

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PHEBURANE 483 mg/g granulaat

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke gram granulaat bevat 483 mg natriumfenylbutyraat.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke gram natriumfenylbutyraat bevat 124 mg (5,4 mmol) natrium en 768 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat.

Wit tot gebroken wit granulaat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

PHEBURANE is geïndiceerd als bijkomende therapie in de behandeling van chronische ureumcyclusstoornissen, veroorzaakt door deficiënties in carbamylfosfaatsynthetase, ornithinetranscarbamylase of argininosuccinaatsynthetase.

Het wordt voorgeschreven bij alle *neonatale aandoeningen* (volledige enzymtekorten manifesteren zich binnen de eerste 28 levensdagen) en eveneens bij patiënten waarbij de aandoening pas *later* optreedt (gedeeltelijke enzymtekorten, vastgesteld na de eerste levensmaand) en met antecedenten van hyperammonemische encefalopathie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met PHEBURANE dient te gebeuren onder toezicht van een arts die ervaring heeft in de behandeling van ureumcyclusstoornissen.

Dosering

De dagelijkse dosis dient individueel te worden aangepast aan de eiwitolerantie van de patiënt en aan de dagelijkse eiwithoeveelheid die nodig is voor groei en ontwikkeling.

De gebruikelijke totale dagelijkse dosis natriumfenylbutyraat in klinisch onderzoek is:

- 450 - 600 mg/kg/dag voor pasgeborenen, zuigelingen en kinderen van minder dan 20 kg.
- 9,9 - 13,0 g/m²/dag voor kinderen van meer dan 20 kg, jongeren en volwassenen.

De veiligheid en werkzaamheid van doses hoger dan 20 g/dag natriumfenylbutyraat werden niet vastgesteld.

Therapeutische controle

De plasmaspiegels van ammonia, arginine, essentiële aminozuren (met name vertakte keten aminozuren), carnitine en eiwitserum dienen binnen de normale grenzen te blijven; het plasmaglutamineniveau dient onder 1.000 µmol/l gehouden te worden.

Voedingcontrole

PHEBURANE dient gecombineerd te worden met een eiwitarm dieet en, in sommige gevallen, aangevuld met essentiële aminozuren en carnitine.

Citruline- of argininesupplementen van 0,17 g/kg/dag of 3,8 g/m²/dag zijn nodig bij patiënten met een *neonatale vorm* van carbamylfosfaatsynthetase of ornithinetranscarbamylase deficiënties.

Een supplement van 0,4 - 0,7 g/kg/dag of 8,8 - 15,4 g/m²/dag in arginine is nodig voor patiënten met argininosuccinaatsynthetase deficiëntie.

Indien extra calorieën nodig zijn, is een eiwitvrij product aan te bevelen.

Speciale populaties

Nier- en leverinsufficiëntie

Aangezien bij de stofwisseling en uitscheiding van natriumfenylbutyraat de lever en de nieren betrokken zijn, moet PHEBURANE met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

Wijze van toediening

PHEBURANE moet oraal worden toegediend. Omdat het middel langzaam oplost, mag PHEBURANE niet worden toegediend via een nasogastrische sonde of gastrostomiekatheter.

De totale dagelijkse dosis dient in gelijke doses verdeeld te worden en te worden ingenomen bij elke maaltijd of voeding (bv. 4-6 maal daags bij kleine kinderen). Het granulaat kan direct worden doorgeslikt met een vloeistof (water, vruchtensappen, eiwitvrije zuigelingenvoeding) of worden verdeeld over een eetlepel vast voedsel (aardappelpuree of appelmoes); in dat geval is directe inname van belang om te voorkomen dat het smaakmaskerende effect verloren gaat.

De dosis PHEBURANE wordt uitgedrukt in gram natriumfenylbutyraat. Er is een geijkte maatlepel bijgeleverd. Deze verdeelt maximaal 3 g natriumfenylbutyraat per maatstreep van 250 mg.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap.
- Borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gehalte van klinisch belangrijke elektrolyten:

- PHEBURANE bevat 124 mg (5,4 mmol) natrium per gram natriumfenylbutyraat, overeenstemmend met 2,5 g (108 mmol) natrium per 20 g natriumfenylbutyraat, de maximale dagelijkse dosis. Voorzichtigheid is daarom geboden bij patiënten met een congestieve hartinsufficiëntie of ernstige nierinsufficiëntie en in klinische situaties die natriumretentie met oedeem inhouden.
- Daar renale uitscheiding van fenylacetylglutamine een urinekaliumverlies kan induceren, dient serumkalium tijdens de therapie gecontroleerd te worden.

Algemene overwegingen

- Zelfs tijdens behandeling kan acute hyperammonemische encefalopatie bij een aantal patiënten voorkomen.
- Daar acute hyperammonemie een medische noodsituatie is, wordt behandeling met PHEBURANE afgeraden.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 124 mg natrium per gram natriumfenylbutyraat, overeenkomend met 6,2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een

volwassene. De maximale dagelijkse dosis van dit geneesmiddel is equivalent aan 125% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse dosis voor natrium.

- PHEBURANE bevat een hoog natriumgehalte. Hier moet in het bijzonder rekening mee gehouden worden bij patiënten die een natriumarm dieet krijgen.
- Dit geneesmiddel bevat 768 mg sucrose per gram natriumfenylbutyraat. Hier moet rekening mee worden gehouden bij patiënten met diabetes mellitus. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van probenecide kan een invloed hebben op de renale uitscheiding van het conjugatieproduct van natriumfenylbutyraat. Gevallen van hyperammonemie, veroorzaakt door haloperidol en valproaat, werden gepubliceerd. Corticosteroiden kunnen lichaamseiwitten afbreken en zodoende de ammoniaplasmaspiegel verhogen. Een frequentere controle van de ammoniaplasmaspiegel wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen ingenomen dienen te worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen effectieve anticonceptie te gebruiken.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van natriumfenylbutyraat bij zwangere vrouwen. Studies bij dieren hebben een reproductieve toxiciteit getoond (zie rubriek 5.3). PHEBURANE mag niet worden ingenomen tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). **Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling.**

Borstvoeding

Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren hebben de excretie van natriumfenylbutyraat/metabolieten in melk aangetoond (zie rubriek 5.3). Het is niet gekend of natriumfenylbutyraat/metabolieten in de moedermelk uitgescheiden worden. Een risico voor pasgeboren kinderen / zuigelingen kan niet uitgesloten worden. PHEBURANE mag niet worden ingenomen bij het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er is geen bewijs beschikbaar dat natriumfenylbutyraat effect heeft op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

PHEBURANE heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij klinisch onderzoek met natriumfenylbutyraat ondervond 56% van de patiënten minstens één neveneffect en 78% van deze neveneffecten was niet verwant met natriumfenylbutyraat.

Neveneffecten hadden hoofdzakelijk betrekking op het voortplantingsstelsel en het maag-darmstelsel.

Tabel met bijwerkingen

In de onderstaande tabel staan alle bijwerkingen vermeld volgens orgaanstelsel, klasse en volgens frequentie. De frequentie is als volgt bepaald: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$) niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Vaak	anemie, trombocytopenie, leukopenie, leukocytose, trombocytemie
	Soms	aplastische anemie, ecchymose
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Vaak	metabole acidose, alkalose, verminderde eetlust
<i>Psychische stoornissen</i>	Vaak	depressie, prikkelbaarheid
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Vaak	syncope, hoofdpijn
<i>Hartaandoeningen</i>	Vaak	oedeem
	Soms	aritmie
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Vaak	buikpijn, braken, misselijkheid, constipatie, dysgeusie
	Soms	pancreatitis, maagzweer, rectale hemorragie, gastritis
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Vaak	huiduitslag, abnormale geur van de huid
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Vaak	renale tubulaire acidose
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	Zeer vaak	amenorroe, onregelmatige menstruatie
<i>Onderzoeken</i>	Vaak	Verlaagd kalium, albumine, totaal eiwit en fosfaat in het bloed. Verhoogd alkalisch fosfatase, transaminases, bilirubine, urinezuur, chloride, fosfaat en natrium in het bloed. Gewichtstoename

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Een mogelijk geval van toxische reactie op natriumfenylbutyraat (450 mg/kg/d) werd gemeld bij een meisje van 18 jaar met anorexia dat een metabole encefalopathie ontwikkelde in verband met lactacidase, ernstige hypokaliëmie, pancytopenie, perifere neuropathie en pancreatitis. Na verlaging van de dosis herstelde ze op terugkerende episodes met pancreatitis na. Dit leidde er uiteindelijk toe dat de behandeling werd gestaakt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Er deed zich slechts één geval van overdosering voor bij een kind van 5 maanden oud, een accidenteel en uniek toegediende dosis van 10 g (1370 mg/kg). De patiënt vertoonde hierna diarree, geprikkeldheid en metabolische acidose met hypokaliëmie. De patiënt genas binnen 48 uur na een symptomatische behandeling.

Deze symptomen zijn consistent met de accumulatie van fenylacetaat, die een dosesbeperkende neurotoxiciteit toonde bij intraveneuze toediening aan doses tot 400 mg/kg/dag. De uitingen van neurotoxiciteit waren overwegend slaperigheid, vermoeidheid en licht gevoel in het hoofd. Minder

voorkomende uitingen waren confusie, hoofdpijn, dysgeusie, hypoacusis, desoriëntatie, verzwakt geheugen en verslechtering van een preëxistente neuropathie.

In het geval van overdosering dient de behandeling stopgezet te worden en dienen maatregelen genomen te worden ter ondersteuning van de vitale functies. Hemodialyse of peritoneale dialyse kunnen hulp bieden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere producten voor spijsverteringskanaal en stofwisseling, verscheidene producten voor spijsverteringskanaal en stofwisseling, ATC-code: A16AX03.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Natriumfenylbutyraat is een *pro-drug* en wordt snel gemetaboliseerd tot fenylacetaat. Fenylacetaat is een metabolisch actief bestanddeel dat via acetylatie met glutamine conjugeert en fenylacetylglutamine vormt, dat vervolgens wordt uitgescheiden door de nieren. Op molair vlak is fenylacetylglutamine vergelijkbaar met ureum (ze bevatten elk 2 mol stikstof) en biedt daarom een alternatieve route voor de uitscheiding van stikstofafval.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Op basis van studies naar de uitscheiding van fenylacetylglutamine bij patiënten met ureumcyclusstoornissen, kan geschat worden dat voor elke toegediende gram natriumfenylbutyraat tussen 0,12 en 0,15 g stikstof in de vorm van fenylacetylglutamine geproduceerd wordt. Zodoende verlaagt natriumfenylbutyraat hoge ammonia- en glutamineplasmaspiegels bij patiënten met ureumcyclusstoornissen. Een vroegtijdige diagnose en het onmiddellijk starten van de behandeling zijn belangrijk teneinde de overlevingskansen en de klinische prognose te verbeteren.

Bij patiënten bij wie de aandoening pas *later* optrad, inclusief vrouwen heterozyoot voor ornithinetranscarbamylosedeficiëntie, en die herstelden van een aanval van hyperammoniëmische encefalopathie en daarna chronisch behandeld werden met een eiwitarm dieet en natriumfenylbutyraat, was het overlevingspercentage 98%. De meerderheid van de onderzochte patiënten had een IQ van gemiddeld tot laag gemiddeld/op de rand van mentale achterstand. Hun cognitieve prestaties bleven relatief stabiel gedurende de fenylbutyraattherapie. Een omkering van eerder bestaande neurologische beschadiging bij behandeling is onwaarschijnlijk en sommige patiënten blijven neurologisch achteruitgaan.

Levenslange behandeling met PHEBURANE kan noodzakelijk zijn, tenzij wordt gekozen voor orthotrope levertransplantatie.

Pediatrische patiënten

Vroeger waren de *neonatale vormen* van ureumcyclusstoornissen bijna altijd fataal binnen het eerste levensjaar, zelfs bij behandeling met peritoneale dialyse en essentiële aminozuren of hun stikstofvrije analogen. Hemodialyse, het gebruik van alternatieve uitscheidingswegen voor stikstofafval (natriumfenylbutyraat, natriumbenzoaat en natriumfenylacetaat), een eiwitarm dieet en, in sommige gevallen, een supplement aan essentiële aminozuren, deed de overlevingskansen van pasgeborenen, bij wie de diagnose na de geboorte (doch binnen de eerste levensmaand) gesteld werd, toenemen tot ongeveer 80%. De meeste sterfgevallen kwamen voor tijdens een aanval van acute hyperammonemische encefalopathie. Een mentale achterstand kwam vaak voor bij patiënten met een neonatale vorm van de aandoening.

Bij patiënten bij wie de diagnose gesteld werd tijdens de zwangerschapsperiode en die behandeld werden vóór enige aanval van hyperammonemische encefalopathie, was de overleving 100%, maar zelfs deze patiënten vertoonden achteraf vaak een cognitieve verzwakking of andere neurologische gebreken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Fenylbutyraat wordt geoxideerd tot fenylacetaat, dat enzymatisch conjugeert met glutamine tot fenylacetylglutamine in lever en nieren. Fenylacetaat wordt ook gehydrolyseerd door esterasen in de lever en het bloed.

Plasma- en urineconcentraties van fenylbutyraat en zijn metabolieten werden verkregen na toediening van één enkele dosis natriumfenylbutyraat van 5 g aan nuchtere, gezonde volwassenen en na toediening van één enkele of herhaalde doses tot 20 g per dag bij patiënten met ureumcyclusstoornissen, hemoglobinoïden en cirrose (ongecontroleerd onderzoek). De verdeling van fenylbutyraat en zijn metabolieten werd eveneens onderzocht bij kankerpatiënten na intraveneuze infusie van natriumfenylbutyraat (tot 2 g/m²) of fenylacetaat.

Absorptie

Fenylbutyraat wordt snel geabsorbeerd in nuchtere toestand. Vijftien minuten na toediening van een enkele orale dosis natriumfenylbutyraat van 5 g, in granulaatvorm, werden meetbare plasmaspiegels fenylbutyraat waargenomen. De gemiddelde tijd tot de maximale concentratie was 1 uur en de gemiddelde maximale concentratie bedraagt 195 µg/ml. De eliminatiehalfwaardetijd werd geschat op 0,8 uur.

De invloed van voedsel op de absorptie is onbekend.

Distributie

Het distributievolume van fenylbutyraat is 0,2 l/kg.

Biotransformatie

Meetbare plasmaspiegels fenylacetaat en fenylacetylglutamine werden waargenomen respectievelijk 30 en 60 minuten na toediening van een enkele dosis natriumfenylbutyraat van 5 g, in granulaatvorm. De gemiddelde tijd tot maximale concentratie, gemiddeld respectievelijk 45,3 en 62,8 µg/ml, bedroeg respectievelijk 3,55 en 3,23 uur. De eliminatiehalfwaardetijd werd geschat op respectievelijk 1,3 en 2,4 uur.

Onderzoek met hoge intraveneuze doses fenylacetaat vertoonde een niet-lineaire farmacokinetiek, gekenmerkt door een verzadigbaar metabolisme tot fenylacetylglutamine met eliminatie-inductie. Herhaalde toediening van fenylacetaat toonde het bewijs van een inductie van de klaring.

Bij de meerderheid van de patiënten met een ureumcyclusstoornis of hemoglobinoïden werden echter, na verscheidene doses fenylbutyraat (300-650 mg/kg/dag tot 20 g/dag), geen plasmaspiegels fenylacetaat waargenomen na een nuchtere nacht. Bij patiënten met een gestoorde leverfunctie kan de omzetting van fenylacetaat tot fenylacetylglutamine relatief trager verlopen. Na herhaalde orale toediening van natriumfenylbutyraat (20 g per dag in drie doses), vertoonden drie (van de 6) cirrosepatiënten op de derde dag van de behandeling blijvende fenylacetaat-plasmaspiegels die vijf maal hoger waren dan werd bereikt na de eerste dosis.

In gezonde vrijwilligers werden, naargelang het geslacht, verschillen waargenomen in de farmacokinetische parameters van fenylbutyraat en fenylacetaat (AUC en C_{max} ongeveer 30 - 50% hoger bij vrouwen) maar niet in deze van fenylacetylglutamine. Dit zou te wijten kunnen zijn aan de lipofiliciteit van natriumfenylbutyraat en de daaruit volgende verschillen in distributievolume.

Eliminatie

Ongeveer 80 - 100% van het medicijn wordt binnen 24 uur door de nieren uitgescheiden in de vorm van het conjugatieproduct, fenylacetylglutamine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Prenatale blootstelling van jonge ratten aan fenylacetaat (de werkzame metabooliet van fenylbutyraat) veroorzaakte laesies in de piramidale cellen van de cortex; de dendritische uitsteeksels werden langer en dunner dan normaal en verminderden in aantal (zie rubriek 4.6).

Bij de subcutane toediening van hoge doses fenylacetaat (190-474 mg/kg) aan jonge ratten, werd een verminderde groei en toenemend verlies van neuronen vastgesteld, evenals een afname van myeline in het CZS. De rijping van de cerebrale synapsen was vertraagd en het aantal functionerende zenuwuiteinden in het cerebrum werd gereduceerd, hetgeen resulteerde in een verzwakte hersengroei. (zie rubriek 4.6).

Natriumfenylbutyraat was negatief in twee mutageniciteitstudies, de Ames-test en micronucleustest. Resultaten wijzen uit dat natriumfenylbutyraat geen mutageen effect uitoefent in de Ames-test, met en zonder metabolische activering. De resultaten van de micronucleus test tonen aan dat natriumfenylbutyraat niet geacht wordt enig clastogeen effect uit te oefenen bij ratten, behandeld met toxische of niet-toxische doses (onderzocht 24 en 48 uur na één enkele orale toediening van 878 tot 2800 mg/kg).

Carcinogeniteits- en vruchtbaarheidsstudies werden niet uitgevoerd met natriumfenylbutyraat.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Suikerbolletjes (sucrose en maïszetmeel),
hypromellose,
ethylcellulose N7,
macrogol 1500,
povidon K25

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.
Na eerste opening binnen 45 dagen gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet van toepassing.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-flacon, kindveilige sluiting met droogmiddel, met 174 g granulaat.
Elke doos bevat één flacon.
Er is een geijkte maatlepel bijgeleverd.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Indien het granulaat wordt gemengd met vast voedsel of vloeistof, is het belangrijk dat het mengsel onmiddellijk na het mengen ingenomen wordt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eurocept International BV
Traggans 5
1244 RL Ankeveen
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/822/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 juli 2013

Datum van laatste verlenging: 21 maart 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Eurocept International BV
Traggans 5
1244 RL Ankeveen
Nederland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

ETIKET OP DOOS EN FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PHEBURANE 483 mg/g granulaat.
natriumfenylbutyraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke gram granulaat bevat 483 mg natriumfenylbutyraat

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

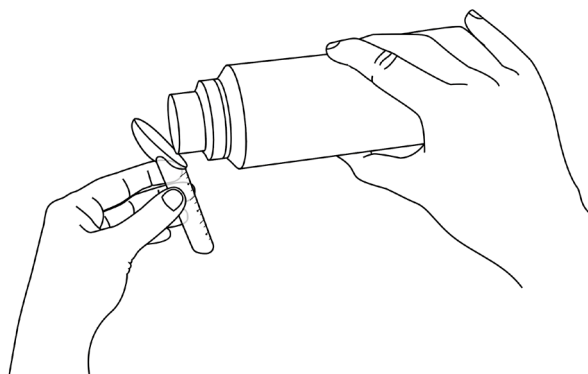
Bevat natrium en sucrose.
Zie bijsluiter voor bijkomende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat.
Doos: Eén flacon met 174 g granulaat.
Flacon: 174 g granulaat.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Gebruik alleen de geijkte maatlepel die is bijgeleverd.



**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na eerste opening binnen 45 dagen gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/822/001

13. PARTIJNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

PHEBURANE 483 mg/g {alleen voor doos}

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:

SN:

NN:

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

PHEBURANE 483 mg/g granulaat Natriumfenylbutyraat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is PHEBURANE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is PHEBURANE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

PHEBURANE bevat de werkzame stof natriumfenylbutyraat. Dit wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten van alle leeftijden met stoornissen in de ureumcyclus. Deze zeldzame aandoeningen worden veroorzaakt door een gebrek aan bepaalde leverenzymen die nodig zijn voor het verwijderen van overtollig stikstof in de vorm van ammoniak.

Stikstof is een bouwstof van eiwitten, die een essentieel onderdeel vormen van het voedsel dat we eten. Omdat het lichaam eiwit afbreekt na het eten, stapelt overtollig stikstof, in de vorm van ammoniak, zich op omdat het lichaam het niet kan verwijderen. Ammoniak is vooral giftig voor de hersenen en leidt in ernstige gevallen tot een vermindering in bewustzijn en tot coma.

PHEBURANE helpt het lichaam de overtollige stikstof te verwijderen, waardoor de hoeveelheid ammonia in uw lichaam minder wordt. PHEBURANE moet echter gebruikt worden samen met een dieet met minder eiwitten dat door uw arts of diëtist voor u wordt opgesteld. U moet dit dieet nauwkeurig volgen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.
- U bent zwanger.
- U geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u PHEBURANE gebruikt:

- Als u congestief hartfalen hebt (een hartziekte waarbij het hart niet genoeg bloed kan rondpompen in uw lichaam), of een vermindering van uw nierfunctie.

- Als u een verminderde nier- of leverfunctie hebt, aangezien PHEBURANE via de nieren en de lever uit het lichaam wordt verwijderd.

PHEBURANE zal niet het optreden van een acute verhoging van ammoniak in het bloed voorkomen, een aandoening die gewoonlijk een medisch spoedgeval vormt. Als dit zich voordoet, krijgt u symptomen zoals misselijkheid, braken en verwardheid, en is dringend medische hulp vereist.

Indien u laboratoriumtesten nodig hebt, is het belangrijk dat u uw arts eraan herinnert dat u PHEBURANE gebruikt, omdat natriumfenylbutyraat bepaalde laboratoriumtestresultaten kan verstoren (zoals bloedelektrolyten of eiwit, of leverfunctietesten).

Raadpleeg in geval van twijfel uw arts of apotheker.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast PHEBURANE nog andere geneesmiddelen of hebt u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het is vooral belangrijk uw arts op de hoogte te brengen als u medicijnen neemt die het volgende bevatten:

- valproaat (een geneesmiddel tegen epilepsie);
- haloperidol (dat gebruikt wordt bij bepaalde psychotische stoornissen);
- corticosteroiden (geneesmiddelen die gebruikt worden om pijn te bestrijden bij ontsteking);
- probenecide (voor het behandelen van hyperurikemie, hoge concentraties urinezuur in het bloed, wat voorkomt bij jicht).

Deze geneesmiddelen zouden invloed kunnen hebben op de werking van PHEBURANE en u moet meer bloedonderzoeken laten uitvoeren. Als u niet zeker weet of uw medicijnen deze stoffen bevatten, moet u contact opnemen met uw dokter of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik PHEBURANE niet indien u zwanger bent, omdat dit geneesmiddel uw ongeboren baby kan schaden.

Als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent, **moet u tijdens de behandeling met PHEBURANE een doeltreffend voorbehoedmiddel gebruiken**. Uw arts kan u meer informatie geven.

Gebruik PHEBURANE niet indien u borstvoeding geeft, omdat dit geneesmiddel in de moedermelk opgenomen kan worden en zo uw baby mogelijk kan schaden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat PHEBURANE invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

PHEBURANE bevat natrium en sucrose

Dit geneesmiddel bevat 124 mg (5,4 mmol) natrium per 1 g natriumfenylbutyraat. Vraag advies aan uw arts of apotheker als u dagelijks 3 gram of meer nodig hebt gedurende een lange periode, vooral als u geadviseerd werd om een zoutarm (natriumarm) dieet te volgen.

Dit geneesmiddel bevat 768 mg sucrose per 1 g natriumfenylbutyraat. Hier moet rekening mee worden gehouden als u diabetes mellitus hebt. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt (intolerantie), neem dan contact met hem of haar op voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dosering

De dagelijkse dosis PHEBURANE wordt bepaald op basis van uw lichaamsgewicht of lichaamsoppervlak en aangepast naargelang uw eiwitolerantie en dieet. U hebt daarom regelmatig een bloedonderzoek nodig, om de juiste dagelijkse dosis te bepalen. Uw arts zal u vertellen hoeveel granulaat u moet innemen.

Toedieningsmethode

PHEBURANE dient te worden ingenomen via de mond. Omdat het langzaam oplost, mag PHEBURANE niet worden toegediend via een maagkatheter (een buisje dat door de onderbuik naar de maag gaat) of via een neussonde (een buisje dat door de neus naar de maag gaat).

PHEBURANE moet gebruikt worden in combinatie met een speciaal eiwitarm dieet.

U dient PHEBURANE bij elke maaltijd of voeding in te nemen. Bij kleine kinderen kan dit 4 tot 6 keer per dag zijn.

De doses PHEBURANE die door uw arts zijn voorgeschreven, worden aangegeven in gram natriumfenylbutyraat. Een geijkte maatlepel is bijgeleverd met dit geneesmiddel. Hiermee kan maximaal 3 g natriumfenylbutyraat per keer worden verdeeld. Gebruik alleen deze maatlepel om de dosis PHEBURANE af te meten. De maatlepel mag voor geen enkel ander geneesmiddel gebruikt worden.

Om de dosis af te meten:

- De lijntjes op de lepel geven de hoeveelheid PHEBURANE aan in gram natriumfenylbutyraat. Neem de juiste hoeveelheid, die uw arts u heeft voorgeschreven.
- Giet het granulaat direct in de lepel zoals aangeduid op de tekening (op de buitenverpakking en in deze bijsluiter).
- Tik een keer met de lepel op een tafel, zodat het granulaat een horizontaal oppervlak vormt, en vul de lepel verder indien nodig.

Het granulaat kan direct worden doorgeslikt met een vloeistof (water, vruchtensappen of eiwitvrije zuigelingenvoeding) of worden verdeeld over een eetlepel met vast voedsel (aardappelpuree of appelmoes). Als u het granulaat mengt met voedsel is het van belang dat u het onmiddellijk inneemt. Dit voorkomt dat het granulaat een smaakje gaat krijgen.

Het gebruik van dit geneesmiddel en het volgen van een dieet zijn levenslang noodzakelijk.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Patiënten die zeer hoge doses natriumfenylbutyraat hebben ingenomen, hebben het volgende ondervonden:

- slaperigheid, vermoeidheid, licht gevoel in het hoofd en minder vaak, confusie
- hoofdpijn
- veranderingen van smaak (smaakverstoringen)
- vermindering van het gehoor
- desoriëntatie
- aangetast geheugen
- verergering van bestaande neurologische problemen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of met de dienst spoedgevallen van het dichtstbijzijnde ziekenhuis voor een gepaste behandeling wanneer u één van deze symptomen ervaart.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem de volgende dosis zo snel mogelijk bij de volgende maaltijd. Zorg ervoor dat er ten minste drie uur tussen twee doses zit. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Hebt u nog vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bij aanhoudend braken moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts of apotheker.

Bijwerkingen die zeer vaak voorkomen (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 personen): onregelmatige menstratiecyclus of uitblijven van de menstruatie bij vruchtbare vrouwen. Indien u seksueel actief bent en uw menstratiecyclus plotseling stopt, ga er dan niet direct vanuit dat dit door het gebruik van PHEBURANE komt; u kunt ook zwanger zijn (zie “Zwangerschap en borstvoeding” hierboven) of in de menopauze zijn.

Bijwerkingen die vaak voorkomen (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 100 personen): veranderingen van bloedceltelling (rode cellen, witte cellen, bloedplaatjes), veranderingen in de hoeveelheid bicarbonaat in het bloed, verminderde eetlust, depressie, prikkelbaarheid, hoofdpijn, flauwvallen, vloeistofretentie (vasthouden van vocht, waardoor zwelling optreedt), verstoringen van de smaak, buikpijn, braken, misselijkheid, constipatie, abnormale geur van de huid, huiduitslag, abnormale nierfunctie, gewichtstoename afwijkende laboratoriumtestwaarden.

Bijwerkingen die soms voorkomen (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 1000 personen): gebrek aan rode bloedcellen als gevolg van falende werking van het beenmerg, blauwe plekken, hartritmestoornis, rectale bloeding, maagontsteking, maagzweer, ontsteking van de alvleesklier.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Na eerste opening moet PHEBURANE binnen 45 dagen worden gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is natriumfenylbutyraat.

Elke gram granulaat bevat 483 mg natriumfenylbutyraat.
De andere stoffen in dit middel zijn suikerbolletjes (sucrose en maïszetmeel, zie rubriek 2: PHEBURANE bevat sucrose), hypromellose, ethylcellulose N7, macrogol 1500, povidon K25.

Hoe ziet PHEBURANE eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

PHEBURANE-granulaat is wit tot gebroken wit.

Het granulaat is verpakt in een plastic flacon met kindveilige sluiting en droogmiddel.

Elke flacon bevat 174 g granulaat.

Eke doos bevat 1 flacon.

Er is een geijkte maatlepel bijgeleverd.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Eurocept International BV

Traggans 5

1244 RL Ankeveen

Nederland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Magyarország

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Danmark

FrostPharma AB

Tlf: +45 808 20 101

info@frostpharma.com

Malta

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Deutschland

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Nederland

Eurocept International BV

Tel: +31 35 528 39 57

info@euroceptpharma.com

Eesti

FrostPharma AB

Tel: +46 775 86 80 02

info@frostpharma.com

Norge

FrostPharma AB

Tlf: +47 815 03 175

info@frostpharma.com

Ελλάδα

Lucane Pharma

Τηλ: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Österreich

Lucane Pharma

Tel: + 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

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

