

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PHEBURANE 483 mg/g rakeet

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma rakeita sisältää 483 mg natriumfenyylibutyraattia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi gramma natriumfenyylibutyraattia sisältää 124 mg (5,4 mmol) natriumia ja 768 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet.

Rakeet ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

PHEBURANEa käytetään virtsa-ainekierron häiriöiden pitkäaikaisen hoidon lisänä käsittäen mm. seuraavien entsyymien puutostilat: karbamyylifosfaattisyntetaasi, ornitiinitranskarbamyylaasi tai arginiinimeripihkahapposyntetaasi.

Lääke on indikoitu kaikille potilaille, joilla sairaus ilmenee jo *vastasyntyneenä* (täydellinen entsyymipuutos, joka ilmenee 28 ensimmäisen elinpäivän aikana). Lääke on myös indikoitu potilaille, joilla entsyymipuutos ilmenee *myöhemmin* (osittainen entsyymipuutos, joka ilmenee ensimmäisen elinkuukauden jälkeen) ja joilla on esiintynyt hyperammoneeminen enkefalopatia.

4.2 Annostus ja antotapa

PHEBURANE-hoito tulisi tapahtua sellaisen erikoislääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta virtsa-ainekierron häiriöistä.

Annostus

Päivittäinen annos tulee sovittaa potilaan elimistön kykyyn käsitellä proteiineja sekä kasvun ja kehityksen vaatimaan päivittäiseen proteiinitarpeeseen.

Kliinisen kokemuksen mukaan natriumfenyylibutyraatin päiväannos on:

- 450–600 mg/kg/vrk vastasyntyneille, imeväisille ja lapsille, jotka painavat alle 20 kg
- 9,9–13,0 g/m²/vrk yli 20 kg painaville lapsille sekä nuorille ja aikuisille.

Yli 20 g:n vuorokausiannoksen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu.

Hoidon seuranta:

Plasman ammoniakkin, arginiinin, välttämättömien aminohappojen (erityisesti haaraketjuisten aminohappojen), karnitiinin ja seerumin proteiinien pitoisuuksien tulisi pysyä normaalitasolla. Plasman glutamiinipitoisuuksien tulee alittaa 1000 µmol/l.

Ravitsemuksellinen tukihoido:

PHEBURANE-hoito on yhdistettävä proteiinirajoitukseen ja eräissä tapauksissa välttämättömien aminohappojen ja karnitiinin lisäannoksiin.

Sitrulliinin ja arginiinin supplementaatiota annoksella 0,17 g/kg/vrk tai 3,8 g/m²/vrk tarvitaan karbamyylifosfaattisyntetaasin tai ornitiinitranskarbamyylaasin puutoksessa *vastasyntyneillä*.

Arginiinin supplementaatiota annoksella 0,4–0,7 g/kg/vrk tai 8,8–15,4 g/m²/vrk tarvitaan potilailla, joilla on diagnosoitu arginiinimeripihkahapposukkinaattisyntetaasin puutos.

Jos lisäravinteiden anto on aiheellista, suositellaan proteiinivapaita tuotteita.

Erityisryhmät

Munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilaat

Koska maksa ja munuaiset osallistuvat natriumfenyylibutyraatin metaboliaan ja erityyseen, PHEBURANE:n käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Antotapa

PHEBURANE annetaan suun kautta. Hitaan liukenemisen vuoksi PHEBURANEa ei saa antaa gastrostomia- tai nenä-mahaletkun kautta.

Vuorokausiannos tulee jakaa yhtä suuriin annoksiin ja antaa ruokailun yhteydessä, pienille lapsille esim. 4–6 kertaa vuorokaudessa. Rakeet voidaan nielaista nesteen kanssa (veden, hedelmämehun, proteiinittomien vauvanmaidoseosten) tai sirotella lusikalliseen kiinteää ruokaa (peruna- tai omenasoseeseen). Jälkimmäisessä tapauksessa on tärkeää, että annos nautitaan heti, jotta maun peittämisominaisuudet säilyvät.

Pakkauksessa on mittaviivallinen mittalusikka, jolla voidaan annostella enintään 3 g natriumfenyylibutyraattia 250 mg:n tarkkuudella.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaus.
- Imetys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kliinisesti merkittävien elektrolyyttien sisältö

- PHEBURANE sisältää 124 mg/5,4 mmol natriumia yhtä natriumfenyylibutyraatti-grammaa kohden vastaten 2,5 g/108 mmol natriumia 20 grammassa natriumfenyylibutyraattia, joka on korkein sallittu päiväannos. Näin ollen PHEBURANEa tulisi käyttää varoen potilailla, joilla on sydämen kongestiivinen vajaatoiminta tai vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta samoin kuin muissa kliinisissä tiloissa, joihin liittyy natriumin retentio ja turvotus.
- Seerumin kaliumarvoja tulee tarkkailla hoidon aikana, koska fenyyliasetyyliyglutamiinin erittyminen munuaisten kautta saattaa lisätä kaliumin menetystä virtsaan.

Yleistä huomioitavaa

- Akuuttia hyperammonemista enkefalopatiaa voi ilmetä osalla potilaista hoidosta huolimatta.
- PHEBURANEa ei suositella hoidoksi akuuttiin hyperammonemiaan, joka on lääketieteellinen hätätapaus.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

- Tämä lääkevalmiste sisältää 124 mg natriumia per gramma, joka vastaa 6,2 % WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista. Tämän lääkevalmisteen päivittäinen enimmäisannos vastaa 125 % WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista.

- PHEBURANE-valmistetta pidetään runsasnatreemisena. Tämä on huomioitava erityisesti hoidettaessa potilaita, joilla on vähäsuolainen ruokavalio.
- Tämä lääkevalmiste sisältää 768 mg sakkaroosia per gramma. Tämä on huomioitava hoidettaessa potilaita, joilla on diabetes mellitus. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosin tai galaktoosin imeytymishäiriö tai sukraasi-isomaltasi-insuffiensi, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen probenesidin käyttö voi vaikuttaa natriumfenyylibutyraatin konjugaatiotuotteiden erittymiseen munuaisista. Haloperidolin ja valproaatin aiheuttamasta hyperammonemiasta on julkaisuja. Kortikosteroidit voivat aiheuttaa proteiinien pilkkoutumista ja näin lisätä plasman ammoniakkin pitoisuutta. Näitä lääkevalmisteita käytettäessä suositellaan plasman ammoniakkipitoisuuksien seuranta tavallista useammin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehille ja naisille

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja natriumfenyylibutyraatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

PHEBURANEn käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana..

Imetys

Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet natriumfenyylibutyraatin/metaboliittien erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Ei tiedetä, erittyvätkö natriumfenyylibutyraatti/metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. PHEBURANEn käyttö on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Natriumfenyylibutyraatin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole näyttöä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

PHEBURANElla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä lääketutkimuksissa, joissa tutkittiin natriumfenyylibutyraattia, 56 %:lla potilaista esiintyi vähintään yksi haittatapahtuma. 78 %:n näistä ei katsottu liittyvän natriumfenyylibutyraattiin.

Haittavaikutukset kohdistuivat pääosin lisääntymis- ja ruansulatuselimistöön.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa elinluokan ja yleisyyden perusteella. Yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), ei tiedossa (ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos</i>	Yleinen	anemia, trombosytopenia, leukopenia, leukosytoosi, trombosytoosi
	Melko harvinainen	aplastinen anemia, mustelmat
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>	Yleinen	metabolinen asidoosi, alkaloosi, heikentynyt ruokahalu
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Yleinen	masennus, ärtyneisyys
<i>Hermosto</i>	Yleinen	pyörtyminen, päänsärky
<i>Sydän</i>	Yleinen	edeema
	Melko harvinainen	rytmihäiriö
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Yleinen	vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, makuhäiriöt
	Melko harvinainen	pankreatiitti, peptinen haava, peräsuoliverenvuoto, mahatulehdus
<i>Iho ja ihonalainen kudus</i>	Yleinen	ihottuma, ihon epänormaali haju
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Yleinen	munuaisperäinen asidoosi
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Hyvin yleinen	amenorrea, epäsäännöllinen kuukautiskierto
<i>Tutkimukset</i>	Yleinen	veren alentuneet kalium-, albumiini-, kokonaisproteiini- ja fosfaattitasot. Kohonnut veren alkalinen fosfataasi, transaminaasit, bilirubiini, virtsahappo, kloridi, fosfaatti ja natrium. Painonnousu.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Mahdollinen natriumfenylibutyraatin (450 mg/kg/vrk) aiheuttama toksinen reaktio raportoitiin 18-vuotiaalla anorektisella naispotilaalla, jolle kehittyi metabolinen enkefalopatia, johon liittyivät maitohappoasidoosi, vakava hypokalemia, pansytopenia, perifeerinen neuropatia ja haimatulehdus. Potilas parani annoksen pienentämisen jälkeen, lukuun ottamatta toistuvia haimatulehdustapauksia, jotka lopulta johtivat hoidon lopettamiseen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yksi yliannostustapaus sattui 5-kuukautisella vauvalla, joka sai vahingossa kerta-annoksen 10 g (1370 mg/kg). Potilaalle kehittyi ripulia, ärtyneisyyttä ja metabolista asidoosia, johon liittyi hypokalemiata. Potilas toipui 48 tunnissa oireidenmukaisen hoidon jälkeen.

Nämä oireet liittyivät fenyliasetaatien akkumulaatioon. Fenyliasetaatilla on osoitettu olevan annostusta rajoittavaa neurotoksisuutta suonensisäisesti annettuna 400 mg/kg/päivä annostukseen asti. Ilmenemismuotoja olivat pääasiallisesti uneliaisuus, väsymys ja huimaus; vähemmän yleisiä olivat: sekavuus, päänsärky, makuhäiriöt, huonokuuloisuus, ajan ja paikan tajun menetys, heikentynyt muisti ja ennestään esiintyneen neuropatian pahentuminen.

Jos potilas saa yliannostuksen, hoito on syytä lopettaa ja aloittaa tukihoido. Hemodialyysistä ja peritoneaalidialyysistä saattaa olla apua.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut ruoansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, muut ruoansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, ATC-koodi: A16AX03.

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Natriumfenylibutyraatti on pro-drug, joka metaboloituu fenyyliasetaatiksi nopeasti. Fenyyliasetaatti on metabolisesti aktiivinen aine. Se konjugoituu glutamiinin kanssa muodostaen fenyyliasetyyliglutamiinin, joka erittyy munuaisten kautta. Natriumfenyylasetaatti vastaa ureaa (mol/mol) kummankin sisältäessä 2 moolia tyypä. Tämän vuoksi fenyylasetyyliglutamiini muodostaa vaihtoehdoisen tien tyypen eritykselle.

Kliininen teho ja turvallisuus

Perustuen eritystutkimuksiin potilailla, joilla on ureakierron häiriö, voidaan laskea, että jokaista annettua grammaa natriumfenylibutyraattia kohden muodostuu 0,12 – 0,15 g fenyylasetyyliglutamiinityypä. Tämän seurauksena plasman kohonneet ammoniakki- ja glutamiinipitoisuudet vähenevät potilailla, joilla on ureakierron häiriö. On tärkeää, että päästään varhaiseen diagnoosiin ja että hoito aloitetaan välittömästi eloonjäämisen ja hoitotuloksen parantamiseksi.

Eloojäämisprosentti oli 98 % potilailla, joilla puutos ilmeni myöhemmin, mukaan lukien naiset, jotka olivat heterotsygoottisia ornitiinitranskarnbamyalaasin puutoksen suhteen, jotka saivat hyperammonemisen enkefalopatian paranemisen jälkeen pitkäaikaista natriumfenylibutyraattihoitoa ja joilla proteiinin käyttöä rajoitettiin ruokavaliassa. Enemmistöllä testatuista potilaista älykkyydosamäärä oli keskitasoa tai alhainen / äyllisen jälkeojääneisyyden rajalla. Kognitiiviset toiminnot pysyivät suhteellisen vakaina fenylibutyraattihoidon aikana. Hoito ei todennäköisesti korjaa aiemmin todettua neurologista heikentymistä, ja neurologinen heikentyminen saattaa jatkua osalla potilaista.

PHEBURANEn tarve voi olla elinikäinen, ellei ortotrooppiseen maksansiirtoon päädytä.

Pediatriiset potilaat

Aikaisemmin *vastasyntyneillä* ilmenevä taudin muoto johti lähes aina kuolemaan ensimmäisen elinvuoden aikana vaikka potilasta hoidettiin peritoneaalidialyysillä ja välttämättömillä aminohapoilla tai niiden typpivapailla analogeilla. Käyttämällä hemodialyysia, vaihtoehtoisia metaboliäteitä (natriumfenylibutyraatti, natriumbentsoaatti, natriumfenyylasetaatti), proteiinirajoitteista dieettiä ja joissain tapauksissa aminohapposupplementaatiota on vastasyntyneiden eloonjääminen lisääntynyt lähes 80 % taudin jo vastasyntyneillä diagnosoitavassa muodossa. Henkinen jälkeojääneisyys oli kuitenkin tavallista näillä potilailla.

Potilailla, joilla tauti diagnosoitiin raskauden aikana ja joita hoidettiin ennen kuin he saivat hyperammonemisen enkefalopatiakohtauksen, eloonjääminen oli 100 %. Näillekin potilaille kehittyi kognitiivisten toimintojen heikentymistä tai muita neurologisia oireita.

5.2 Farmakokinetiikka

Fenylibutyraatin tiedetään hapettuvan fenyylasetaatiksi, joka entsyymaattisesti konjugoituu glutamiiniin muodostaen fenyylasetyyliglutamiinin maksassa ja munuaisissa. Myös maksan ja veren esteraasit hydrolysoivat fenyylasetaatin.

Fenylibutyraatin plasma- ja virtsapitoisuuksia on mitattu terveiltä aikuisilta paastonäytteinä heidän saatuaan 5 g fenylibutyraattia kerta-annoksena sekä potilailta, joilla on ureakiertoon vaikuttava sairaus, hemoglobiнопatia ja kirroosi. Nämä potilaat saivat kerta-annoksen ja toistuvan annoksen, enimmillään 20 g vuorokaudessa (kontrolloimattomia kokeita). Fenylibutyraatin ja sen metaboliittien

erittymistä on tutkittu syöpäpotilailla suonensisäisen natriumfenyylibutyraatti- (ad 2 g/m²) tai fenyyliasetaatti-infusion jälkeen.

Imeytyminen

Fenyylibutyraatti imeytyy nopeasti paasto-olosuhteissa: 5 g:n oraalisen rakeina otetun kerta-annoksen jälkeen mitattavia plasmapitoisuuksia ilmeni 15 minuuttia lääkkeen antamisesta. Keskimääräinen aika huippupitoisuuden saavuttamiseksi oli 1 tunti annostelusta ja keskimääräinen huippupitoisuus on 195 µg/ml. Eliminaation puoliintumisajaksi arvioitiin 0,8 tuntia.

Ruoan vaikutusta imeytymiseen ei tunneta.

Jakautuminen

Fenyylibutyraatin jakautumistilavuus on 0,2 l/kg.

Biotransformaatio

Natriumfenyylibutyraattirakeiden 5 g:n kerta-annostuksen jälkeen fenyyliasetaatin mitattavia plasmapitoisuuksia havaittiin 30 ja fenyyliasetyylyglutamiinin 60 minuutin kuluttua antamisesta. Vastaavat keskimääräiset ajat huippupitoisuuteen olivat 3,55 ja 3,23 tuntia, ja keskimääräiset huippupitoisuudet olivat 45,3 ja 62,8 µg/ml. Eliminaation puoliintumisajat olivat vastaavasti 1,3 ja 2,4 tuntia.

Tutkimukset, joissa käytettiin korkeita suonensisäisiä fenyyliasetaattipitoisuuksia, osoittivat farmakokinetiikan epälineaarisuuden. Toistuvalla fenyyliasetaattiannostukselle oli ominaista indusoitua puhdistuma.

Useimmilla potilailla, joilla oli ureakierron häiriöitä tai hemoglobiнопatia ja joita hoidettiin erilaisilla fenyylibutyraattiannoksilla (300–650 mg/kg/päivä eli jopa 20 g/päivä), fenyyliasetaattia ei havaittu plasmassa seuraavana päivänä. Fenyyliasetaatin muuntuminen fenyyliasetyylyglutamiiniksi voi olla hitaampaa potilailla, joilla on maksan toiminnan vaje. Kuudesta maksakirroosipotilaasta, jotka saivat toistuvan natriumfenyylibutyraattiannoksen suun kautta (20 g/päivä jaettuna kolmeen annokseen), kolmella havaittiin viisinkertaisia fenyyliasetaattipitoisuuksia kolmantena hoitopäivänä verrattuna ensimmäisiin annoksiin.

Terveillä koehenkilöillä havaittiin ero sukupuolten välillä fenyylibutyraatin ja fenyyliasetaatin mutta ei fenyyliasetyylyglutamiinin farmakokineettisissä muuttujissa (AUC ja C_{max} noin 30–50 % suurempia naisilla). Tämä voi johtua natriumfenyylibutyraatin lipofiilisyydestä ja tämän seurauksena eroista jakautumistilavuudessa.

Erittyminen

Noin 80–100 % lääkkeestä erittyy munuaisten kautta 24 tunnin sisällä fenyyliasetyylyglutamiinin konjugaattina.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotanpoikasten sikiövaiheessa tapahtunut altistaminen fenyyliasetaatille (fenyylibutyraatin aktiivinen metaboliitti) aiheutti leesioita aivojen kuorikerroksen pyramidaalisoluissa; dendriittien haarakkeet olivat normaalia pitempiä ja ohuempia sekä niiden määrä oli vähentynyt (ks. kohta 4.6).

Kun rotanpoikasille annettiin subkutaanisesti korkea annos fenyyliasetaattia (190–474 mg/kg), havaittiin proliferaation vähenemistä, ja lisääntynyttä neuronikatoa sekä myeliinin vähenemistä keskushermostossa. Aivojen hermosolujen synapsien kehitys viivästyi ja toimivien hermopäätteiden määrä väheni iso aivoissa, mikä johti aivojen kasvun heikkenemiseen (ks. kohta 4.6).

Natriumfenyylibutyraatin tulos oli negatiivinen kahdessa mutageenisyytestissä: Amesin testissä sekä mikrotumatestissä. Tulokset osoittavat, että natriumfenyylibutyraatilla ei ollut mutageenisia vaikutuksia Amesin testissä metabolisen aktivaation jälkeen tai ilman sitä. Mikrotumatestin tulokset osoittavat, että natriumfenyylibutyraatilla ei ollut klastogeenistä vaikutusta rotilla, joita oli hoidettu

sekä toksisilla että ei-toksisilla annoksilla (rotat tutkittiin 24 ja 48 tuntia oraalisen 878-2800 mg/kg kerta-annoksen jälkeen).

Natriumfenyylibutyraatin karsinogeenisuutta tai vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sokeripallot (sakkaroosi ja maissitärkkelys),
hypromelloosi,
etyyliselluloosa N7,
makrogoli 1500,
povidoni K25.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.
Käytettävä 45 vrk:n kuluessa ensimmäisestä avaamiskerrasta.

6.4 Säilytys

Ei oleellinen.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

HDPE-pullo, jossa lapsiturvallinen korkki ja kuiva-ainetta. Pullo sisältää 174 g rakeita.
Pakkauksessa on yksi pullo.

Pakkauksen mukana toimitetaan mittaviivallinen mittalusikka.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Jos rakeet sekoitetaan kiinteään ruokaan tai nesteeseen, on tärkeää, että annos nautitaan heti sekoittamisen jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/822/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31 heinäkuu 2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23 maaliskuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Lucane Pharma
172 rue de Charonne
75011 Paris
Ranska

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PAKKAUS JA PULLOETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PHEBURANE 483 mg/g rakeet
natriumfenyylibutyaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi gramma rakeita sisältää 483 mg natriumfenyylibutyaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

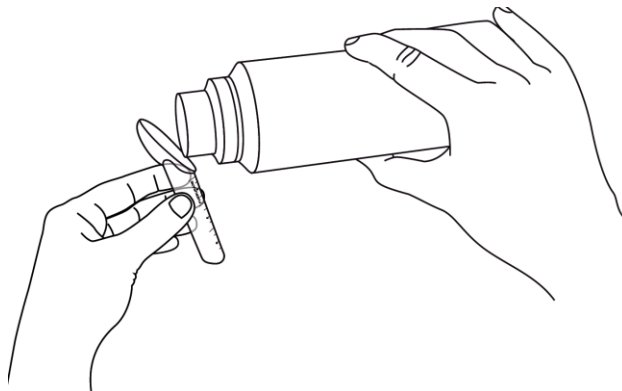
Sisältää natriumia ja sakkaroosia.
Tarkemmat tiedot pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet.
Pakkaus: yksi pullo, jossa 174 g rakeita.
Pullo: 174 g rakeita.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Käytä ainoastaan pakkauksen mukana toimitettua mittaviivallista mittalusikkaa.



**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytettävä 45 vrk:n kuluessa ensimmäisestä avaamiskerrasta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/822/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

PHEBURANE 483 mg/g {vain pakkaukseen}

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

PHEBURANE 483 mg rakeet natriumfenyylibutyraatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä PHEBURANE on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät PHEBURANEa
3. Miten PHEBURANEa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. PHEBURANEn säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä PHEBURANE on ja mihin sitä käytetään

PHEBURANEn vaikuttava aine on natriumfenyylibutyraatti, jota käytetään kaikenikäisten potilaiden virtsa-ainekierron häiriöissä. Nämä harvinaiset häiriöt johtuvat tiettyjen maksaentsyymien puutteesta, joita tarvitaan ammoniakkin muodossa olevan jäännöstypen poistamiseen.

Typpi on proteiinien ainesosa, ja proteiinit ovat olennainen osa saamaamme ravintoa. Kun proteiini hajoaa ruokailun jälkeen elimistössä, syntyy ammoniakkin muodossa olevaa jäännöstyppeä, joka kerääntyy elimistöön, koska elimistö ei kykene poistamaan sitä. Ammoniakki on erityisen myrkyllistä aivoille ja johtaa vakavissa tapauksissa tajunnan tason laskuun ja koomaan.

PHEBURANE auttaa elimistöä pääsemään eroon jäännöstypestä, mikä vähentää ammoniakkin määrää elimistössä. PHEBURANEn käyttöön on kuitenkin yhdistettävä vähäproteiininen ruokavalio, jonka lääkäri ja ruokavalioasiantuntija suunnittelevat potilaskohtaisesti. Tätä ruokavaliota on noudatettava tiukasti.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät PHEBURANEa

Älä käytä PHEBURANEa

- jos olet allerginen natriumfenyylibutyraatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet raskaana.
- jos imetät.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat PHEBURANEa, jos

- sinulla on sydämen kongestiivinen vajaatoiminta (sydänsairaus, jossa sydän ei pysty pumppaamaan tarpeeksi verta elimistöön) tai heikentynyt munuaisten toiminta.
- sinulla on heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta, sillä PHEBURANE poistuu elimistöstä munuaisten ja maksan kautta.

PHEBURANE ei estä ammoniakkin äkillistä liikarunsautta veressä. Kyseessä on tila, jossa yleensä tarvitaan kiireesti ensiapua. Jos näin käy, oireina ovat pahoinvointi, oksentelu ja sekavuus, ja tarvitsit kiireellistä hoitoa.

Jos sinulta tarvitaan laboratorionäytteitä, on tärkeää muistuttaa lääkärinä PHEBURANEN käyttämisestäsi, koska natriumfenyylibutyraatti saattaa vaikuttaa joidenkin laboratorionäytteiden tuloksiin (kuten veren elektrolyyttiarvoihin, proteiiniarvoihin sekä maksan toimintakokeisiin).

Jos jokin on epäselvää, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Muut lääkevalmisteet ja PHEBURANE

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä.

On erityisen tärkeää kertoa lääkärille, jos käytät seuraavia aineita sisältäviä lääkevalmisteita:

- valproaatti (epilepsialääke)
- haloperidoli (käytetään tietyissä psykoottisissa häiriöissä)
- kortikosteroidit (kortisonia muistuttavat lääkkeet, joita käytetään helpottamaan tulehtuneita alueita kehossa)
- probenesidi (kihtiin liittyvän veren virtsahapon liikarunsauden hoitoon)

Nämä lääkevalmisteet saattavat vaikuttaa PHEBURANEN tehoon. Veriarvoja on seurattava laboratorionäyttein tavallista useammin. Jos et tiedä, sisältävätkö käyttämäsi lääkevalmisteet näitä aineita, kysy asiasta lääkäriltäsi tai apteekista.

Raskaus ja imetys

Älä käytä PHEBURANEa raskauden aikana, koska se saattaa vaikuttaa kasvavaan sikiöön haitallisesti.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, **on käytettävä tehokasta ehkäisyä PHEBURANE-hoidon aikana**. Pyydä yksityiskohtaiset ohjeet lääkäriltä.

Jos imetät, älä käytä PHEBURANEa, koska se saattaa kulkeutua äidinmaitoon ja vaikuttaa lapseen haitallisesti.

Ajaminen ja koneiden käyttö:

PHEBURANElla ei todennäköisesti ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

PHEBURANE sisältää natriumia ja sakkaroosia

Tässä lääkevalmisteessa yksi gramma natriumfenyylibutyraattia sisältää 124 mg (5,4 mmol) natriumia. Keskustele lääkärillä tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos käytät tätä valmistetta 3 grammaa tai enemmän päivässä pitkäaikaisesti, erityisesti jos sinua on ohjeistettu noudattamaan vähäsuolaista ruokavaliota.

Tässä lääkevalmisteessa yksi gramma natriumfenyylibutyraattia sisältää 768 mg sakkaroosia. Tämä on otettava huomioon diabeetikoilla. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on tiettyjen sokerien intoleranssi, ota yhteys lääkäriin ennen kuin otat tätä lääkettä.

3. Miten PHEBURANEa käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annostus

Päivittäinen PHEBURANE-annos määritetään valkuaisaineiden sietokyvyn, ruokavalion ja painon tai ihon pinta-alan mukaan. Siksi tarvitaan säännöllisiä verikokeita oikean päivittäisen annoksen määrittämiseksi. Lääkäri kertoo, kuinka paljon rakeita sinun on otettava.

Antotapa

PHEBURANE on otettava suun kautta. Hitaan liukenemisen vuoksi PHEBURANEa ei saa antaa gastrostomialetkun (kulkee avanteen kautta mahalaukkuun) tai nenä-mahaletkun (kulkee nenästä mahalaukkuun) kautta.

PHEBURANE-hoidon yhteydessä on noudatettava erityistä vähäproteiinista ruokavaliota.

PHEBURANE tulee ottaa jokaisen ruokailun tai syötön yhteydessä. Pienten lasten tulee ottaa lääke 4–6 kertaa päivässä.

Pakkauksessa on mukana annostelua varten mittalusikka, jolla natriumfenyylibutyraattia voidaan annostella aina 3:een grammaan asti. Ainoastaan tätä mittalusikkaa tulee käyttää annoksen mittaamiseen.

Annosteleminen:

- Lusikkaan merkityt viivat osoittavat annoksen (natriumfenyylibutyraatin määrän grammoina). Ota lääkärin määräämä annos.
- Kaada rakeet lusikkaan kuvan osoittamalla tavalla (kuva on ulkopakkauksessa ja tässä pakkausselosteessa sivun 2 lopussa).
- Napauta lusikkaa pöytää vasten, jotta rakeet leviävät tasaisesti, ja kaada tarvittaessa lisää rakeita lusikkaan.

Rakeet voidaan nielaista nesteen kanssa (veden, hedelmämehun, proteiinittomien vauvanmaitoseosten) tai sirotella lusikalliseen kiinteää ruokaa (peruna- tai omenasoseeseen). Jälkimmäisessä tapauksessa on tärkeää, että annos nautitaan heti, jotta rakeet eivät maistu miltään.

Hoitoa on jatkettava ja ruokavaliota noudatettava koko elämän ajan.

Jos käytät enemmän PHEBURANEa kuin sinun pitäisi

Potilaat, jotka ottivat hyvin suuria annoksia natriumfenyylibutyraattia, kokivat

- uneliaisuutta väsymystä, huimausta ja harvemmin sekavuutta
- päänsärkyä
- makuaistimuksen muutoksia
- kuulon heikkenemistä
- ajan ja paikan tajun katoamista
- muistin heikkenemistä
- vallitsevien neurologisten häiriöiden pahenemista.

Jos koet tällaisia oireita, ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalan ensiapuun saadaksesi tarvittavaa hoitoa.

Jos unohdat ottaa PHEBURANEa

Ota annos mahdollisimman pian seuraavan aterian yhteydessä. Varmista, että annosten välillä on vähintään kolme (3) tuntia. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos jatkuvaa oksentelua ilmenee, ota heti yhteys lääkäriin.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (useammalla kuin yhdellä kymmenestä) ovat epäsäännölliset kuukautiset tai kuukautisten loppuminen hedelmällisessä iässä olevilla naisilla.

Jos olet ollut yhdynnässä ja kuukautiset lakkaavat kokonaan, älä oleta että syynä on PHEBURANE. Jos näin käy, keskustele asiasta lääkärin kanssa, koska kuukautisten lakkaaminen voi johtua raskaudesta (lisätietoja on edellä Raskaus ja imetys -osassa) tai vaihdevuosista.

Yleisiä haittavaikutuksia (useammalla kuin yhdellä sadasta) ovat muutokset verisolujen määrässä (punasolut, valkosolut, verihiutaleet), muutokset veren bikarbonaattitasossa, ruokahalun väheneminen, masennus, ärtyneisyys, päänsärky, pyöritys, nesteen kertyminen (turvotus), makuaistimusten muuttuminen, vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ihon epätavallinen haju, ihottuma, munuaisten epänormaali toiminta, painon lisääntyminen, epänormaalit laboratoriotulokset.

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (useammalla kuin yhdellä tuhannesta) ovat veren punasolujen määrän väheneminen luuytimen vajaatoiminnan vuoksi, mustelmat, sydämen rytmihäiriöt, verinen vuoto pääaukosta, mahatulehdus, mahahaava, haimatulehdus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. PHEBURANEn säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä PHEBURANEa pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Käytettävä 45 vrk:n kuluessa ensimmäisestä avaamiskerrasta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä PHEBURANE sisältää

Vaikuttava aine on natriumfenyylibutyraatti.

1 gramma rakeita sisältää 483 mg natriumfenyylibutyraattia.

Muut aineet ovat: sokeripallot (sakkaroosi ja maissitärkkelys, katso kohta 2: "PHEBURANE sisältää natriumia ja sakkaroosia"), hypromelloosi, etyyliiselluloosa N7, makrogoli 1500, povidoni K25.

PHEBURANEn kuvaus ja pakkauskoko

PHEBURANE-rakeet ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia.

Rakeet on pakattu muovipulloon, jossa on lapsiturvallinen korkki ja kuiva-ainetta.

Pullossa on 174 g rakeita.

Yhdessä pakkauksessa on yksi pullo.

Pakkauksen mukana toimitetaan mittaviivallinen mittalusikka.

Myyntiluvan haltija

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen
Alankomaat–
Valmistaja
Lucane Pharma,
172 rue de Charonne
75011 Paris
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Medical Need Europe AB
Tel: + 46 8 533 39 500
info@medicalneed.com

Danmark

Medical Need Europe AB
Tlf: + 46 8 533 39 500
info@medicalneed.com

Deutschland

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

Eesti

Medical Need Europe AB
Tel: + 46 8 533 39 500
info@medicalneed.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

Lietuva

Medical Need Europe AB
Tel: + 46 8 533 39 500
info@medicalneed.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Medical Need Europe AB
Tel.: + 46 8 533 39 500
info@medicalneed.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

Medical Need Europe AB
Tlf: + 46 8 533 39 500
info@medicalneed.com

Österreich

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

Polska

Medical Need Europe AB
Tel.: + 46 8 533 39 500
info@medicalneed.com

Portugal

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

România

Lucane Pharma

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

Ireland

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

Ísland

Medical Need Europe AB
Sími: + 46 8 533 39 500
info@medicalneed.com

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Medical Need Europe AB
Tel: + 46 8 533 39 500
info@medicalneed.com

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

Slovenija

Medical Need Europe AB
Tel: + 46 8 533 39 500
info@medicalneed.com

Slovenská republika

Medical Need Europe AB
Tel: + 46 8 533 39 500
info@medicalneed.com

Suomi/Finland

Medical Need Europe AB
Puh/Tel: + 46 8 533 39 500
info@medicalneed.com

Sverige

Medical Need Europe AB
Tel: + 46 8 533 39 500
info@medicalneed.com

United Kingdom

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi:

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

