, farveløs/lysegul væske.

Hver æske indeholder:

- En gul glasflaske indeholdende 100 ml oral opløsning og lukket med en børnesikret plasthætte
- En doseringssprøjte med mængdedosering fra 0,5 g til 3 g i trin på 0,25 g til afmåling af dosis i gram natriumphenylbutyrat
- Flaskeadapter
- En gul glasflaske indeholdende 3 ml smagsstof med citron-/myntesmag
- En gul glasflaske med 3 ml smagsstof med solbærsmag.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Eurocept International BV
 Trapgans 5
 1244 RL Ankeveen
 Holland

For yderligere oplysninger om dette lægemiddel bedes du kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Lucane Pharma
 (Eurocept International BV)
 Tél/Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Lietuva

Lucane Pharma
 (Eurocept International BV)
 Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

България

Lucane Pharma
 (Eurocept International BV)
 Тел.: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Luxembourg/Luxemburg

Lucane Pharma
 (Eurocept International BV)
 Tél/Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Česká republika

Lucane Pharma
 (Eurocept International BV)
 Tél/Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Magyarország

Lucane Pharma
 (Eurocept International BV)
 Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Danmark

Lucane Pharma
 (Eurocept International BV)
 Tlf: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Malta

Lucane Pharma
 (Eurocept International BV)
 Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Deutschland

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Eesti

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Ελλάδα

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)

Τηλ: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

España

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

France

Lucane Pharma
Tél: + 33 153 868 750
info@lucanepharma.com

Hrvatska

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Ireland

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Ísland

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Sími: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Nederland

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@euroceptpharma.com

Norge

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tlf: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Österreich

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)

Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Polska

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Portugal

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

România

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)

Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Slovenija

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Slovenská republika

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Italia

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Suomi/Finland

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Puh/Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Κύπρος

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Τηλ: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Sverige

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Latvija

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.