

**VIÐAUKI I  
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

PHEBURANE 483 mg/g kyrni

## 2. INNIHALDSLÝSING

Í hverju grammi af kyrni eru 483mg af natríumfenýlbútýrati.

### Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert gramm af natríumfenýlbútýrati inniheldur 124 mg (5,4 mmól) af natríum og 768 mg af súkrósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Kyrni.

Hvít eða beinhvít á lit.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

PHEBURANE er notað sem viðbót vegna langtímameðferðar á röskun á þvagefnishring (urea cycle), þar sem um er að ræða skort á carbamýlfosfatsyntetasa, ornitíntranscarbamýlasa eða argínínósuccínatsyntetasa.

Það er ætlað til notkunar þegar sjúkdómurinn birtist á *nýburastigi* ((*neonatal-onset* presentation) sem algjör ensímiskortur, sem kemur í ljós á fyrstu 28 dögum eftir fæðingu). Það er einnig ætlað þegar um *siðkomna röskun* (*late-onset*) er að ræða (a.m.k. skortur á einu ensími, sem kemur í ljós eftir fyrsta mánuð eftir fæðingu) hjá sjúklingum með heilakvilla vegna ofgnóttar ammoníaks í blóði (hyperammonaemic encephalopathy).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með PHEBURANE á að vera í höndum sérfræðings með reynslu í meðferð á röskun á þvagefnishring.

#### Skammtar:

Sólarhringsskammtur er einstaklingsbundinn og á að laga að próteinþoli sjúklings og þeirri daglegri próteininntöku sem þarf til þess að stuðla að vexti og þroska.

Samkvæmt klínískri reynslu er venjulegur heildar sólarhringsskammtur af natríumfenýlbútýrati:

- 450 - 600 mg/kg/sólarhring fyrir nýbura, ungbörn og börn sem vege minna en 20 kg
- 9,9 - 13,0 g/m<sup>2</sup>/sólarhring fyrir börn sem vege meira en 20 kg og fyrir unglínga og fullorðna.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun natríumfenýlbútýrats í skömmtum hærri en 20 g/dag.

#### Eftirfylgni meðferðar:

Þéttni ammoníaks, argíníns, lífsnauðsynlegra aínósýra (einkum aínósýrur með hliðarkeðjur), karnítíns og próteina í sermi á að halda innan eðlilegra marka. Þéttni glútamíns í plasma á halda innan við 1.000  $\mu\text{mól/l}$ .

#### Næringarstjórnun:

PHEBURANE verður að gefa samhliða því að takmarka próteinneyslu og í sumum tilvikum á að gefa lífsnauðsynlegar aínósýrur og karnítín til viðbótar.

Sjúklingar með carbamýlfosfatsyntetasaskort eða ornítíntranscarbamýlsaskort sem *birst hefur á nýburastigi* þurfa að fá cítrullín eða argínín viðbót í skömmtum sem eru 0,17 g/kg/dag eða 3,8 g/m<sup>2</sup>/dag.

Argínín viðbót í skömmtum sem eru 0,4 - 0,7 g/kg/dag eða 8,8-15,4 g/m<sup>2</sup>/dag er nauðsynleg hjá sjúklingum með argínínsuccínatsyntetasaskort.

Ef hitaæiningauppbót er nauðsynleg er mælt með próteinfríu fæði.

#### Sérstök tilvik

##### Skert nýrna-og lifrarstarfsemi

Þar sem umbrot og útskilnaður natríumfenýlbútýrats fer um lifur og nýru, ætti PHEBURANE að nota með varúð hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.

#### Lyfjagjöf

PHEBURANE er til inntöku.

Sökum þess hvað PHEBURANE leysist hægt upp, ætti hvorki að gefa lyfið gegnum magastóma né gegnum sondu.

Heildarskammti á sólarhring á að skipta í jafna skammta og gefa með hverri máltíð eða fæðugjöf (t.d. smábörnum 4-6 sinnum á dag). Kygnið má taka inn með drykk (vatni, ávaxtasafa, eða sérstakri próteinlausri þurrmjólk) eða sáldrað yfir matskeið af fæðu (kartöflustappa eða eplamauk) og skal þess þá gætt að lyfið sé gleypst strax til þess að forðast óbragð.

Skammturinn af PHEBURANE er gefinn upp í grömmum af natríumfenýlbútýrati. Kvörðuð mæliskeið fylgir með. Hún gefur skammta allt að 3 g af natríumfenýlbútýrati og hver kvörðunarmerking samsvarar 250 mg.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Meðganga.
- Brjóstagjöf.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Magn af klínískt mikilvægum söltum.

- PHEBURANE inniheldur 124 mg (5,4 mmól) af natríum í hverju grammi af natríumfenýlbútýrati, sem samsvarar 2,5 g (108 mmól) af natríum í hverjum 20 g af natríumfenýlbútýrati, sem er hámarks sólarhringsskammtur. PHEBURANE á því að nota með varúð hjá sjúklingum með hjartabilun eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi og við klínískar aðstæður þegar um uppsöfnun salts með bjúgmyndun er að ræða.
- Fylgjast skal með kalíum í plasma meðan á meðferð stendur þar sem kalíum getur tapast með þvagi vegna útskilnaðar fenýlasetýlglútamíns í nýrum.

#### Almennir þættir

- Hjá sumum sjúklingum getur bráður heilakvilli vegna ofgnóttar ammoníaks í blóði komið fyrir, jafnvel meðan á meðferð stendur.
- Ekki er mælt með notkun PHEBURANE til að hafa stjórn á bráðri ammoníakshækkun, sem flokkast sem bráðatilvik.

#### Hjálparefni með þekkta verkun

- Þetta lyf inniheldur 124 mg af natríum í hverju grammi af natríumfenýlbútýrati, sem samsvarar 6,2% af þeim hámarksskammti á sólarhring sem ráðlagður er af Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO). Hámarksdagsskammtur af þessu lyfi jafngildir 125% af ráðlögðum hámarksdagsskammti WHO af natríum.
- PHEBURANE er talið ríkt af natríum. Sérstaklega ætti að taka tillit til þessa fyrir þá sem eru á saltsnauðu mataræði.
- Þetta lyf inniheldur 768 mg af súkrósa í hverju grammi af natríumfenýlbútýrati. Þetta skal haft í huga hjá sjúklingum með sykursýki. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrósa-ísómaltaþurrð, skulu ekki taka lyfið.

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Þegar próbenesíð er gefið samtímis getur það haft áhrif á nýrnaútskilnað efnisins, sem myndast vegna tengingar við natríumfenýlbútýrat.

Greint hefur verið frá ofgnótt ammoníaks í blóði af völdum halóperidóls og valpróats. Barksterar geta valdið niðurbroti próteina og aukið þannig þéttni ammoníaks í blóði. Þegar þessi lyf eru notuð þarf að fylgjast oftast með þéttni ammoníaks í plasma.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Konur á barneignaraldri / Frjósemi karla og kvenna

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn

##### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun natríumfenýlbútýrats á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3.). Ekki má nota Pheburane á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur.

##### Brjóstgjöf

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að natríumfenýlbútýrat/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er þekkt hvort natríumfenýlbútýrat/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn sem eru á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota Pheburane (sjá kafla 4.3).

##### Frjósemi

Engar vísbendingar liggja fyrir um áhrif natríumfenýlbútýrats á frjósemi.

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

PHEBURANE hefur óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### Samantekt um öryggi

Í klínískum rannsóknum með natríumfenýlbútýrat, upplifðu 56% sjúklinga a.m.k. eitt meintilvik og talið var að 78% þessara tilvika væru ótengd lyfinu.

Þær aukaverkanir tengdust aðallega æxlunar- eða meltingarfærum.

### Yfirlit yfir aukaverkanir

Þær eru taldar upp hér að neðan eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffærakerfi	Tíðni	Aukaverkanir
<i>Blóð og eitlar</i>	Algengar	blóðleysi, blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, hvítfrumnafjölgun, blóðflagnafjölgun
	Sjaldgæfar	vanmyndunarblóðleysi, flekkblæðing
<i>Efnaskipti og næring</i>	Algengar	efnaskiptablóðsýring, blóðlýting (alkalosis), minnkuð matarlyst
<i>Geðræn vandamál</i>	Algengar	þunglyndi, þirringur
<i>Taugakerfi</i>	Algengar	yfirlið, höfuðverkur
<i>Hjarta</i>	Algengar	þjúgur
	Sjaldgæfar	hjartsláttartruflanir
<i>Meltingarfæri</i>	Algengar	kviðverkir, uppköst, ógleði, hægðatregða, breytingar á bragðskyni
	Sjaldgæfar	brísbólga, magasár, blæðing frá endaparmi, magabólga
<i>Húð og undirhúð</i>	Algengar	útbrot, óeðlileg húðlykt
<i>Nýru og þvagsfæri</i>	Algengar	nýrnaþíplablóðsýring
<i>Æxlunaræri og brjóst</i>	Mjög algengar	Tíðateppa, óreglulegar tíðir
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>	Algengar	Lækkun kalíums í blóði, albúmíns, heildarmagns prótíns og fosfats. Hækkun á alkalískum fosfatasa, transamínösum, gallrauða, þvagsýru, klóríði, fosfati og natríumi. Þyngdaraukning

### Lýsing á tilteknum aukaverkunum.

Greint var frá hugsanlegri eiturverkun vegna natríumfenýlbútýrats (450 mg/kg/dag) hjá 18 ára stúlku með lystarstol, þar sem fram kom heilakvilli vegna röskunar á efnaskiptum, sem tengdist mjólkursýringu, alvarlegum kalíumskorti, blóðfrumnafæð, úttaugakvilla og brísbólgu. Hún náði sér eftir að skammtar höfðu verið minnkaðir að undanskildum endurteknum tilvikum brísbólgu, sem að lokum leiddu til þess að meðferð var hætt.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Ofskömmun kom fram hjá 5 mánaða barni eftir einn 10 g skammt fyrir slysi (1.370 mg/kg), sem olli niðurgangi, þirringi og efnaskiptablóðsýringu með kalíumskorti hjá sjúklingnum. Sjúklingurinn náði sér á innan við 48 klst. eftir einkenameðferð.

Þessi einkenni eru í samræmi við uppsöfnun fenýlasetats, sem sýndu fram á skammtaháð eituráhrif á taugar þegar það var gefið í bláæð í skömmum sem voru allt að 400 mg/kg/dag. Einkenni taugaeitrunarinnar voru aðallega svefndrungi, þreyta og ringlun. Sjaldgæfari einkenni voru rugl,

höfuðverkur, bragðtruflanir, heyrnarskerðing, vistarfiring (disorientation), minnisskerðing og versnandi taugakvilli sem var fyrir.

Við ofskömmun á að hætta meðferðinni og veita stuðningsmeðferð. Blóðskilun eða kviðskilun geta komið að gagni.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ýmis meltingarfæra- og efnaskiptalyf  
ATC flokkur: A16AX03.

#### Verkunarháttur og lyfhrif

Natríumfenýlbútýrat er forlyf og umbrotnar hratt í fenýlasetat. Fenýlasetat er virkt efnasamband sem tengist glútamíni með asetyleringu og myndar fenýlasetýlglútamín sem skilst síðan út um nýru. Fenýlasetýlglútamín er sambærilegt þvagefni, þegar mól eru lögð til grundvallar (þ.e. bæði efnin innihalda 2 mól af köfnunarefni) og er því staðgengill burðarefnis fyrir útskilnað köfnunarefnisúrgangs.

#### Verkun og öryggi

Byggt á rannsóknum á útskilnaði fenýlasetýlglútamíns hjá sjúklingum með röskun á þvagefnishring er hugsanlega hægt að reikna út að fyrir hvert g af fenýlbútýrati sem gefið er myndast 0,12-0,15 g af fenýlasetýlglútamín köfnunarefni. Þess vegna dregur natríumfenýlbútýrat úr ammoníaki og glútamíni í plasma hjá sjúklingum með röskun á þvagefnishring. Mikilvægt er að greining sé gerð snemma og meðferð hefjist strax til þess að bæta lifun og klíniskan árangur.

Sjúklingar með *síðkomna röskun á þvagefnishring*, m.a. kvenkyns sjúklingar sem voru arfblendnir með tilliti til skorts á ornitíntranscarbamýlasa, sem náðu sér eftir heilakvilla vegna ofgnóttar ammoníaks í blóði og fengu síðan langtíma meðferð með takmarkaðri próteinneyslu og natríumfenýlbútýrati, var tíðni lifunar 98%. Flestir þeirra sjúklinga sem voru prófaðir voru með greindarvísitölu í meðallagi til lágs meðallags/jaðargreindarskerðingar. Vitsmunastarfsemi þeirra hélst tiltölulega stöðug meðan á fenýlbútýratmeðferð stóð. Ólíklegt að taugasakerðing sem fyrir er gangi til baka, þrátt fyrir lyfjagjöf og taugaskemmdir geta haldið áfram hjá sumum sjúklingum.

Meðferð með PHEBURANE getur verið ævilöng nema lifrarígræðsla verði gerð.

#### Börn

Áður fyrr var röskun á þvagefnishring, *sem birtist á nýburastigi*, banvæn strax á fyrsta ári, jafnvel þótt meðferð fæli í sér kviðskilun og lífsnauðsynlegar aminosýrur eða köfnunarefnislausar hliðstæður þeirra. Með blóðskilun, notkun staðgengil burðarefnis fyrir útskilnað köfnunarefnisúrgangs (natríumfenýlbútýrat, natríumbensóat og natríumfenýlasetat), takmarkaðri próteinneyslu og í sumum tilvikum með uppbót lífsnauðsynlegra aminosýra, jókst tíðni lifunar hjá nýburum sem greindir voru eftir fæðingu (á fyrsta mánuði eftir fæðingu) um næstum 80% þar sem flest dauðsföll voru vegna bráðs heilakvilla vegna ofgnóttar ammoníaks í blóði. Há tíðni greindarskerðingar var hjá sjúklingum með nýburastigs sjúkdómsmynd.

Hjá sjúklingum sem greindir voru á meðgöngu og meðhöndlaðir áður en tilvik um heilakvilla vegna ofgnóttar ammoníaks í blóði kom fram, var lifun 100%, en jafnvel hjá þessum sjúklingum kom vitræn skerðing eða aðrir taugafræðilegir ágallar smám saman í ljós.

### 5.2 Lyfjahvörf

Fenýlbútýrat oxast í fenýlasetat sem tengist glútamíni fyrir tilstilli ensíma og myndar fenýlasetýlglútamat í lifur og nýrum. Fenýlasetat verður einnig fyrir vatnsrofi vegna esterasa í lifur og blóði.

Þéttni fenýlbútýrats og umbrotsefna þess í plasma og þvagi hafa verið mæld hjá heilbrigðum fastandi fullorðnum einstaklingum sem fengu stakan 5 g skammt af natríumfenýlbútýrati og frá sjúklingum með röskun á þvagefnishring, blóðrauðakvilla og sjúklingum með skorpulifur sem fengu stakan skammt og endurtekna skammta til inntöku allt að 20 g/dag (rannsóknir sem voru ekki samanburðarrannsóknir). Dreifing fenýlbútýrats og umbrotsefna þess hefur einnig verið rannsökuð hjá krabbameinssjúklingum eftir innrennsli natríumfenýlbútýrats í bláæð (allt að 2 g/m<sup>2</sup>) eða fenýlasetats.

#### Frásog

Fenýlbútýrat frásogast hratt við föstuástand. Eftir stakan 5 g skammt af natríumfenýlbútýrati í formi kynnis til inntöku var þéttni fenýlbútýrats í plasma mælanleg eftir 15 mínútur. Meðaltími þar til hámarksþéttni var náð var 1 klst. og meðalhámarksþéttni í plasma var 195 µg/ml. Helmingunartími útskilnaðar var talinn vera 0,8 klst. Ahrif fæðu á frásog er ekki þekkt.

#### Dreifing

Dreifingarrúmmál fenýlbútýrats er 0,2 l/kg.

#### Umbrot

Eftir stakan 5 g skammt af natríumfenýlbútýrati í formi kynnis var plasmáþéttni fenýlasetats og fenýlasetýlglútamíns mælanleg annars vegar 30 og hins vegar 60 mínútum síðar. Meðaltími þar til hámarksþéttni var náð var 3,55 og 3,23 klst. og meðalhámarksþéttni var annars vegar 45,3 og hins vegar 62,8 µg/ml. Helmingunartími útskilnaðar var 1,3 og 2,4 klst.

Rannsóknir á stórum skömmtum af fenýlasetati í bláæð sýndu ólínuleg lyfjahvörf sem einkenndust af mettanlegu umbroti í fenýlasetýlglútamín. Endurteknir skammtar af fenýlasetati sýndu vísbendingar um virkjun úthreinsunar.

Hjá meirihluta sjúklinga með röskun á þvagefnishring eða blóðrauðakvilla sem fengu fenýlbútýrat í mismunandi skömmtum (300 – 650 mg/kg/dag upp í 20 g/dag) var ekki hægt að greina fenýlasetat í plasma eftir næturföstu. Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi getur breyting fenýlasetats í fenýlasetatglútamín verið tiltölulega hægari. Hjá þremur sjúklingum (af 6) með skorpulifur sem fengu endurtekna skammta af natríumfenýlbútýrati til inntöku (20 g/dag í þremur skömmtum), kom stöðug plasmáþéttni natríum fenýlasetats í ljós á þriðja degi sem var fimm sinnum hærri en eftir fyrsta skammtinn.

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum kom í ljós kynbundinn munur varðandi lyfjahvörf fenýlbútýrats og fenýlasetats (AUC og C<sub>max</sub> var u.þ.b. 30 - 50% hærra hjá konum) en ekki fyrir fenýlasetýlglútamín. Þetta getur verið vegna fitusækni natríumfenýlbútýrats og þar af leiðandi mun á dreifingarrúmmáli.

#### Brotthvarf

U.þ.b. 80 - 100% af lyfinu skilst út um nýru innan sólarhrings sem samtengt fenýlasetýlglútamín.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Hjá rottuungum sem voru útsettir fyrir fenýlasetati (virku umbrotsefni fenýlbútýrats) fyrir burð varð sáramyndun á strýtufrumum heilabarkar; griplunibbur (*dendritic spines*) urðu lengri og þynnri en eðlilegt er og þeim fækkaði (sjá kafla 4.6).

Þegar stórir skammtar fenýlasetats (190 – 474 mg/kg) voru gefnir rottuungum undir húð, dró úr fjölgun taugafruma og tap á taugafrumum jókst, sem og tap á mýelíni í miðtaugakerfi. Myndun á

taugamótum í heila tók lengri tíma og fjöldi virkra taugastöðva í heilahveli fækkaði, með þeim afleiðingum að heilaþroski skertist (sjá kafla 4.6).

Natríumfenýlbútýrat var neikvætt í tvennskona rannsóknaraðferðum á stökkbreytingum, þ.e. Ames próf og smákjarnaprófi. Niðurstöður benda til að natríumfenýlbútýrat hafi ekki stökkbreytandi áhrif í Ames prófi hvorki með né án örvunar á efnaskipti. Niðurstöður í smákjarnaprófi benda til að natríumfenýlbútýrat leiði ekki til litningabrota hjá rottum sem fengu skammt með eða án eituráhrifa (rannsakað 24 og 48 klst. eftir staka skammta á bilinu 878 til 2.800 mg/kg).

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum natríumfenýlbútýrats eða áhrifum þess á frjósemi hafa ekki verið gerðar.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Sykurkorn (súkrósi og maíssterkja),  
hýprómellósa,  
etýlsellulósi N7,  
makrógól 1500,  
povidon K25.

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

Notist innan 45 daga frá opnun.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Á ekki við.

### **6.5 Gerð fláts og innihald**

HDPE glas með öryggisloki og inniheldur 174 g af kyrni.  
Hver askja inniheldur eitt glas.

Kvörðuð mæliskeið fylgir með.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Ef kyrninu er blandað í fæðu eða vökva er mikilvægt að blandan sé tekin strax eftir blöndun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKADSLEYFISHAFI**

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen



HOLLANDI

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/822/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 31 júlí 2013

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21 mars 2018

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu

<http://www.ema.europa.eu>/Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Hollandi

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka 1: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM**

**YTRI UMBÚÐIR OG GLASAMIÐI**

**1. HEITI LYFS**

PHEBURANE 483 mg/g kyrni  
natríumfenýlbútýrat

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert gramm af kyrni inniheldur 483 mg af natríumfenýlbútýrati.

**3. HJÁLPAEFNI**

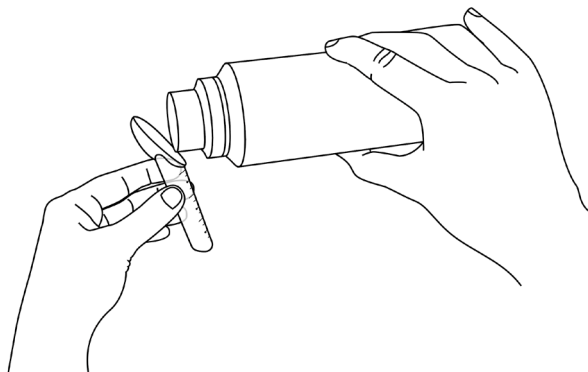
Inniheldur natríum og súkrósi.  
Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Kyrni.  
Pakki: eitt glas með 174 g af kyrni.  
Glas: 174 g af kyrni.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.  
Notið eingöngu meðfylgjandi mæliskeið.



**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Notist innan 45 daga eftir að glasið er fyrst opnað.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS, ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/822/001

**13. LOTUNÚMER**

Lota

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

PHEBURANE 483 mg/g {Aðeins á ytri umbúðum}

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:



## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### PHEBURANE 483 mg/g kyrni Natríumfenýlbútýrat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um PHEBURANE og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota PHEBURANE
3. Hvernig nota á PHEBURANE
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á PHEBURANE
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um PHEBURANE og við hverju það er notað**

PHEBURANE inniheldur virka efnið natríumfenýlbútýrat sem er ætlað sjúklingum á öllum aldri sem eru með röskun á þvagefnishring. Hjá sjúklingum með þennan sjaldgæfa sjúkdóm skortir ákveðin lifrarením og því geta þeir ekki losnað við köfnunarefnisúrgang á formi ammoníaks.

Köfnunarefni er frumeining próteina sem aftur eru nauðsynlegur hluti fæðunnar. Ef líkaminn getur ekki losað sig við köfnunarefnisúrgang á formi ammoníaks safnast köfnunarefni upp í líkamanum eftir neyslu próteina. Köfnunarefnisúrgangur er á formi ammoníaks, sem er sérstaklega eitrað fyrir heilann og veldur í alvarlegum tilvikum minnkaðri meðvitund og dái.

PHEBURANE hjálpar líkamanum að losa sig við köfnunarefnisúrgang með því að minnka magn ammoníaks í líkamanum. Samhliða PHEBURANE meðferð verður fæðið að vera próteinskert en það er einstaklingsbundið og á að vera samkvæmt ráði læknis eða næringarfræðings. Fylgja verður ráðlögðu mataræði nákvæmlega.

#### **2. Áður en byrjað er að nota PHEBURANE**

##### **Ekki má nota PHEBURANE ef þú:**

- ert með ofnæmi fyrir natríumfenýlbútýrati eða einhverju öðru innihaldsefni PHEBURANE (sem talin eru upp í kafla 6)
- átt von á barni
- ert með barn á brjósti

##### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Ráðfærðu þig við lækni eða lyfjafræðing áður en taka PHEBURANE hefst ef þú:

- ert með hjartabilun (þar sem hjartað getur ekki dælt nægu blóði um líkamann) eða skerta nýrnastarfsemi

- ert með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi því PHEBURANE skilst út úr líkamanum um nýru og lifur

PHEBURANE kemur ekki í veg fyrir skyndilega ofgnótt ammoníaks í blóði, ástand sem yfirleitt telst vera bráðatilvik. Ef slíkt gerist hjá þér koma fram einkenni eins og ógleði, uppköst og hugsanarugl og þú þarfnast þá tafarlausrar læknishjálpar.

Ef nauðsynlegt reynist að fara í blóðrannsókn er mikilvægt að minna lækinn á að þú takir PHEBURANE því natríumfenýlbútýrat getur haft áhrif á ákveðnar rannsóknarniðurstöður (svo sem mælingu á söltum í blóði, próteinmælingum og mælingum á lifrarstarfsemi).

Ef þú ert í vafa skaltu spyrja lækni eða lyfjafræðing.

### **Notkun annarra lyfja samhliða PHEBURANE**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Mjög mikilvægt að upplýsa lækinn ef þú tekur lyf sem innihalda:

- valpróínsýru (flogaveikilyf)
- halóperidól (notað við ákveðnum geðrænum kvillum)
- barkstera (lyf sem notuð eru til að lina staðbundna bólgu í líkamanum)
- próbenesíð (lyf við þvagsýrudreyra, ofsöfnun þvagsýru í blóði, sem tengist oft þvagsýrugigt)

Þessi lyf geta breytt áhrifum PHEBURANE og því þarf að taka blóðsýni örar. Ef þú ert ekki viss um hvort lyf þín innihaldi þessi efni skaltu leita til læknis eða lyfjafræðings.

### **Meðganga og brjóstagið**

PHEBURANE á ekki að nota á meðgöngu því það getur skaðað fóstrið.

Ef þú ert á barneignaraldri **verður þú að nota örugga getnaðarvörn á meðan þú notar PHEBURANE**. Aflaðu þér nákvæmra upplýsinga með því að ræða við lækni.

Ef þú ert með barn á brjósti áttu ekki að nota PHEBURANE, því það getur borist í brjóstamjólkina og skaðað barnið.

### **Akstur og notkun véla**

PHEBURANE er ekki líklegt til að hafa áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **PHEBURANE inniheldur natríum og súkrósa**

Lyfið inniheldur 124 mg (5,4 mmól) af natríum í 1 grammi af natríumfenýlbútýrati. Hafðu samband við lækni eða lyfjafræðing ef þú þarft 3 grömm eða meira á dag til lengri tíma, sérstaklega ef þér hefur verið ráðlagt að fylgja saltsnauðu (natríumskertu) mataræði.

Þetta lyf inniheldur 768 mg af súkrósa í 1 grammi af natríumfenýlbútýrati. Þetta ætti að hafa í huga ef þú ert með sykursýki. Ef þér hefur verið sagt af lækni þínum að þú sért með óþol fyrir einhverjum sykrum skaltu hafa samband við lækinn áður en þú tekur lyfið.

## **3. Hvernig nota á PHEBURANE**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

## Skammtar

Daglegur skammtur PHEBURANE er reiknaður út frá líkamsþyngdinni eða líkamsyfirborðinu og aðlagður próteinþoli þínu og mataræði. Nauðsynlegt er að fara reglulega í blóðrannsókn til þess að ákvarða réttan sólarhringsskammt. Læknirinn gefur fyrirmæli um hve mikið af kynri þú átt að taka.

## Lyfjagjöf

PHEBURANE skal taka inn um munn.

Sökum þess hvað PHEBURANE leysist hægt upp, ætti hvorki að gefa lyfið gegnum magastóma (slanga sem liggur gegnum kviðvegginn og inn í maga) né sondu (slanga sem liggur inn um nef og ofan í maga).

PHEBURANE verður að taka með próteinskertu fæði.

PHEBURANE skal taka inn með hverri máltíð. Hjá ungum börnum jafnvel 4 til 6 sinnum á dag.

Skammtarnir af PHEBURANE sem læknirinn ávísar er gefinn upp í grömmum af natríumfenýlbútýrati. Með lyfinu fylgir kvörðuð mæliskeið sem skammtar allt að 3 g af natríumfenýlbútýrati hverju sinni. Notið einngöngu þessa mæliskeið til þess að mæla skammta af PHEBURANE. Mæliskeiðina má ekki nota fyrir nein önnur lyf.

Til að mæla skammtinn:

- Línurnar á skeiðinni gefa til kynna skammtinn af PHEBURANE mældan í grömmum af natríumfenýlbútýrati. Mældu það magn sem læknirinn hefur ávísar.
- Hellið kynninu beint í skeiðina eins og sýnt er á myndinni (á ytri öskju og í þessum fylgiseðli)
- Bankaðu skeiðinni einu sinni í borð til að mynda lárétt yfirborð kynisskammtsins og bættu svo á ef með þarf

Kyrnið má taka inn með drykk (vatni, ávaxtasafa, eða sérstakri próteinlausri barnaformúlu) eða sáldrað yfir matskeið af fæðu (kartöflustappa eða eplamauk) og skal þess þá gætt að lyfið sé gleypst strax til þess að forðast óbragð.

Þú munt þurfa á þessu lyfi að halda ásamt sérstöku mataræði ævilangt.

## Ef tekinn er stærri skammtur PHEBURANE en mælt er fyrir um.

Sjúklingar sem hafa tekið mjög stóra skammta af natríumfenýlbútýrati hafa fundið fyrir:

- svefnleysi, þreytu, ringlun og í sjaldgæfari tilvikum, rugli
- höfuðverk
- breyttu bragðskyni
- heyrnarskerðingu
- vistarfiringu
- minnisskerðingu
- versnandi taugakvillum sem fyrir eru

Ef þú finnur fyrir einhverjum ofangreindra einkenna skaltu hafa samband við lækni eða næstu bráðamóttöku strax til þess að fá stuðningsmeðferð.

## Ef gleymist að taka PHEBURANE.

Taktu einn skammt eins fljótt og hægt er með næstu máltíð. Láttu líða a.m.k. 3 klst. á milli skammta. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknis eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Við þrálát uppköst skaltu strax hafa samband við lækni.

Mjög algengar aukaverkanir (Koma fram hjá fleiri en 1 notanda af 10): Óreglulegar blæðingar eða blæðingar hætta alveg. Ef þú stundar kynlíf og blæðingar hætta alveg skaltu ekki ganga út frá því að það sé vegna PHEBURANE. Það getur verið vegna þungunar eða tíðahvarfa og þú skalt því ræða þetta við lækni (sjá kaflann Meðganga og brjóstgjöf hér að ofan).

Algengar aukaverkanir (Koma fram hjá 1 til 10 notendum af 100): Breytingar á fjölda blóðkorna (rauð blóðkorn, hvít blóðkorn og blóðflögur), breytingar á magni bíkarbónats í blóði, minni matarlyst, þunglyndi, pirringur, höfuðverkur, yfirlið, vökvasöfnun (bólgu), breytingar á bragðskyni (bragðtruflanir), magaverkur, uppköst, ógleði, hægðatregða, óeðlileg húðlykt, útbrot, óeðlileg nýrnastarfsemi, þyngdaraukning, breytt gildi rannsóknaniðurstaðna.

Sjaldgæfar aukaverkanir (Koma fram hjá 1 til 10 notendum af 1000): Fækkun rauðra blóðkorna vegna galla í beinmerg, marblettir, hjartsláttartruflanir, blæðing frá endaparmi, magabólga, magasár, brisbólga.

#### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

#### 5. Hvernig geyma á PHEBURANE

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota PHEBURANE eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasamiðanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Nota skal lyfið innan 45 daga frá því glasið er fyrst opnað.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

#### 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

##### PHEBURANE inniheldur

Virka innihaldsefnið er natríumfenýlbútýrat.

Hvert gramm af kynri inniheldur 483 mg af natríumfenýlbútýrati.

Önnur innihaldsefni eru: Sykur (súkrósi og maíssterkja, sjá kafla 2. PHEBURANE inniheldur súkrósa), hýprómellósi, etýlsellulósi N7, makrógól 1500, póvídón K25.

##### Lýsing á útliti PHEBURANE og pakkningastærðir

PHEBURANE kynri er hvítt eða beinhvítt á lit.

Kyrninu er pakkað í plastglas með öryggisloki ásamt þurrkefni.  
Hvert glas inniheldur 174 g af kyрни.  
Hver askja inniheldur eitt glas.

Mæliskeið er meðfylgjandi.

### **Markaðsleyfishafi og framleiðandi**

Eurocept International BV  
Trappans 5  
1244 RL Ankeveen  
Hollandi

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### **België/Belgique/Belgien**

Lucane Pharma  
Tél/Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **България**

Lucane Pharma  
Тел.: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **Česká republika**

Lucane Pharma  
Tél/Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **Danmark**

FrostPharma AB  
Tlf: +45 808 20 101  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

#### **Deutschland**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **Eesti**

FrostPharma AB  
Tel: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

#### **Ελλάδα**

Lucane Pharma  
Τηλ: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **España**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **France**

#### **Lietuva**

FrostPharma AB  
Tel: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Lucane Pharma  
Tél/Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **Magyarország**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **Malta**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **Nederland**

Eurocept International BV  
Tel: +31 35 528 39 57  
[info@euroceptpharma.com](mailto:info@euroceptpharma.com)

#### **Norge**

FrostPharma AB  
Tlf: +47 815 03 175  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

#### **Österreich**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **Polska**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **Portugal**

Lucane Pharma  
Tél: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Hrvatska**  
Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Ireland**  
Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Ísland**  
FrostPharma AB  
Sími: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Italia**  
Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Κύπρος**  
Lucane Pharma  
Τηλ: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Latvija**  
FrostPharma AB  
Tel: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**România**  
Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Slovenija**  
Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Slovenská republika**  
Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Suomi/Finland**  
FrostPharma AB  
Puh/Tel: +35 875 32 51 209  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Sverige**  
FrostPharma AB  
Tel: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**United Kingdom**  
Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður:**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

