

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE
DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PHEBURANE 483 mg/g Granulat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Gramm Granulat enthält 483 mg Natrium(4-phenylbutanoat).

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Jedes Gramm Natrium(4-phenylbutanoat) enthält 124 mg (5,4 mmol) Natrium und 768 mg Saccharose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat

Weißes bis weißliches Granulat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

PHEBURANE ist als Zusatztherapie bei der Langzeitbehandlung von Stoffwechselstörungen des Harnstoffzyklus indiziert. Zu derartigen Erkrankungen gehören Carbamylphosphatsynthetase-Mangel, Ornithintranscarbamylase-Mangel sowie Argininosuccinatsynthetase-Mangel.

Der Einsatz ist bei allen Patienten indiziert, bei denen sich ein kompletter Enzymmangel bereits im *Neugeborenenalter* (innerhalb der ersten 28 Lebensstage) manifestiert hat. Bei Patienten mit einer *spätmanifesten Form* (inkompletter Enzymdefekt, der sich nach dem ersten Lebensmonat manifestiert) besteht dann eine Indikation für den Einsatz, wenn in der Anamnese eine hyperammonämische Enzephalopathie besteht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit PHEBURANE sollte nur unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der über entsprechende Erfahrung in der Behandlung von Störungen des Harnstoffzyklus verfügt.

Dosierung

Die Tagesdosis wird individuell unter Berücksichtigung der Proteintoleranz und der für das Wachstum und die Entwicklung nötigen täglichen Proteinaufnahme des Patienten berechnet.

Nach den bisherigen klinischen Erfahrungen beträgt die normale Tagesdosis Natrium(4-phenylbutanoat):

- 450–600 mg/kg/Tag bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 20 kg.
- 9,9–13,0 g/m²/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht über 20 kg sowie bei Heranwachsenden und Erwachsenen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dosen über 20 g/Tag Natrium(4-phenylbutanoat) sind nicht nachgewiesen.

Therapeutische Überwachung

Die Konzentration von Ammoniak, Arginin, essentiellen Aminosäuren (insbesondere verzweigtkettigen Aminosäuren), Carnitin und Serumproteinen im Plasma sollte innerhalb des Normalbereichs gehalten werden. Der Glutaminspiegel im Plasma sollte unter 1 000 µmol/l gehalten werden.

Ernährung

Zusätzlich zu der Gabe von PHEBURANE muss eine proteinreduzierte Diät eingehalten werden, und in einigen Fällen müssen ergänzend essentielle Aminosäuren und Carnitin gegeben werden. Bei Patienten, die an einem *frühmanifesten* Mangel an Carbamylphosphat synthetase oder Ornithintranscarbamylase leiden, ist die Substitution von Citrullin oder Arginin in einer Dosierung von 0,17 g/kg/Tag oder 3,8 g/m²/Tag erforderlich.

Patienten mit einem Argininosuccinatsynthetase-Mangel müssen Arginin in einer Dosierung von 0,4–0,7 g/kg/Tag oder 8,8–15,4 g/m²/Tag erhalten.

Wenn eine Kaloriensubstitution erforderlich ist, wird ein proteinfreies Produkt empfohlen.

Besondere Patientengruppen

Nieren- und Leberinsuffizienz

Da Metabolisierung und Ausscheidung von Natrium(4-phenylbutanoat) über die Leber und die Nieren erfolgen, sollte PHEBURANE bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Art der Anwendung

PHEBURANE sollte oral gegeben werden. Wegen seiner langsamen Auflösung sollte PHEBURANE nicht über eine Nasensonde oder eine Gastrostomiesonde gegeben werden.

Die tägliche Gesamtdosis sollte verteilt auf gleiche Einzeldosen zu jeder Mahlzeit oder bei jedem Füttern gegeben werden (z. B. 4- bis 6-mal täglich bei kleinen Kindern). Das Granulat kann mit einem Getränk (Wasser, Fruchtsaft, proteinfreie Säuglingsfertiernahrung) direkt geschluckt oder auf einen Löffelfeste Nahrung (Kartoffelpüree oder Apfelmus) gestreut werden; in diesem Fall ist die sofortige Einnahme wichtig, damit die Geschmacksmaskierung erhalten bleibt.

Die Dosis PHEBURANE wird in Gramm Natrium(4-phenylbutanoat) angegeben. Es ist ein kalibrierter Messlöffel beigelegt, mit dem bis zu 3 g Natrium(4-phenylbutanoat) in Schritten von 250 mg abgemessen werden können.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gehalt an klinisch relevanten Elektrolyten

- PHEBURANE enthält 124 mg (5,4 mmol) Natrium pro Gramm Natrium(4-phenylbutanoat), entsprechend 2,5 g (108 mmol) Natrium pro 20 g Natrium(4-phenylbutanoat), was der

maximalen Tagesdosis entspricht. PHEBURANE sollte daher bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz oder schwerer Niereninsuffizienz sowie bei mit Natriumretention und Ödembildung einhergehenden klinischen Zuständen nur mit Vorsicht angewendet werden.

- Während der Behandlung muss eine Überwachung der Kaliumserumspiegel erfolgen, da die renale Ausscheidung von Phenylacetylglutamin zu einem Kaliumverlust über den Urin führen kann.

Allgemeine Erwägungen

- Selbst unter der Behandlung kann bei einem Teil der Patienten eine akute hyperammonämische Enzephalopathie auftreten.
- PHEBURANE wird nicht für die Behandlung von akuter Hyperammonämie empfohlen; dieser Zustand ist ein medizinischer Notfall.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

- Dieses Arzneimittel enthält 124 mg (5,4 mmol) Natrium pro Gramm Granulat, entsprechend 6,2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Die maximale Tagesdosis dieses Arzneimittels enthält 2,5 g Natrium in 20 g Granulat, entsprechend 125 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. PHEBURANE wird als natriumreich angesehen. Dies ist besonders bei Personen unter natriumarmer Diät zu berücksichtigen.
- Dieses Arzneimittel enthält 768 mg Saccharose pro Gramm Granulat. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Probenecid kann die Ausscheidung des konjugierten Produkts von Natrium(4-phenylbutanoat) über die Nieren verändern. Es existieren veröffentlichte Arbeiten über Hyperammonämien, die durch Haloperidol oder Valproat ausgelöst wurden. Kortikoide können den Abbau von körpereigenem Protein in Gang setzen und auf diese Weise zu einer Erhöhung der Konzentration von Ammoniak im Plasma führen. Wenn eines dieser Arzneimittel gegeben werden muss, ist eine engmaschigere Überwachung der Konzentration von Ammoniak im Plasma angezeigt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen wirksame Methoden zur Schwangerschaftsverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur eine begrenzte Anzahl von Daten aus der Anwendung von Natrium(4-phenylbutanoat) bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Pheburane ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden.

Stillzeit

Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten vom Tier haben gezeigt, dass Natrium(4-phenylbutanoat)/dessen Metaboliten in die Milch ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Natrium(4-phenylbutanoat)/dessen Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Pheburane ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Zu den Auswirkungen von Natrium(4-phenylbutanoat) auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

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

PHEBURANE hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Versuchen mit Natrium(4-phenylbutanoat) trat bei 56 % der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf und bei 78 % dieser unerwünschten Ereignisse wurde davon ausgegangen, dass sie nicht mit Natrium(4-phenylbutanoat) in Verbindung standen.

Von den Nebenwirkungen waren im Wesentlichen die Geschlechtsorgane und der Gastrointestinaltrakt betroffen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden in der nachstehenden Tabelle nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeit wird wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$; $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$), selten ($> 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Häufig	Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Leukozytose, Thrombozythämie
	Gelegentlich	aplastische Anämie, Ecchymose
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Häufig	metabolische Azidose, Alkalose, verminderter Appetit
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Häufig	Depression, Reizbarkeit
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig	Synkope, Kopfschmerzen
<i>Herzerkrankungen</i>	Häufig	Ödem
	Gelegentlich	Arrhythmie
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Häufig	Magenschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Dysgeusie
	Gelegentlich	Pankreatitis, Ulkus, rektale Blutungen, Gastritis
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	Häufig	Hautausschlag, abnormaler Hautgeruch
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Häufig	Renal tubuläre Azidose
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Sehr häufig	Amenorrhoe, unregelmäßige Menstruation
<i>Untersuchungen</i>	Häufig	Erniedrigte Blutwerte für Kalium, Albumin, Gesamtprotein und Phosphat. Erhöhte Blutwerte für alkalische Phosphatase, Transaminasen, Bilirubin, Harnsäure, Chlorid, Phosphat und Natrium. Gewichtszunahme

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Eine wahrscheinliche toxische Reaktion auf Natrium(4-phenylbutanoat) (450 mg/kg/Tag) wurde von einer 18 Jahre alten anorektischen Patientin gemeldet, die eine metabolische Enzephalopathie in Verbindung mit Laktatazidose, schwerer Hypokaliämie, Panzytopenie, peripherer Neuropathie und Pankreatitis entwickelte. Nach einer Dosisreduzierung erholte sich die Patientin bis auf rezidivierende Pankreatitis-Episoden, die schließlich das Absetzen der Behandlung erforderlich machten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ein Fall einer Überdosierung trat bei einem 5 Monate alten Kleinkind mit einer versehentlichen Einzeldosis von 10 g (1 370 mg/kg) ein. Bei dem Patienten traten Diarrhöe, Irritabilität und metabolische Azidose mit Hypokaliämie auf. Der Patient erholte sich innerhalb von 48 Stunden nach einer symptomatischen Behandlung.

Diese Symptome gehen mit der Akkumulation von Phenylacetat einher, das bei einer intravenösen Anwendung von Dosen bis zu 400 mg/kg/Tag eine dosisbegrenzende Neurotoxizität zeigte. Diese manifestierte sich hauptsächlich in Schläfrigkeit, Ermüdung und Benommenheit; weniger häufig

waren Verwirrung, Kopfschmerzen, Dysgeusie, Hypakusis, Desorientierung, beeinträchtigt Erinnerungsvormögen und Verschlimmerung einer bestehenden Neuropathie.

Im Falle einer Überdosierung unterbrechen Sie sofort die Behandlung und leiten Sie unterstützende Maßnahmen ein. Eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse sind unter Umständen von Vorteil.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16A X03.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Natrium(4-phenylbutanoat) ist ein Prodrug und wird im Körper schnell zu Phenylacetat verstoffwechselt. Phenylacetat ist eine metabolisch aktive Verbindung, die durch Acetylierung mit Glutamin zu Phenylacetylglutamin konjugiert, das über die Nieren ausgeschieden wird. Stöchiometrisch gesehen ist Phenylacetylglutamin mit Harnstoff vergleichbar (beide Verbindungen enthalten 2 Stickstoffatome); Phenylacetylglutamin eignet sich daher als alternativer Träger zur Ausscheidung von überschüssigem Stickstoff.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Auf der Basis von Untersuchungen über die Ausscheidung von Phenylacetylglutamin bei Patienten mit Störungen des Harnstoffzyklus kann angenommen werden, dass für jedes Gramm eingenommenes Natrium(4-phenylbutanoat) zwischen 0,12 und 0,15 g Phenylacetylglutamin-Stickstoff produziert werden. Auf diese Weise ist Natrium(4-phenylbutanoat) in der Lage, eine erhöhte Konzentration von Ammoniak und Glutamin im Blut von Patienten mit Störungen des Harnstoffzyklus zu senken. Es ist von Bedeutung, dass die Diagnose frühzeitig gestellt und die Behandlung sofort begonnen wird, um die Überlebenschancen und das klinische Ergebnis zu verbessern.

Bei Patienten mit einer *spätmanifesten* Form der Erkrankung (einschließlich weiblicher Patienten mit der heterozygoten Form des Ornithintranscarbamylase-Mangels), die sich von einer hyperammonämischen Enzephalopathie erholten und danach dauerhaft mit Natrium(4-phenylbutanoat) und einer proteinreduzierten Diät behandelt wurden, betrug die Überlebensrate 98 %. Die Mehrheit der getesteten Patienten wies einen IQ-Wert im Durchschnitts- oder niedrigen Durchschnittsbereich bzw. im Grenzbereich zur geistigen Retardierung auf. Während der Phenylbutyrattherapie blieb ihre kognitive Leistungsfähigkeit vergleichsweise stabil. Bereits bestehende neurologische Defizite sind auch bei Behandlung kaum reversibel und bei einigen Patienten kann eine weitere Verschlechterung des neurologischen Zustandes auftreten.

PHEBURANE muss unter Umständen lebenslang gegeben werden, sofern keine orthotope Lebertransplantation vorgenommen wird.

Kinder und Jugendliche

Die Prognose der *frühmanifesten Form* der Erkrankung mit Auftreten der ersten Symptome im Neugeborenenalter war früher fast immer infaust, und die Krankheit führte selbst bei Behandlung mit Peritonealdialyse und essentiellen Aminosäuren oder mit deren stickstofffreien Analoga innerhalb des ersten Lebensjahres zum Tode. Durch Hämodialyse, die Ausnutzung alternativer Wege der Stickstoffausscheidung (Natrium(4-phenylbutanoat), Natriumbenzoat und Natriumphenylacetat), proteinreduzierte Kost und eventuell Substitution von essentiellen Aminosäuren war es möglich, die Überlebensrate Neugeborener bei postpartal (jedoch innerhalb des ersten Lebensmonats)

diagnostizierten Erkrankungen auf 80 % zu erhöhen. Die Todesfälle ereigneten sich hauptsächlich im Verlauf einer akuten hyperammonämischen Enzephalopathie. Bei den an einer *frühmanifesten Form* der Erkrankung leidenden Patienten zeigte sich jedoch eine hohe Inzidenz von geistiger Retardierung.

Bei Patienten, deren Krankheit im Verlauf der Schwangerschaft diagnostiziert wurde und die bereits vor dem ersten Auftreten einer hyperammonämischen Enzephalopathie behandelt wurden, betrug die Überlebensrate 100 %, aber selbst bei diesen Patienten kam es mit der Zeit bei vielen zu geistigen Behinderungen oder anderen neurologischen Defiziten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es ist bekannt, dass Phenylbutyrat zu Phenylacetat oxidiert wird, welches in Leber und Niere enzymatisch mit Glutamin konjugiert wird, wobei Phenylacetylglutamin entsteht. Phenylacetat wird daneben auch durch Esterasen in der Leber und im Blut hydrolysiert.

Die Konzentrationen von Phenylbutyrat und seiner Metaboliten in Plasma und Urin wurden nach Gabe einer Einzeldosis von 5 g Natrium(4-phenylbutanoat) bei nüchternen gesunden Erwachsenen und bei Patienten mit Störungen des Harnstoffzyklus, des Hämoglobinstoffwechsels und mit Leberzirrhose nach Einzelgabe sowie wiederholten Gaben von oralen Dosen von bis zu 20 g/Tag ermittelt (nicht kontrollierte Studien). Das Verhalten von Phenylbutyrat und seinen Metaboliten wurde ebenfalls bei Krebspatienten nach intravenöser Gabe von Natrium(4-phenylbutanoat) (bis zu 2 g/m²) oder Phenylacetat untersucht.

Resorption

Im nüchternen Zustand wird Phenylbutyrat schnell resorbiert. Nach einer oralen Einzeldosis von 5 g Natrium(4-phenylbutanoat) in Granulatform wurden 15 Minuten nach der Einnahme messbare Plasmakonzentrationen von Phenylbutyrat festgestellt. Zwischen der Einnahme und dem Erreichen des maximalen Plasmaspiegels verging im Mittel 1,0 Stunde, und die mittlere Höchstkonzentration betrug 195 µg/ml. Die Eliminationshalbwertszeit wurde auf 0,8 Stunden geschätzt. Der Einfluss von Nahrung auf die Resorption ist bisher nicht bekannt.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Phenylbutyrat beträgt 0,2 l/kg.

Biotransformation

Nach einer Einzeldosis von 5 g Natrium(4-phenylbutanoat) in Granulatform wurden messbare Plasmakonzentrationen von Phenylacetat und Phenylacetylglutamin 30 bzw. 60 Minuten nach der Einnahme festgestellt. Von der Einnahme bis zum Erreichen der Höchstkonzentration vergingen durchschnittlich 3,55, bzw. 3,23 Stunden. Die mittleren Höchstkonzentrationen betragen 45,3, bzw. 62,8 µg/ml. Die Eliminationshalbwertszeit wurde auf 1,3, bzw. 2,4 Stunden geschätzt.

Studien mit hohen intravenösen Dosen Phenylacetat haben gezeigt, dass die Pharmakokinetik nicht linear ist. Die Verstoffwechslung zu Phenylacetylglutamin ist saturierbar. Bei wiederholter Gabe von Phenylacetat ergaben sich Hinweise auf eine Clearance-Induktion.

Bei der Mehrheit von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen oder Hämoglobinopathien war nach unterschiedlichen Dosen Phenylbutyrat (300–650 mg/kg/Tag bis zu 20 g/Tag) am nächsten Morgen nach nächtlichem Fasten kein Phenylacetat im Plasma nachweisbar. Bei Patienten mit gestörter Leberfunktion kann die Umwandlung von Phenylacetat zu Phenylacetylglutamin verlangsamt sein. Bei drei von sechs Patienten mit Leberzirrhose, die wiederholt mit Natrium(4-phenylbutanoat) (20 g/Tag oral in drei Einzeldosen) behandelt wurden, lagen die mittleren

Phenylacetatkonzentrationen im Plasmaspiegel am dritten Tag fünfmal höher als nach den ersten Gaben.

Bei gesunden Freiwilligen fanden sich geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der pharmakokinetischen Parameter von Phenylbutyrat und Phenylacetat (AUC und C_{\max} ca. 30–50 % größer bei Frauen). Für Phenylacetylglutamin fanden sich jedoch keine derartigen Unterschiede. Dies ist möglicherweise durch die Lipophilie von Natrium(4-phenylbutanoat) und die dadurch bedingten Unterschiede im Verteilungsvolumen zu erklären.

Elimination

Das Medikament wird innerhalb von 24 Stunden zu ungefähr 80–100 % in Form des konjugierten Produktes Phenylacetylglutamin über die Nieren ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die pränatale Exposition von Rattenföten gegenüber Phenylacetat (dem aktiven Metaboliten von Phenylbutyrat) führte zu Läsionen in kortikalen Pyramidenzellen; dendritische Dornfortsätze waren länger und dünner und in ihrer Anzahl verringert (siehe Abschnitt 4.6).

Bei subkutaner Verabreichung von Phenylacetat in hoher Dosierung (190–474 mg/kg) an junge Ratten wurden eine verringerte Proliferation und zu einem erhöhter Verlust von Neuronen sowie zu einer Verringerung des Myelingehtes im ZNS beobachtet. Die Reifung von zerebralen Synapsen war verzögert und die Anzahl funktionsfähiger Nervenendigungen im Großhirn reduziert, was zu einem beeinträchtigten Gehirnwachstum führte (siehe Abschnitt 4.6).

Natrium(4-phenylbutanoat) war negativ in zwei Mutagenitätstests, d. h. im Ames-Test und im Mikrokern-Test. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Natrium(4-phenylbutanoat) im Ames-Test mit bzw. ohne metabolische Aktivierung keine mutagenen Wirkungen induzierte. Den Ergebnissen des Mikrokern-Tests zufolge hatte Natrium(4-phenylbutanoat) bei Ratten nach Gabe toxischer oder nicht-toxischer Dosen keine klastogene Wirkung (untersucht 24 und 48 Stunden nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 878 bis 2 800 mg/kg).

Studien zur Kanzerogenität und Fertilität wurden mit Natrium(4-phenylbutanoat) nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zucker-Stärke-Pellets (Saccharose und Maisstärke),
Hypromellose,
Ethylcellulose N7,
Macrogol 1500,
Povidon K25.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Nach dem Anbruch innerhalb von 45 Tagen zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht zutreffend.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit kindergesichertem Verschluss und Trockenmittel, mit 174 g Granulat.
Jeder Umkarton enthält eine Flasche.

Ein kalibrierter Messlöffel ist beigelegt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Wird das Granulat mit festen Nahrungsmitteln oder Flüssigkeit gemischt, muss es sofort nach dem Mischen eingenommen werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
die Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/822/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. Juli 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. März 2018

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PHEBURANE 350 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Milliliter Lösung zum Einnehmen enthält 350 mg Natrium(4-phenylbutanoat)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

PHEBURANE 350 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Jede Grammdosis Natrium(4-phenylbutanoat) enthält 5,7 mg Aspartam und 124 mg (5,4 mmol) Natrium.

Topping mit Schwarze-Johannisbeer-Aroma

Jeder Tropfen Topping mit Schwarze-Johannisbeer-Aroma enthält 26,55 mg Propylenglycol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

Klare, farblose bis hellgelbe Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

PHEBURANE ist als Zusatztherapie bei der Langzeitbehandlung von Störungen des Harnstoffzyklus indiziert, die mit einem Mangel an Carbamylphosphat-Synthetase, Ornithin-Transcarbamylase oder Argininosuccinat-Synthetase einhergehen.

Es ist bei allen Patienten mit *neonatal manifester* Erkrankung (vollständiger Enzymmangel, der innerhalb der ersten 28 Lebenstage auftritt) indiziert. Es ist auch bei Patienten mit *spät manifester* Erkrankung (partieller Enzymmangel, der nach dem ersten Lebensmonat auftritt) und hyperammonämischer Enzephalopathie in der Anamnese indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit PHEBURANE sollte von einem in der Behandlung von Störungen des Harnstoffzyklus erfahrenen Arzt überwacht werden.

Dosierung

Die Tagesdosis wird individuell unter Berücksichtigung der Proteintoleranz und der für das Wachstum und die Entwicklung benötigten täglichen Proteinzufuhr des Patienten berechnet. Nach den bisherigen klinischen Erfahrungen beträgt die normale Tagesgesamtdosis Natrium(4-phenylbutanoat):

- 450–600 mg/kg/Tag bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern mit einem Gewicht unter 20 kg.

- 9,9–13 g/m²/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht über 20 kg, Jugendlichen und Erwachsenen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dosen über 20 g Natrium(4-phenylbutanoat) pro Tag sind nicht nachgewiesen.

Therapeutische Überwachung

Die Plasmaspiegel von Ammoniak, Arginin, essentiellen Aminosäuren (insbesondere verzweigtkettigen Aminosäuren), Carnitin und Serumproteinen sollten im Normbereich gehalten werden. Der Glutaminspiegel im Plasma sollte auf einem Wert unter 1 000 µmol/l eingestellt werden.

Ernährung

Die Anwendung von PHEBURANE muss mit einer Einschränkung der Proteinzufuhr aus der Nahrung und in einigen Fällen mit einer Nahrungsergänzung mit essentiellen Aminosäuren und Carnitin kombiniert werden.

Bei Patienten mit diagnostizierter *neonatal manifester* Form eines Carbamylphosphat-Synthetase- oder Ornithin-Transcarbamylase-Mangels ist eine Citrullin- oder Arginin-Supplementierung in einer Dosis von 0,17 g/kg/Tag oder 3,8 g/m²/Tag erforderlich.

Bei Patienten mit diagnostiziertem Argininosuccinat-Synthetase-Mangel ist eine Arginin-Supplementierung in einer Dosis von 0,4–0,7 g/kg/Tag oder 8,8–15,4 g/m²/Tag erforderlich.

Wenn eine Kaloriensubstitution erforderlich ist, wird ein proteinfreies Produkt empfohlen.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz

Da Metabolisierung und Ausscheidung von Natrium(4-phenylbutanoat) über die Leber und die Nieren erfolgen, sollte PHEBURANE bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Nach den bisherigen klinischen Erfahrungen beträgt die normale Tagesgesamtdosis Natrium(4-phenylbutanoat) bei Kindern und Jugendlichen:

- 450–600 mg/kg/Tag bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern mit einem Gewicht unter 20 kg.
- 9,9–13 g/m²/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht über 20 kg.

Art der Anwendung

PHEBURANE Lösung zum Einnehmen ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Tagesgesamtdosis sollte in gleiche Mengen aufgeteilt und zu jeder Mahlzeit oder Fütterung gegeben werden (z. B. 4- bis 6-mal pro Tag bei Kleinkindern).

Die Packung enthält eine Dosierspritze mit einem Flaschenadapter (Press-in-Bottle-Adapter, PIBA) zur genauen Abmessung der verordneten Dosis der Lösung zum Einnehmen. Der PIBA ermöglicht das Anbringen der Dosierspritze an die Flasche und die Dosierung von PHEBURANE Lösung zum Einnehmen.

Zum Abmessen einer Dosis von PHEBURANE Lösung zum Einnehmen sollte nur die mit PHEBURANE Lösung zum Einnehmen gelieferte Dosierspritze verwendet werden. Zum Anwenden von PHEBURANE Lösung zum Einnehmen sollten keine anderen Vorrichtungen oder Spritzen und keine Löffel verwendet werden.

Die Spritze hat eine Graduierung in Gramm Natrium(4-phenylbutanoat) (von 0,5 g bis 3 g Natrium(4-phenylbutanoat)).

PHEBURANE Lösung zum Einnehmen kann auch über eine transnasale Sonde oder Gastrostomiesonde zugeführt werden.

Hinweise zur oralen Anwendung und zur Zufuhr über eine transnasale Sonde oder Gastrostomiesonde siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gehalt an klinisch relevanten Elektrolyten

- Jedes Gramm PHEBURANE Lösung zum Einnehmen (2,86 ml PHEBURANE Lösung zum Einnehmen) enthält 124 mg (5,4 mmol) Natrium. Die maximale Tagesdosis von Natrium(4-phenylbutanoat) beträgt 20 g (57,14 ml PHEBURANE Lösung zum Einnehmen), was mit der Zufuhr folgender Menge einhergeht: 2,5 g (108 mmol) Natrium je 20 g Natrium(4-phenylbutanoat), was der maximalen täglichen Dosis entspricht. Daher sollte PHEBURANE bei Patienten mit Stauungsinsuffizienz oder schwerer Niereninsuffizienz sowie bei mit Natriumretention und Ödembildung einhergehenden klinischen Zuständen nur mit Vorsicht angewendet werden.
- Während der Behandlung muss eine Überwachung der Kaliumserumspiegel erfolgen, da die renale Ausscheidung von Phenylacetylglutamin zu einem Kaliumverlust über den Urin führen kann.

Allgemeine Erwägungen

- Selbst unter der Behandlung kann bei einem Teil der Patienten eine akute hyperammonämische Enzephalopathie auftreten.
- PHEBURANE Lösung zum Einnehmen wird nicht für die Behandlung einer akuten Hyperammonämie empfohlen; diese Erkrankung ist ein medizinischer Notfall.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

PHEBURANE 350 mg/ml Lösung zum Einnehmen

- Dieses Arzneimittel enthält 124 mg (5,4 mmol) Natrium pro Grammdosis Natrium(4-phenylbutanoat), entsprechend 6,2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Die maximale Tagesdosis dieses Arzneimittels enthält 2,5 g Natrium, entsprechend 125 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. PHEBURANE Lösung zum Einnehmen gilt als natriumreich. Dies ist besonders bei Personen unter natriumarmer Ernährung zu berücksichtigen.
- Dieses Arzneimittel enthält 5,7 mg Aspartam pro Grammdosis Natrium(4-phenylbutanoat). Aspartam ist eine Phenylalaninquelle. Es kann schädlich für Personen mit Phenylketonurie (PKU) sein, einer seltenen genetischen Erkrankung, bei der sich Phenylalanin einlagert, weil der Körper es nicht ausreichend entfernen kann. Zur Beurteilung der Anwendung von Aspartam (E 951) bei Säuglingen unter 12 Wochen liegen weder präklinische noch klinische Daten vor.

Topping mit Schwarze-Johannisbeer-Aroma

Das Topping mit Schwarze-Johannisbeer-Aroma enthält 26,55 mg Propylenglycol je Tropfen.

Wenn das Baby weniger als 4 Wochen alt ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie ihm dieses Arzneimittel verabreichen, insbesondere wenn das Baby andere Arzneimittel erhält, die Propylenglycol oder Alkohol enthalten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid kann die renale Ausscheidung des Konjugationsprodukts von Natrium(4-phenylbutanoat) beeinträchtigen. Es liegen veröffentlichte Berichte über Hyperammonämien vor, die durch Haloperidol oder Valproat hervorgerufen wurden. Kortikosteroide können zum Abbau von Körperproteinen führen und dadurch den Ammoniakspiegel im Plasma erhöhen. Wenn diese Arzneimittel angewendet werden müssen, wird eine häufigere Überwachung des Ammoniakspiegels im Plasma empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen wirksame Methoden zur Schwangerschaftsverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur eine begrenzte Anzahl von Daten aus der Anwendung von Natrium(4-phenylbutanoat) bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). PHEBURANE ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden.

Stillzeit

Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten vom Tier haben gezeigt, dass Natrium(4-phenylbutanoat)/dessen Metaboliten in die Milch ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt ob Natrium(4-phenylbutanoat)/dessen Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das Neugeborene/Kleinkind kann nicht ausgeschlossen werden. PHEBURANE ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Zu den Auswirkungen von Natrium(4-phenylbutanoat) auf die Fertilität liegen keine Daten vor..

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

PHEBURANE hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien mit Natrium(4-phenylbutanoat) trat bei 56 % der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf, und 78 % dieser unerwünschten Ereignisse wurden als nicht mit Natrium(4-phenylbutanoat) in Zusammenhang stehend beurteilt.

Unerwünschte Wirkungen betrafen hauptsächlich das Fortpflanzungssystem und das gastrointestinale System.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind alle Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeit ist definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmender Schwere aufgeführt.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Leukozytose, Thrombozytose
	Gelegentlich	Aplastische Anämie, Ekchymose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Metabolische Azidose, Alkalose, verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Depression, Reizbarkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Synkope, Kopfschmerzen
Herzerkrankungen	Häufig	Ödem
	Gelegentlich	Arrhythmie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Bauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Dysgeusie
	Gelegentlich	Pankreatitis, Magengeschwür, rektale Blutung, Gastritis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hautausschlag, abnormaler Hautgeruch
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Renal-tubuläre Azidose
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig	Amenorrhoe, unregelmäßige Menstruation
Untersuchungen	Häufig	Verminderte Kalium-, Albumin-, Gesamtprotein- und Phosphatwerte im Blut. Erhöhte(s) alkalische Phosphatase, Transaminasen, Bilirubin, Harnsäure, Chlorid, Phosphat und Natrium im Blut. Gewichtszunahme

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Eine wahrscheinliche toxische Reaktion auf Natrium(4-phenylbutanoat) (450 mg/kg/Tag) wurde bei einer 18-jährigen anorektischen Patientin berichtet, die eine metabolische Enzephalopathie in Verbindung mit Laktatazidose, schwerer Hypokaliämie, Panzytopenie, peripherer Neuropathie und Pankreatitis entwickelte. Nach einer Reduktion der Dosis erholte sich die Patientin, mit Ausnahme rekurrenter Pankreatitis-Episoden, die schließlich das Absetzen der Behandlung erforderlich machten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgelistete nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ein Fall einer Überdosierung trat bei einem 5 Monate alten Kleinkind nach einer versehentlichen Einzeldosis von 10 g (1 370 mg/kg) ein. Der Patient entwickelte Durchfall, Reizbarkeit und metabolische Azidose mit Hypokaliämie und erholte sich nach symptomatischer Behandlung innerhalb von 48 Stunden.

Diese Symptome stehen im Einklang mit der Anreicherung von Phenylacetat, das bei intravenöser Gabe in Dosen von bis zu 400 mg/kg/Tag eine dosislimitierende Neurotoxizität zeigte. Diese äußerte sich hauptsächlich durch Schläfrigkeit, Müdigkeit und Benommenheit, seltener durch Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Dysgeusie, Hypoakusis, Orientierungslosigkeit, Gedächtnisstörungen und Verschlimmerung einer bereits bestehenden Neuropathie.

Im Falle einer Überdosierung ist die Behandlung abzubrechen, und es sind unterstützende Maßnahmen einzuleiten. Eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse sind unter Umständen von Vorteil.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16AX03.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Natrium(4-phenylbutanoat) ist ein Prodrug, das im Körper schnell zu Phenylacetat metabolisiert wird. Phenylacetat ist eine metabolisch aktive Verbindung, die durch Acetylierung mit Glutamin zu Phenylacetylglutamin konjugiert wird, das dann über die Nieren ausgeschieden wird.

Stöchiometrisch gesehen ist Phenylacetylglutamin mit Harnstoff vergleichbar (jedes enthält 2 Mol Stickstoff) und stellt daher einen alternativen Träger für die Stickstoffausscheidung dar.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Basierend auf Studien zur Ausscheidung von Phenylacetylglutamin bei Patienten mit Störung des Harnstoffzyklus werden für jedes verabreichte Gramm Natrium(4-phenylbutanoat) schätzungsweise zwischen 0,12 und 0,15 g Phenylacetylglutamin-Stickstoff gebildet. Daher kann Natrium(4-phenylbutanoat) bei Patienten mit Störung des Harnstoffzyklus erhöhte Ammoniak- und Glutamin-Plasmaspiegel senken. Es ist wichtig, dass die Diagnose frühzeitig gestellt und die Behandlung sofort eingeleitet wird, um die Überlebenschance und das klinische Ergebnis zu verbessern.

Bei Patienten mit *spät manifestem Mangel*, einschließlich Frauen mit heterozygotem Ornithin-Transcarbamylase-Mangel, die sich von einer hyperammonämischen Enzephalopathie erholten und dann eine Langzeitbehandlung mit Natrium(4-phenylbutanoat) mit Einschränkung der Proteinzufuhr über die Ernährung erhielten, betrug die Überlebensrate 98 %. Die Mehrheit der getesteten Patienten wies einen IQ-Wert im Durchschnitts- oder niedrigen Durchschnittsbereich bzw. im Grenzbereich zur geistigen Retardierung auf. Ihre kognitive Leistung blieb während der Phenylbutyrat-Therapie relativ stabil. Bereits bestehende neurologische Defizite sind auch bei Behandlung kaum reversibel, und bei einigen Patienten kann eine weitere Verschlechterung des neurologischen Zustandes auftreten.

Die Anwendung von PHEBURANE Lösung zum Einnehmen kann lebenslang erforderlich sein, sofern keine elektive orthotope Lebertransplantation vorgenommen wird.

Kinder und Jugendliche

Die *neonatal manifeste* Form von Störungen des Harnstoffzyklus verlief früher selbst bei Behandlung mit Peritonealdialyse und essentiellen Aminosäuren oder mit deren stickstofffreien Analoga fast immer innerhalb des ersten Lebensjahres tödlich. Durch Hämodialyse, Verwendung alternativer Stickstoffausscheidungswege (Natrium(4-phenylbutanoat), Natriumbenzoat und Natriumphenylacetat), Einschränkung der diätetischen Proteinzufuhr und in einigen Fällen durch Nahrungsergänzung mit essentiellen Aminosäuren stieg die Überlebensrate bei Neugeborenen, die nach der Geburt (jedoch innerhalb des ersten Monats) diagnostiziert wurden, auf fast 80 %, wobei die meisten Todesfälle im Rahmen einer Episode einer akuten hyperammonämischen Enzephalopathie auftraten. Bei den an einer neonatal manifesten Form der Erkrankung leidenden Patienten zeigte sich jedoch eine hohe Inzidenz von geistiger Retardierung.

Bei Patienten, deren Krankheit im Verlauf der Schwangerschaft diagnostiziert wurde und die bereits vor dem ersten Auftreten einer hyperammonämischen Enzephalopathie behandelt wurden, betrug die Überlebensrate 100 %, aber selbst bei diesen Patienten kam es mit der Zeit bei vielen zu geistigen Behinderungen oder anderen neurologischen Defiziten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es ist bekannt, dass Phenylbutyrat zu Phenylacetat oxidiert wird, welches dann in Leber und Niere enzymatisch mit Glutamin zu Phenylacetylglutamin konjugiert wird. Phenylacetat wird außerdem von Esterasen in Leber und Blut hydrolysiert.

Bei normalen Erwachsenen nach Nahrungskarenz, die eine Einzeldosis von 5 g Natrium(4-phenylbutanoat) erhielten, sowie bei Patienten mit Störung des Harnstoffzyklus, Hämoglobinopathie oder Leberzirrhose, die einzelne und wiederholte orale Dosen von bis zu 20 g/Tag erhielten, wurden die Plasma- und Urinkonzentrationen von Phenylbutyrat und seinen Metaboliten ermittelt (unkontrollierte Studien). Der Verbleib von Phenylbutyrat und seinen Metaboliten wurde auch bei Krebspatienten nach intravenöser Infusion von Natrium(4-phenylbutanoat) (bis zu 2 g/m²) oder Phenylacetat untersucht.

Resorption

Phenylbutyrat wird im Nüchternzustand schnell resorbiert. Nach Nahrungsaufnahme wurden in der offenen pharmakokinetischen Einzeldosisstudie (CPA 537-21) 10 Minuten nach der Einnahme einer oralen Einzeldosis von 5 g Natrium(4-phenylbutanoat) als Lösung zum Einnehmen messbare Plasmaspiegel von Phenylbutyrat festgestellt. Die mittlere Zeit bis zur Höchstkonzentration betrug 0,5 Stunden und die mittlere Höchstkonzentration 150,44 µg/ml. Die Eliminationshalbwertszeit wurde auf 0,63 Stunden geschätzt.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Phenylbutyrat beträgt 0,2 l/kg.

Biotransformation

30 bzw. 60 Minuten nach der Einnahme einer Einzeldosis von 5 g Natrium(4-phenylbutanoat) als Granulat wurden messbare Spiegel von Phenylacetat bzw. Phenylacetylglutamin im Plasma festgestellt. Die mittlere Zeit bis zur Höchstkonzentration betrug 3,55 bzw. 3,23 Stunden und die mittlere Höchstkonzentration betrug 45,3 bzw. 62,8 µg/ml. Die Eliminationshalbwertszeit wurde auf 1,3 bzw. 2,4 Stunden geschätzt.

Studien mit hohen intravenösen Dosen von Phenylacetat zeigten eine nichtlineare Pharmakokinetik, die durch eine sättigbare Verstoffwechslung zu Phenylacetylglutamin gekennzeichnet war. Bei wiederholter Gabe von Phenylacetat zeigte sich eine Induktion der Clearance.

Bei der Mehrzahl der Patienten mit Störung des Harnstoffzyklus oder Hämoglobinopathie, die verschiedene Dosen Phenylbutyrat (300–650 mg/kg/Tag bis zu 20 g/Tag) erhielten, war nach Fasten über Nacht kein Phenylacetat im Plasma nachweisbar. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erfolgt die Umwandlung von Phenylacetat zu Phenylacetylglutamin unter Umständen langsamer. Drei Patienten mit Leberzirrhose (von 6), die drei Dosen Natrium(4-phenylbutanoat) (20 g/Tag) oral erhielten, wiesen am dritten Tag Plasmaspiegel von Phenylacetat auf, die anhaltend fünfmal höher waren als nach der ersten Dosis.

Bei normalen Freiwilligen fanden sich geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der pharmakokinetischen Parameter von Phenylbutyrat und Phenylacetat (AUC und C_{max} waren bei Frauen etwa 30–50 % höher), nicht jedoch von Phenylacetylglutamin. Dies könnte auf die Lipophilie von Natrium(4-phenylbutanoat) und die daraus resultierenden Unterschiede im Verteilungsvolumen zurückzuführen sein.

Elimination

Ungefähr 80–100 % des Arzneimittels werden innerhalb von 24 Stunden als konjugiertes Produkt Phenylacetylglutamin über die Nieren ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die pränatale Exposition von Rattenföten gegenüber Phenylacetat (dem aktiven Metaboliten von Phenylbutyrat) führte zu Läsionen in kortikalen Pyramidenzellen; dendritische Dornfortsätze waren länger und dünner als normal und in ihrer Anzahl reduziert (siehe Abschnitt 4.6).

Bei subkutaner Verabreichung von hoher Dosen Phenylacetat in hoher Dosierung (190–474 mg/kg) an junge Ratten wurden eine verringerte Proliferation und ein erhöhter Verlust von Neuronen sowie eine Verringerung des Myelingehtes im ZNS beobachtet. Die Reifung der zerebralen Synapsen war verzögert und die Anzahl funktionsfähiger Nervenendigungen im Großhirn war reduziert, was zu einem beeinträchtigten Gehirnwachstums führte (siehe Abschnitt 4.6).

Natrium(4-phenylbutanoat) war negativ in zwei Mutagenitätstests, d. h. im Ames-Test und im Mikrokern-Test. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Natrium(4-phenylbutanoat) im Ames-Test mit oder ohne metabolische Aktivierung keine mutagenen Wirkungen induzierte. Den Ergebnissen des Mikrokern-Tests zufolge hatte Natrium(4-phenylbutanoat) bei Ratten nach Gabe toxischer oder nicht-toxischer Dosen keine klastogene Wirkung (untersucht 24 und 48 Stunden nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 878 bis 2 800 mg/kg).

Studien zur Kanzerogenität und Fertilität wurden mit Natrium(4-phenylbutanoat) nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Lösung zum Einnehmen

Gereinigtes Wasser
Aspartam (E 951)
Sucralose
Glycerol

Hydroxyethylcellulose

Aroma-Toppings

Topping mit Schwarze-Johannisbeer-Aroma

Schwarze-Johannisbeer-Aroma und Pfefferminz-Aroma, enthält Propylenglycol (E 1520).

Topping mit Zitronen-Pfefferminz-Aroma

Zitronen-Aroma und Pfefferminz-Aroma.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Lösung zum Einnehmen

Ungeöffnete Flasche: 3 Jahre

Nach Anbruch: 4 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche mit 100 ml Inhalt, verschlossen mit einer kindergesicherten Kunststoffschutzkappe

Jede Packung enthält:

- Eine Braunglasflasche mit 100 ml PHEBURANE Lösung zum Einnehmen.
- Eine Braunglasflasche mit 3 ml Topping mit Zitronen-Pfefferminz-Aroma.
- Eine Braunglasflasche mit 3 ml Topping mit Schwarze-Johannisbeer-Aroma.
- Eine Dosierspritze für 0,5 g bis 3 g in Schritten von 0,25 g mit angebrachtem Flaschenadapter (PIBA). Die Graduierung der Dosierspritze bezieht sich auf die Anzahl an Gramm Natrium(4-phenylbutanoat).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung zum Einnehmen von PHEBURANE ist gebrauchsfertig.

Anwendung zum Einnehmen

1. Die Flasche mit PHEBURANE Lösung zum Einnehmen öffnen, indem die Schutzkappe nach unten gedrückt und nach links gedreht wird.
2. Die Dosierspritze mit CE-Zeichen am Flaschenadapter befestigen.
3. Den Flaschenadapter samt daran befestigter Spritze in den Hals der geöffneten Flasche stecken/schieben.
4. Die Flasche umdrehen.
5. Die erforderliche Dosis PHEBURANE (siehe Abschnitt 4.2) mithilfe der Dosierspritze aus der Flasche aufziehen (entsprechend der verordneten Gramm Natrium(4-phenylbutanoat) und entsprechend der mit der jeweiligen Mahlzeit anzuwendenden Menge).

6. Die Dosierspritze mit PHEBURANE vom Flaschenadapter lösen und die Menge der PHEBURANE Lösung zum Einnehmen anschließend aus der Dosierspritze in ein Glas mit mindestens 20 ml Wasser geben.
7. PHEBURANE Lösung zum Einnehmen schmeckt neutral. Zur Verbesserung des Geschmacks kann dem Glas Wasser ein Tropfen des bevorzugten Aroma-Toppings zugegeben werden. Vorsichtig schwenken und dann einnehmen (wenn ein Tropfen des Aroma-Toppings nicht für die gewünschte Geschmacksintensität sorgt, könnten 2 Tropfen verwendet werden).
8. Die Flasche mit PHEBURANE Lösung zum Einnehmen wieder verschließen, ohne den in den Flaschenhals eingesetzten Flaschenadapter zu entfernen.

Vorbereitung für die Gabe über eine transnasale Sonde oder Gastrostomiesonde

PHEBURANE Lösung zum Einnehmen kann über Schläuche mit einem Durchmesser von mindestens 2 mm (7–8 French) zugeführt werden.

Bei Patienten, die Natrium(4-phenylbutanoat) dauerhaft oder zu bestimmten Zeiten tagsüber (z. B. nachts) über eine transnasale Sonde oder eine Gastrostomiesonde/einen Button erhalten müssen, kann PHEBURANE Lösung zum Einnehmen nach den folgenden Anweisungen angewendet werden:

1. Es sind Schritt 1 bis 5 der vorstehend beschriebenen Vorgehensweise bei oraler Anwendung zu befolgen.
2. PHEBURANE Lösung zum Einnehmen ist gebrauchsfertig und muss nicht verdünnt werden.
3. Bei Zufuhr über eine transnasale Sonde/Gastrostomiesonde darf kein Aroma-Topping zugegeben werden.
4. Die Spitze der mit dem Arzneimittel gefüllten Spritze auf die Spitze der transnasalen Sonde/Gastrostomiesonde aufstecken.
5. Es sollte der Kolben der Dosierspritze für die Zufuhr der Dosis der PHEBURANE Lösung zum Einnehmen über die transnasale Sonde/Gastrostomiesonde verwendet werden.
6. Den Schlauch einmal mit einer ausreichenden Menge lauwarmem Wasser spülen und nach der Gabe auslaufen lassen. Bei Erwachsenen sollten 20 ml lauwarmes Wasser verwendet werden. Bei Kindern unter 20 kg und Neugeborenen 3 ml Wasser verwenden.

Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eurocept International BV
 Trapgans 5
 1244 RL Ankeveen
 Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/822/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. Juli 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. März 2018

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Niederlande

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
UMKARTON UND FLASCHENETIKETT**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PHEBURANE 483 mg/g Granulat
Natrium(4-phenylbutanoat)

2. WIRKSTOFF(E)

Jedes Gramm Granulat enthält 483 mg Natrium(4-phenylbutanoat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

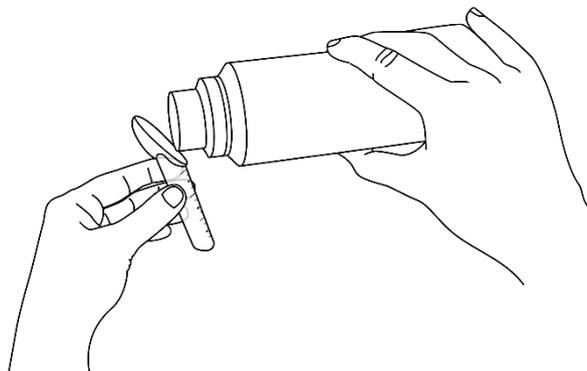
Enthält Natrium und Saccharose.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat.
Umkarton: eine Flasche mit 174 g Granulat.
Flasche: 174 g Granulat

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Nur den beigefügten kalibrierten Messlöffel verwenden.



6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
Nach Anbruch innerhalb von 45 Tagen zu verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/822/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

PHEBURANE 483 mg/g {nur für den Umkarton}

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON UND FLASCHE NETIKETT 100 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PHEBURANE 350 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Natrium(4-phenylbutanoat)

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Milliliter Lösung zum Einnehmen enthält 350 mg Natrium(4-phenylbutanoat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Aspartam und Natrium.

Umkarton: Das Topping mit Schwarze-Johannisbeer-Aroma enthält Propylenglycol
Für weitere Informationen siehe die Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung zum Einnehmen

Umkarton

Eine Flasche mit 100 ml Lösung zum Einnehmen
Eine Flasche mit 3 ml Topping mit Zitronen-Pfefferminz-Aroma
Eine Flasche mit 3 ml Topping mit Schwarze-Johannisbeer-Aroma
Eine Dosierspritze + Flaschenadapter

Flaschenetikett

100 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Nur die mitgelieferte Dosierspritze verwenden.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
4 Wochen nach Anbruch entsorgen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/822/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Umkarton:
PHEBURANE 350 mg/ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FLASCHENETIKETT FÜR TOPPING MIT SCHWARZE-JOHANNISBEER-AROMA

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Topping mit Schwarze-Johannisbeer-Aroma für PHEBURANE 350 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

3. VERFALLDATUM

verw. bis
4 Wochen nach Anbruch entsorgen.

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3 ml

6. WEITERE ANGABEN

Enthält (E 1520).

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FLASCHENETIKETT FÜR TOPPING MIT ZITRONEN-PFEFFERMINZ-AROMA

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Topping mit Zitronen-Pfefferminz-Aroma für PHEBURANE 350 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

3. VERFALLDATUM

verw. bis
4 Wochen nach Anbruch entsorgen.

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

PHEBURANE 483 mg/g Granulat

Natrium(4-phenylbutanoat)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist PHEBURANE und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von PHEBURANE beachten?
3. Wie ist PHEBURANE einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist PHEBURANE aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist PHEBURANE und wofür wird es angewendet?

PHEBURANE enthält den Wirkstoff Natrium(4-phenylbutanoat), der zur Behandlung von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen jeden Alters eingesetzt wird. Diese seltenen Erkrankungen werden durch den Mangel an bestimmten Leberenzymen verursacht, die erforderlich sind, um Stickstoffabfall in Form von Ammoniak auszuscheiden.

Stickstoff ist ein Baustein von Proteinen, die einen wichtigen Teil unserer Nahrung bilden. Da Proteine nach der Nahrungsaufnahme im Körper abgebaut werden, sammelt sich Stickstoffabfall in Form von Ammoniak an, weil der Körper ihn nicht eliminieren kann. Ammoniak wirkt vor allem hirntoxisch und führt in schweren Fällen zu Bewusstseinsstörungen oder Koma.

PHEBURANE unterstützt den Körper dabei, Stickstoffabfall auszuscheiden und reduziert so den Ammoniakgehalt im Körper. PHEBURANE muss jedoch mit einer proteinreduzierten Diät kombiniert werden, die von Ihrem Arzt und einem Ernährungsberater speziell für Sie ausgearbeitet wird. Sie müssen diese Diät sorgfältig einhalten.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von PHEBURANE beachten?

PHEBURANE darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Natrium(4-phenylbutanoat) oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile von PHEBURANE sind;
- wenn Sie schwanger sind;
- wenn Sie stillen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie PHEBURANE einnehmen,

- wenn Sie an kongestiver Herzinsuffizienz (ein Typ von Herzerkrankung, bei der das Herz nicht genug Blut durch den Körper pumpt) oder einer Nierenfunktionsstörung leiden.
- wenn Sie an Nieren- oder Leberinsuffizienz leiden, da PHEBURANE über die Nieren und die Leber ausgeschieden wird.

PHEBURANE verhindert nicht das Auftreten eines akuten Ammoniaküberschusses im Blut, hierbei handelt es sich im Allgemeinen um einen medizinischen Notfall. Wenn ein solcher eintritt, kommt es zu Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Verwirrung und Sie benötigen dringend medizinische Hilfe.

Wenn bei Ihnen Laboruntersuchungen vorgenommen werden, müssen Sie dem Arzt mitteilen, dass Sie PHEBURANE einnehmen, da Natrium(4-phenylbutanoat) die Ergebnisse bestimmter Laboruntersuchungen (wie z. B. die Bestimmung von Elektrolyten oder Protein im Blut oder Leberfunktionstests) beeinflussen kann.

Im Zweifelsfall wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Einnahme von PHEBURANE zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, vor kurzem eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Besonders wichtig ist es, Ihren Arzt über eine Einnahme von Arzneimitteln mit folgenden Wirkstoffen zu informieren:

- Valproat (Antiepileptikum)
- Haloperidol (Antipsychotikum)
- Kortikosteroide (Arzneimittel zur Linderung von Entzündungen)
- Probenecid (zur Behandlung von Hyperurikämie, hohen Konzentrationen von Harnsäure im Blut, in Verbindung mit Gicht).

Diese Arzneimittel können die Wirkung von PHEBURANE verändern, so dass Sie sich in kürzeren Abständen Blutuntersuchungen unterziehen müssen. Wenn Sie unsicher sein sollten, ob Ihre Arzneimittel diese Wirkstoffe enthalten, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie dürfen PHEBURANE nicht einnehmen wenn Sie schwanger sind, da dieses Arzneimittel Ihr ungeborenes Baby schädigen kann.

Wenn Sie eine Frau sind die schwanger werden könnte, **müssen Sie während der Behandlung mit PHEBURANE eine zuverlässige Form der Empfängnisverhütung anwenden.** Einzelheiten besprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.

Sie dürfen PHEBURANE nicht einnehmen, wenn Sie stillen, da dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergehen und IhrBaby schädigen kann.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass PHEBURANE einen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

PHEBURANE enthält Natrium und Saccharose

Dieses Arzneimittel enthält 124 mg Natrium (5,4 mmol) Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro 1 Gramm Granulat. Dies entspricht 6,2 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Die maximale Tagesdosis dieses Arzneimittels enthält 2,5 g Natrium in 20 g Granulat, entsprechend 125 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen

Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie über einen längeren Zeitraum 3 oder mehr Gramm benötigen, insbesondere dann, wenn Ihnen gesagt wurde, dass Sie eine kochsalzarme (natriumarme) Diät einhalten müssen.

Dieses Arzneimittel enthält 768 mg Saccharose in jedem Gramm Granulat. Wenn Sie an Diabetes mellitus leiden, sollten Sie dies berücksichtigen. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

3. Wie ist PHEBURANE einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Dosierung

Die tägliche Dosis PHEBURANE wird auf der Grundlage Ihres Körpergewichts bzw. Ihrer Körperoberfläche bestimmt und entsprechend Ihrer Proteintoleranz und Ernährung angepasst. Sie werden daher regelmäßig Blutuntersuchungen benötigen, um die passende tägliche Dosis zu bestimmen. Ihr Arzt informiert Sie darüber, wie viel Granulat Sie einnehmen sollten.

Art der Anwendung

Sie sollten PHEBURANE über den Mund einnehmen. Da PHEBURANE sich nur langsam auflöst, sollte es nicht über eine Gastrostomiesonde (Schlauch, der durch die Bauchwand direkt in den Magen verläuft) oder eine Nasensonde (Schlauch, der durch die Nase in den Magen geführt wird) gegeben werden.

PHEBURANE muss mit einer proteinreduzierten Diät kombiniert werden.

Sie sollten PHEBURANE zu jeder Mahlzeit oder bei jedem Füttern geben. Bei Kleinkindern kann dies 4 bis 6 Mal täglich sein.

Die von Ihrem Arzt verschriebenen PHEBURANE- Dosen werden in Gramm Natrium(4-phenylbutanoat) angegeben. Es ist diesem Arzneimittel ein kalibrierter Messlöffel beigegefügt, mit dem bis zu 3 g Natrium(4-phenylbutanoat) abgemessen werden können. Verwenden Sie zum Abmessen der Dosis PHEBURANE ausschließlich diesen Messlöffel. Der Messlöffel darf nicht für andere Arzneimittel verwendet werden.

Zur Abmessung der Dosis:

- Markierungen am Löffel geben die Menge PHEBURANE in Gramm Natrium(4-phenylbutanoat) an. Nehmen Sie genau die Menge ein, die Ihr Arzt Ihnen verschrieben hat.
- Schütten Sie das Granulat direkt auf den Löffel wie in der Abbildung gezeigt (auf dem Umkarton und in dieser Packungsbeilage)
- Klopfen Sie den Löffel einmal auf einen Tisch auf, um eine horizontale Oberfläche des Granulats zu erhalten, und füllen Sie, wenn nötig, weiteres Granulat in den Löffel.

Das Granulat kann mit einem Getränk (Wasser, Fruchtsaft, proteinfreie Säuglingsfertignahrung) direkt geschluckt werden oder auf einen Löffel mit fester Nahrung (Kartoffelpüree oder Apfelmus) gestreut werden. Wenn Sie es mit Speisen mischen, müssen Sie es unbedingt sofort einnehmen. Dann kann das Granulat keinen Eigengeschmack entwickeln.

Sie müssen dieses Arzneimittel Ihr Leben lang einnehmen und zusätzlich eine Diät einhalten.

Wenn Sie eine größere Menge von PHEBURANE eingenommen haben, als Sie sollten

Bei Patienten sind nach sehr hohen Dosen folgende Symptome aufgetreten:

- Schläfrigkeit, Müdigkeit, Benommenheit, in seltenen Fällen Verwirrtheit,

- Kopfschmerzen,
- Geschmacksveränderungen (Geschmacksstörungen),
- Nachlassen des Gehörs,
- Desorientiertheit,
- Gedächtnisstörungen,
- Verschlechterung bestehender neurologischer Zustände

Wenn Sie eines dieser Symptome bei sich feststellen, setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt oder mit der Notaufnahme Ihres Krankenhauses zwecks Einleitung einer entsprechenden Behandlung in Verbindung.

Wenn Sie die Einnahme von PHEBURANE vergessen haben

Nehmen Sie die entsprechende Dosis sobald wie möglich mit der nächsten Mahlzeit ein. Zwischen zwei Einnahmen müssen mindestens 3 Stunden liegen. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn unstillbares Erbrechen auftritt, setzen Sie sich bitte umgehend mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

Zyklusunregelmäßigkeiten oder Ausbleiben der Periode bei Frauen im gebärfähigen Alter. Wenn Sie sexuell aktiv sind und Ihre Periode ausbleibt, dürfen Sie nicht einfach voraussetzen, dass dies durch PHEBURANE bedingt ist. Es könnte auch eine Schwangerschaft vorliegen (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ weiter oben) oder Ihre Menopause eingetreten sein. Sprechen Sie in diesem Fall mit Ihrem Arzt.

Häufige Nebenwirkungen (können bei mehr als 1 von 100 Behandelten auftreten): Veränderungen des Blutbildes (rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen, Thrombozyten), , veränderter Bicarbonatspiegel im Blut, verminderter Appetit, Depression, Reizbarkeit, Kopfschmerzen, Ohnmacht, Flüssigkeitsretention (Schwellungen), Geschmacksveränderungen (Geschmacksstörungen), Magenschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, unangenehmer Hautgeruch, Hautausschlag, Nierenfunktionsstörungen, Gewichtszunahme, anomale Laborwerte.

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bei mehr als 1 von 1 000 Behandelten auftreten): Abnahme der roten Blutkörperchen infolge Knochenmarkversagens, Blutergüsse, Herzrhythmusstörungen, Rektalblutungen, Magenentzündung, Magengeschwür, Bauchspeicheldrüsenentzündung.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden können.

5. Wie ist PHEBURANE aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen PHEBURANE nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nach Anbruch kann PHEBURANE 45 Tage lang verwendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was PHEBURANE enthält

Der Wirkstoff ist Natrium(4-phenylbutanoat).

Jedes Gramm Granulat enthält 483 mg Natrium(4-phenylbutanoat).

Die sonstigen Bestandteile sind: Zucker-Stärke-Pellets (Saccharose und Maisstärke, siehe Abschnitt 2 „PHEBURANE enthält Saccharose“), Hypromellose, Ethylcellulose N7, Macrogol 1500, Povidon K25.

Wie PHEBURANE aussieht und Inhalt der Packung

PHEBURANE Granulat ist weiß bis weißlich.

Das Granulat ist in Kunststoffflaschen mit kindergesichertem Verschluss und einem Trockenmittel verpackt.

Jede Flasche enthält 174 g Granulat.

Jeder Umkarton enthält eine Flasche.

Ein kalibrierter Messlöffel ist beigegefügt.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

Danmark
FrostPharma AB
Tlf: +45 808 20 101
info@frostpharma.com

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

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

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

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

Κύπρος

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

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

Nederland
Eurocept International BV
Tel: +31 35 528 39 57
info@euroceptpharma.com

Norge
FrostPharma AB
Tlf: +47 815 03 175
info@frostpharma.com

Österreich
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

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

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

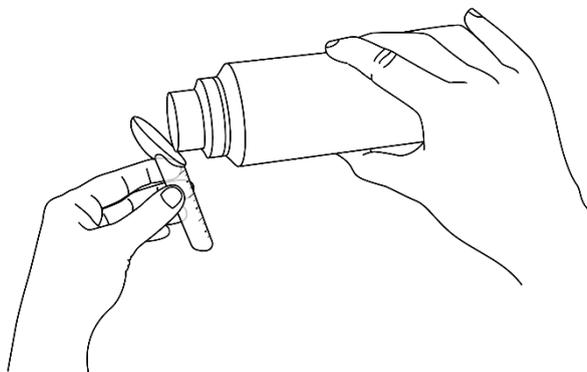
Latvija
FrostPharma AB
Tel: +46 775 86 80 02
info@frostpharma.com

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im:

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

Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.



Gebrauchsinformation: Information für Patienten

PHEBURANE 350 mg/ml Lösung zum Einnehmen Natrium(4-phenylbutanoat)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist PHEBURANE Lösung zum Einnehmen und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von PHEBURANE beachten?
3. Wie ist PHEBURANE einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist PHEBURANE aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist PHEBURANE Lösung zum Einnehmen und wofür wird es angewendet?

PHEBURANE enthält den Wirkstoff Natrium(4-phenylbutanoat), der zur Behandlung von Patienten mit Störung des Harnstoffzyklus angewendet wird. Diese seltenen Erkrankungen werden durch einen Mangel an bestimmten Leberenzymen verursacht, die für die Ausscheidung von überschüssigem Stickstoff in Form von Ammoniak notwendig sind.

Stickstoff ist ein Baustein von Proteinen, die einen wichtigen Teil unserer Nahrung bilden. Da Proteine nach der Nahrungsaufnahme im Körper abgebaut werden, sammelt sich Stickstoffabfall in Form von Ammoniak an, weil der Körper ihn nicht ausscheiden kann. Ammoniak ist vor allem schädlich für das Gehirn und führt in schweren Fällen zu Bewusstseinsstörungen oder Koma.

PHEBURANE hilft dem Körper, überschüssigen Stickstoff auszuschcheiden und reduziert so die Menge an Ammoniak in Ihrem Körper. PHEBURANE muss jedoch mit einer proteinreduzierten Diät kombiniert werden, die von Ihrem Arzt und einem Ernährungsberater speziell für Sie ausgearbeitet wird. Sie müssen diese Diät sorgfältig einhalten.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von PHEBURANE beachten?

PHEBURANE darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Natrium(4-phenylbutanoat) oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schwanger sind.
- wenn Sie stillen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie PHEBURANE einnehmen,

- wenn Sie an einer Stauungsinsuffizienz (einer Herzerkrankung, bei der das Herz nicht genug Blut durch den Körper pumpt) oder einer Nierenfunktionsstörung leiden.

- wenn Ihre Nieren- oder Leberfunktion vermindert ist, da PHEBURANE über die Nieren und die Leber ausgeschieden wird.

PHEBURANE verhindert nicht das Auftreten eines akuten Ammoniaküberschusses im Blut, hierbei handelt es sich im Allgemeinen um einen medizinischen Notfall. Wenn ein solcher eintritt, kommt es zu Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Verwirrung, und Sie benötigen dringend medizinische Hilfe.

Wenn bei Ihnen Laboruntersuchungen vorgenommen werden, müssen Sie dem Arzt mitteilen, dass Sie PHEBURANE einnehmen, da Natrium(4-phenylbutanoat) die Ergebnisse bestimmter Laboruntersuchungen (wie z. B. die Bestimmung von Elektrolyten oder Protein im Blut oder Leberfunktionstests) beeinflussen kann.

Im Zweifelsfall wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Anwendung von PHEBURANE zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Besonders wichtig ist es, Ihren Arzt über eine Einnahme von Arzneimitteln mit folgenden Wirkstoffen zu informieren:

- Valproat (Epileptikum)
- Haloperidol (wird bei bestimmten Psychosen angewendet).
- Kortikosteroide (Arzneimittel zur Linderung von Entzündungen)
- Probenecid (zur Behandlung von Hyperurikämie, hohen Konzentrationen von Harnsäure im Blut, in Verbindung mit Gicht).

Diese Arzneimittel können die Wirkung von PHEBURANE verändern, so dass bei Ihnen häufiger Blutuntersuchungen erforderlich sind. Wenn Sie unsicher sein sollten, ob Ihre Arzneimittel diese Wirkstoffe enthalten, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie dürfen PHEBURANE nicht einnehmen wenn Sie schwanger sind, da dieses Arzneimittel Ihr ungeborenes Baby schädigen kann.

Wenn Sie eine Frau sind die schwanger werden könnte, **müssen Sie während der Behandlung mit PHEBURANE eine zuverlässige Form der Empfängnisverhütung anwenden.** Einzelheiten besprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.

Sie dürfen PHEBURANE nicht einnehmen wenn Sie stillen, da dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergehen und Ihr Baby schädigen kann.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass PHEBURANE einen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

PHEBURANE Lösung zum Einnehmen enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 124 mg (5,4 mmol) Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro 1 Gramm Natrium(4-phenylbutanoat). Dies entspricht 6,2 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Die maximale Tagesdosis dieses Arzneimittels enthält 2,5 g Natrium, entsprechend 125 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie über einen längeren Zeitraum 3 oder mehr Gramm täglich benötigen, insbesondere dann, wenn Ihnen gesagt wurde, dass Sie eine kochsalzarme (natriumarme) Diät einhalten müssen.

PHEBURANE Lösung zum Einnehmen enthält Aspartam

Dieses Arzneimittel enthält 5,7 mg Aspartam pro Grammdosis Natrium(4-phenylbutanoat). Aspartam ist eine Phenylalaninquelle. Es kann schädlich sein, wenn Sie an Phenylketonurie (PKU) leiden, einer seltenen angeborenen Erkrankung, bei der sich Phenylalanin anreichert, weil der Körper es nicht ausreichend abbauen kann.

Topping mit Schwarze-Johannisbeer-Aroma enthält Propylenglycol

Dieses Arzneimittel enthält 26,55 mg Propylenglycol je Tropfen.

Wenn das Baby weniger als 4 Wochen alt ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie ihm dieses Arzneimittel verabreichen, insbesondere wenn das Baby andere Arzneimittel erhält, die Propylenglycol oder Alkohol enthalten.

3. Wie ist PHEBURANE Lösung zum Einnehmen einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosis

Die tägliche Dosis PHEBURANE wird auf der Grundlage Ihres Körpergewichts bzw. Ihrer Körperoberfläche bestimmt und entsprechend Ihrer Proteintoleranz und Ernährung angepasst. Sie werden daher regelmäßig Blutuntersuchungen benötigen, um die richtige tägliche Dosis zu bestimmen. Ihr Arzt wird Sie darüber informieren, wie viel Flüssigkeit Sie einnehmen sollten.

Art der Anwendung

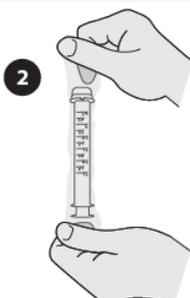
PHEBURANE Lösung zum Einnehmen sollte zu einer Mahlzeit eingenommen werden. Verwenden Sie zum Abmessen einer Dosis von PHEBURANE Lösung zum Einnehmen nur die mit PHEBURANE Lösung zum Einnehmen gelieferte Dosierspritze. Verwenden Sie keine anderen Vorrichtungen/Löffel/Spritzen zum Einnehmen einer Dosis. Die Spritze ist für 0,5 g bis 3 g in Schritten von 0,25 g ausgelegt. Die Graduierung der Dosierspritze bezieht sich auf die Anzahl an Gramm Natrium(4-phenylbutanoat). Befolgen Sie zum Einnehmen von PHEBURANE Lösung zum Einnehmen die nachstehenden Hinweise:

Orale Anwendung

1. Öffnen Sie die Flasche mit PHEBURANE Lösung zum Einnehmen, indem Sie die Schutzkappe nach unten drücken und nach links drehen.



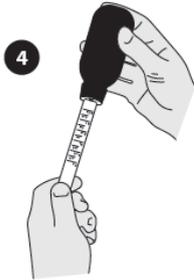
2. Nehmen Sie die Dosierspritze mit CE-Zeichen mit angebrachtem Flaschenadapter aus dem Beutel.



3. Stecken (schieben) Sie den Flaschenadapter samt daran befestigter Spritze in den Hals der geöffneten Flasche.



4. Drehen Sie die Flasche um.



5. Ziehen Sie die erforderliche Dosis PHEBURANE Lösung zum Einnehmen mithilfe der Dosierspritze aus der Flasche auf (entsprechend der von Ihrem Arzt verordneten Gramm Natrium(4-phenylbutanoat)).



6. Lösen Sie die Dosierspritze mit PHEBURANE Lösung zum Einnehmen vom Flaschenadapter und geben Sie die Menge der PHEBURANE Lösung zum Einnehmen aus der Dosierspritze in ein Glas mit mindestens 20 ml Wasser.



7. Verschließen Sie die Flasche mit PHEBURANE Lösung zum Einnehmen wieder, ohne den in den Flaschenhals eingesetzten Flaschenadapter zu entfernen.



8. Geben Sie **einen Tropfen** Ihres bevorzugten Aroma-Toppings (Schwarze Johannisbeere oder Zitronen-Pfefferminz) in den Inhalt des Glases mit Wasser. Vorsichtig schwenken und dann trinken (wenn ein Tropfen des Aroma-Toppings nicht für die gewünschte Geschmacksintensität sorgt, können Sie 2 Tropfen verwenden).



9. Waschen Sie die Spritze nach jeder Anwendung nur mit kaltem bis lauwarmem Wasser.



PHEBURANE Lösung zum Einnehmen muss mit einer speziellen proteinreduzierten Diät kombiniert werden.

Sie sollten PHEBURANE Lösung zum Einnehmen zu jeder Mahlzeit einnehmen bzw. zu jeder Fütterung geben. Bei Kleinkindern kann dies 4- bis 6-mal pro Tag der Fall sein.

PHEBURANE Lösung zum Einnehmen kann auch über eine transnasale Sonde oder Gastrostomiesonde zugeführt werden. PHEBURANE Lösung zum Einnehmen kann über Schläuche mit einem Durchmesser von mindestens 2 mm (7–8 French) zugeführt werden. Verwenden Sie die beiliegende orale Spritze zum Abmessen der Dosis und befolgen Sie die nachstehenden Hinweise:

Vorbereitung für die Gabe über eine transnasale Sonde oder Gastrostomiesonde

1. Befolgen Sie Schritt 1 bis Schritt 5 der *Art der Anwendung zum Einnehmen*.
2. PHEBURANE Lösung zum Einnehmen ist gebrauchsfertig und muss nicht verdünnt werden.
3. Bei Zufuhr über eine transnasale Sonde/Gastrostomiesonde **sollte kein Aroma-Topping zugegeben werden**.
4. Stecken Sie die Spitze der mit dem Arzneimittel gefüllten Spritze auf die Spitze der transnasalen Sonde/Gastrostomiesonde.
5. Verwenden Sie den Kolben der Dosierspritze für die Zufuhr der verordneten Dosis der PHEBURANE Lösung zum Einnehmen über die transnasale Sonde/Gastrostomiesonde.
6. Spülen Sie den Schlauch nach jeder Gabe einmal mit einer ausreichenden Menge lauwarmem Wasser und lassen Sie den Schlauch danach auslaufen. Bei Erwachsenen sollten 20 ml lauwarmes Wasser verwendet werden. Bei Kindern unter 20 kg und Neugeborenen 3 ml Wasser verwenden.

Sie müssen dieses Arzneimittel Ihr Leben lang einnehmen und zusätzlich eine Diät einhalten.

Wenn Sie eine größere Menge von PHEBURANE eingenommen haben, als Sie sollten
Bei Patienten sind nach sehr hohen Dosen Natrium(4-phenylbutanoat) folgende Symptome aufgetreten:

- Schläfrigkeit, Müdigkeit, Benommenheit, seltener Verwirrtheit
- Kopfschmerzen
- Geschmacksveränderungen (Störungen des Geschmackssinns)
- Nachlassen des Gehörs
- Orientierungslosigkeit
- Gedächtnisstörungen
- Verschlechterung bestehender neurologischer Zustände

Wenn Sie eines dieser Symptome bei sich feststellen, setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt oder mit der Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses in Verbindung, damit eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden kann.

Wenn Sie die Einnahme von PHEBURANE vergessen haben

Nehmen Sie die entsprechende Dosis so bald wie möglich mit der nächsten Mahlzeit ein. Zwischen zwei Einnahmen müssen mindestens 3 Stunden liegen. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn anhaltendes Erbrechen auftritt, setzen Sie sich umgehend mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

Zyklusunregelmäßigkeiten oder Ausbleiben der Periode bei Frauen im gebärfähigen Alter. Wenn Sie sexuell aktiv sind und Ihre Periode ausbleibt, dürfen Sie nicht einfach voraussetzen, dass dies durch PHEBURANE Lösung zum Einnehmen bedingt ist. Es könnte auch eine Schwangerschaft vorliegen (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ weiter oben) oder Ihre Menopause eingetreten sein. Sprechen Sie in diesem Fall mit Ihrem Arzt.

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

Veränderungen der Anzahl der Blutzellen (rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen, Blutplättchen), veränderter Bicarbonatspiegel im Blut, verminderter Appetit, Depression, Reizbarkeit, Kopfschmerzen, Ohnmacht, Flüssigkeitseinlagerung (Schwellungen), Geschmacksveränderungen (Störungen des Geschmackssinns), Magenschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, abnormaler Hautgeruch, Hautausschlag, Nierenfunktionsstörungen, Gewichtszunahme, anomale Laborwerte.

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):

Abnahme der roten Blutkörperchen infolge Knochenmarkversagens, Blutergüsse, Herzrhythmusstörungen, Rektalblutungen, Magenentzündung, Magengeschwür, Bauchspeicheldrüsenentzündung.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist PHEBURANE Lösung zum Einnehmen aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen PHEBURANE Lösung zum Einnehmen nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nach Anbruch der Flasche mit PHEBURANE Lösung zum Einnehmen müssen Sie Ihr Arzneimittel innerhalb von 4 Wochen verwenden. Die Flasche sollte danach entsorgt werden, auch wenn sie noch nicht ganz leer ist.

Nach Anbruch der Flasche mit Aroma-Topping müssen Sie es innerhalb von 4 Wochen verwenden. Die Flasche sollte danach entsorgt werden, auch wenn sie noch nicht ganz leer ist.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel niemals über das Abwasser (z. B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken). Fragen Sie in Ihrer Apotheke, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was PHEBURANE Lösung zum Einnehmen enthält

- Der Wirkstoff ist Natrium(4-phenylbutanoat). Jeder Milliliter Flüssigkeit enthält 350 mg Natrium(4-phenylbutanoat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Gereinigtes Wasser, Aspartam (E 951), Sucralose (E 955), Glycerol (E 422), Hydroxyethylcellulose (E 1525) (siehe Abschnitt 2 „PHEBURANE Lösung zum Einnehmen enthält Aspartam“).

Aroma-Toppings:

- Topping mit Schwarze-Johannisbeer-Aroma bestehend aus Schwarze-Johannisbeer-Aroma und Pfefferminz-Aroma, enthält Propylenglycol (E 1520).
- Topping mit Zitronen-Pfefferminz-Aroma bestehend aus Zitronen-Aroma und Pfefferminz-Aroma.

Wie PHEBURANE Lösung zum Einnehmen aussieht und Inhalt der Packung

PHEBURANE Lösung zum Einnehmen ist eine klare, farblose bis hellgelbe Flüssigkeit.

Jede Packung enthält:

- Eine Braunglasflasche mit 100 ml Lösung zum Einnehmen, verschlossen mit einer kindergesicherten Kunststoffschutzkappe.
- Eine Dosierspritze für 0,5 g bis 3 g in Schritten von 0,25 g zum Abmessen der Dosis von Natrium(4-phenylbutanoat) in Gramm.
- Flaschenadapter.
- Eine Braunglasflasche mit 3 ml Topping mit Zitronen-Pfefferminz-Aroma.
- Eine Braunglasflasche mit 3 ml Topping mit Schwarze-Johannisbeer-Aroma.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Тел.: +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

Danmark

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tlf: +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

Lietuva

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel.: +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

Magyarország

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

Malta

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel.: +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

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.