

**VEDLEGG I
PREPARATOMTALE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

PHEBURANE 483 mg/g, granulat

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert gram granulat inneholder 483 mg natriumfenylbutyrat.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hvert gram natriumfenylbutyrat inneholder 124 mg (5,4 mmol) natrium og 768 mg sakkarose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Granulat.

Hvitt til offwhite granulat.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

PHEBURANE er indisert som adjuvant terapi ved kronisk behandling av forstyrrelser i ureasyklus, blant annet mangel på karbamylfosfatsyntetase, ornitintranskarbamylase eller argininosuksinatsyntetase.

Legemidlet er indisert hos alle pasienter der sykdommen *debuterer neonatalt* (komplett enzymmangel som sees i løpet av de første 28 levedøgn). Det er også indisert hos pasienter der sykdommen debuterer sent (delvis enzymmangel som sees etter første levemåned), og som tidligere har hatt hyperammonemisk encefalopati.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med PHEBURANE bør overvåkes av en lege med erfaring fra behandling av forstyrrelser i ureasyklus.

Dosering

Daglig dose bør justeres individuelt i henhold til pasientens proteintoleranse og hvor høyt daglig proteininntak som er nødvendig for å fremme vekst og utvikling.

Vanlig daglig dose av natriumfenylbutyrat i henhold til klinisk erfaring er:

- 450 - 600 mg/kg/dag hos barn som veier mindre enn 20 kg
- 9,9 - 13,0 g/m²/dag hos barn som veier mer enn 20 kg, ungdom og voksne

Sikkerhet og effekt av doser på mer enn 20 g/dag med natriumfenylbutyrat har ikke blitt fastslått.

Behandlingskontroll

Plasmakonsentrasjonen av ammoniakk, arginin, essensielle aminosyrer (særlig aminosyrer med forgrenede kjeder), karnitin og serumproteiner bør holdes innen normalområdet. Plasmaglutamin bør holdes på et nivå under 1 000 mikromol/l

Ernæringsbehandling

PHEBURANE må kombineres med en proteinreduert diett og i noen tilfeller med tilskudd av essensielle aminosyrer og karnitin.

Citrullin- eller arginintilskudd er nødvendig hos pasienter som har fått diagnostisert *neonatal* form av karbamylfosfatsyntetase- eller ornitintranskarbamylasemangel, i en dose på 0,17 g/kg/døgn eller 3,8 g/m²/døgn. Arginintilskudd er nødvendig hos pasienter som har fått diagnostisert mangel på argininosuksinatsyntetase, i en dose på 0,4-0,7 g/kg/døgn eller 8,8-15,4 g/m²/døgn.

Hvis kaloritilskudd er indisert, anbefales et proteinfritt produkt.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Siden omdanning og utskillelse av natriumfenylbutyrat involverer lever og nyrer, må PHEBURANE brukes med forsiktighet hos pasienter med lever- og nyreinsuffisiens.

Administrasjonsmåte

PHEBURANE skal tas oralt. På grunn av langsom oppløsning bør PHEBURANE ikke administreres via nese- eller magesonde.

Den totale daglige dosen skal deles inn i like mengder og gis ved hvert måltid eller mating (f.eks. 4 - 6 ganger pr. dag til små barn). Granulatet kan svelges som det er med drikke (vann, fruktjuicer, spedbarnsdrikker uten protein) eller strødd på en skjefull mat (potetstappe eller eplemos). I dette tilfellet er det viktig at det tas straks for å bibeholde smaksmaskeringen.

En PHEBURANE-dose uttrykkes i gram med natriumfenylbutyrat. En kalibrert måleskje medfølger og gir opp til 3 g natriumfenylbutyrat med en gradering på 250 mg.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Graviditet
- Amming

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Innhold av klinisk viktige elektrolytter

- PHEBURANE inneholder 124 mg (5,4 mmol) natrium pr. gram natriumfenylbutyrat, noe som tilsvarer 2,5 g (108 mmol) natrium pr. 20 g natriumfenylbutyrat, som er maksimal daglig dose. PHEBURANE må derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt eller alvorlig nyreinsuffisiens, ved kliniske tilstander der det foreligger natriumretensjon med ødemdannelse
- Serumkalium bør overvåkes under behandlingen siden renal utskillelse av fenylacetylglutamin kan forårsake kaliumtap via urinen

Andre hensyn

- Selv under behandlingen kan akutt hyperammonemisk encefalopati oppstå hos et visst antall pasienter.
- PHEBURANE anbefales ikke ved behandling av akutt hyperammonemi, som er en akuttmedisinsk tilstand.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

- Dette legemidlet inneholder 124 mg natrium per gram med natriumfenylbutyrat. Dette tilsvarer 6,2 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium. Maksimal daglig dose av dette legemidlet tilsvarer 125 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak for natrium.
PHEBURANE er ansett som «natriumrik». Personer som er på en saltfattig diett bør ta spesielt hensyn til dette.
- Dette legemidlet inneholder 768 mg sukrose per gram med natriumfenylbutyrat. Dette må tas med i vurderingen for pasienter med diabetes mellitus (sukkersyke). Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose-malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig administrasjon med probenecid kan påvirke renal utskillelse av det konjugerte produktet av natriumfenylbutyrat.

Det har blitt publisert rapporter om hyperammonemi induisert av haloperidol og av valproat. Kortikosteroider kan forårsake nedbrytning av vevsprotein og kan derfor øke plasmakonsentrasjonen av ammoniakk. Hyppigere overvåking av plasmakonsentrasjonen av ammoniakk anbefales dersom disse legemidlene må brukes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon for menn og kvinner

Sikker prevensjon må benyttes av fertile kvinner.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data fra bruk av natriumfenylbutyrat hos gravide kvinner.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Pheburane er kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3). Fruktbare kvinner må bruke sikker prevensjon under behandlingen.

Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske / toksikologiske data hos dyr har vist utskillelse av natriumfenylbutyrat / metabolitter i melk (se pkt. 5.3). Det er ukjent om natriumfenylbutyrat / metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte / spedbarn kan ikke utelukkes. Pheburane er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data om effekten av natriumfenylbutyrat på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

PHEBURANE har ubetydelig påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

I de kliniske studiene med natriumfenylbutyrat, opplevde 56 % av pasientene minst én bivirkning og 78 % av disse ble ansett for å ikke være tilknyttet natriumfenylbutyrat.

Bivirkningene omfattet hovedsakelig lidelser i kjønnsorganer og gastrointestinale sykdommer.

Bivirkningstabell

I tabellen nedenfor er bivirkninger oppført i henhold til systemorganklasse og frekvens. Frekvens defineres som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), svært sjeldne ($< 1/10,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Vanlige	Anemi, trombocytopeni, leukopeni, leukocytose, trombocytemi
	Mindre vanlige	Aplastisk anemi, ekkymose
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Vanlige	Metabolsk acidose, alkalose, nedsatt appetitt
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Vanlige	Depresjon, irritabilitet
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Vanlige	Synkope, hodepine
<i>Hjertesykdommer</i>	Vanlig	Ødem
	Mindre vanlige	Arytmi
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Vanlige	Abdominale smerter, oppkast, kvalme, obstipasjon, dysgeusi
	Mindre vanlige	Pankreatitt, magesår, rektal blødning, gastritt
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Vanlige	Utslett, unormal kroppslukt
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	Vanlige	Renal tubulær acidose
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	Svært vanlige	Amenoré, uregelmessig menstruasjon
<i>Undersøkelser</i>	Vanlige	Nedsatt mengde kalium, albumin, totalt protein og fosfat i blod. Økte alkaliske fosfataser, transaminaser, bilirubin, urinsyre, klorid, fosfat og natrium i blod. Økt vekt

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Et sannsynlig tilfelle av toksisk reaksjon på natriumfenylbutyrat (450 mg/kg/d) ble rapportert hos en 18 år gammel anorektisk kvinnelig pasient som utviklet metabolsk encefalopati assosiert med laktacidose, alvorlig hypokalemi, pancytopeni, perifer neuropati og pankreatitt. Hun kom seg igjen etter en dosereduksjon med unntak av tilbakevendende episoder av pankreatitt som til slutt førte til at behandlingen ble seponert.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ett tilfelle av overdosering skjedde hos et 5 måneder gammelt spedbarn, med en overdose på 10 g (1370 mg/kg). Pasienten utviklet diaré, irritabilitet og stoffskifte-acidose med hypokalemi. Pasienten kom seg etter 48 timer symptomatisk behandling.

Disse symptomene er overensstemmende med akkumulering av fenylacetat, som viste dosebegrensende neurotoksisitet ved intravenøs administrering av doser på opptil 400 mg/kg/døgn. Symptomene på neurotoksisitet var hovedsakelig somnolens, slapphet og svimmelhet. Mindre

vanlige symptomer var forvirring, hodepine, dysgeusi, hypakusi, desorientering, svekket hukommelse og forverring av eksisterende neuropati .

Ved overdosering skal behandlingen seponeres og støttende behandling startes. Hemodialyse eller peritoneal dialyse kan være gunstig .

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16AX03.

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Natriumfenylbutyrat er et prodrug og metaboliseres raskt til fenylacetat. Fenylacetat er en metabolsk aktiv forbindelse som konjugeres med glutamin via acetylering og danner fenylacetylglutamin som deretter skilles ut via nyrene. På molar basis kan fenylacetylglutamin sammenlignes med urea (begge inneholder 2 mol nitrogen) og fungerer derfor som en alternativ vei for utskillelse av overskuddsnitrogen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Basert på studier av utskillelse av fenylacetylglutamin hos pasienter med forstyrrelser i ureasyklus er det mulig å anslå at for hvert gram natriumfenylbutyrat som administreres, produseres det mellom 0,12 og 0,15 gram fenylacetylglutamin-nitrogen. Natriumfenylbutyrat reduserer følgelig forhøyede plasmakonsentrasjoner av ammoniakk og glutamin hos pasienter med ureasyklusforstyrrelser. Det er viktig at diagnosen stilles tidlig, og at behandling startes umiddelbart for å forbedre overlevelsen og det kliniske utfallet.

Hos pasienter med sent innsettende mangel, inkludert kvinner som er heterozygote for ornitintranskarnbamoylase-mangel, som har kommet seg etter hyperammonemisk encefalopati, og som så ble behandlet kronisk med proteinfattig diett, var overlevelsesraten 98 %. De fleste pasientene som ble testet, hadde en IQ som var gjennomsnittlig til lav gjennomsnittlig/grensede til mentalt tilbakestående. Den kognitive ytelsen holdt seg relativt stabil under fenylbutyrat-behandlingen. Reversering av eksisterende nevrologisk svekkelse vil etter all sannsynlighet ikke finne sted med behandlingen. Hos noen kan den nevrologiske nedbrytingen fortsette.

PHEBURANE kan være påkrevd resten av levetiden med mindre det velges en ortotrop levertransplantasjon.

Pediatrik populasjon

Ureasyklusforstyrrelser som debuterer neonatalt, var tidligere nesten alltid dødelig i løpet av første leveår, selv om pasientene ble behandlet med peritoneal dialyse og essensielle aminosyrer eller nitrogenfrie aminosyreanaloger. Med hemodialyse, bruk av alternative utskillellesveier for overskuddsnitrogen (natriumfenylbutyrat, natriumbenzoat og natriumfenylacetat), proteinredusert diett og i noen tilfeller tilskudd av essensielle aminosyrer har overlevelsen hos nyfødte som ble diagnostisert etter fødselen (men i løpet av første levemåned), økt til nesten 80 %; de fleste dødsfallene forekom under en episode av akutt hyperammonemisk encefalopati. Pasienter med neonatal debut av sykdommen hadde høy insidens av mental retardasjon.

Hos pasienter som ble diagnostisert i fostertiden, og som ble behandlet før det inntraff noen episode av hyperammonemisk encefalopati, var overlevelsen 100 %, men selv blant disse pasientene viste mange etter hvert kognitiv svikt eller andre nevrologiske forstyrrelser.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Fenylbutyrat er kjent for å oksydere til fenylacetat, som blir enzymisk konjugert med glutamin til å danne fenylacetylglutamin i lever og nyrer. Fenylacetat blir også hydrolysert av esteraser i lever og blod.

Plasma- og urinkonsentrasjoner av fenylbutyrat og dets metabolitter er målt hos fastende friske voksne som fikk en enkeltdose på 5 g natriumfenylbutyrat, og hos pasienter med ureasyklusforstyrrelser, hemoglobinopati og cirrhose som fikk enkeltdoser og gjentatte orale doser på opptil 20 g/døgn (ukontrollerte studier). Fordelingen av fenylbutyrat og dets metabolitter er også studert hos kreftpasienter etter intravenøs infusjon av natriumfenylbutyrat (opptil 2 g/m²) eller fenylacetat.

Absorpsjon

Fenylbutyrat absorberes raskt under faste. Etter en enkelt oral dose på 5 g natriumfenylbutyrat, i form av tabletter, påvises målbare plasmakonsentrasjoner av fenylbutyrat 15 minutter etter dosering. Gjennomsnittlig tid til maksimalkonsentrasjon er 1,35 time, og gjennomsnittlig maksimalkonsentrasjon er 218 mikrog/ml. Eliminasjonshalveringstid ble anslått til 0,8 timer. Effekten av mat på absorpsjonen er ikke kjent.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet for fenylbutyrat er 0,2 l/kg.

Biotransformasjon

Etter en enkel dose med 5 g natriumfenylbutyrat, i form av granulat, ble målbare plasmakonsentrasjoner av fenylacetat og fenylacetylglutamin påvist henholdsvis 30 og 60 minutter etter dosering. Gjennomsnittlig tid til maksimalkonsentrasjon nås, er henholdsvis 3,74 og 3,43 timer, og gjennomsnittlig maksimalkonsentrasjon er henholdsvis 48,5 og 68,5 mikrog/ml. Eliminasjonshalveringstid ble anslått til henholdsvis 1,3 og 2,4 timer.

Studier med store intravenøse doser fenylacetat viste ikke-lineære farmakokinetiske egenskaper karakterisert ved mettbart metabolisme av fenylacetylglutamin. Gjentatt dosering med fenylacetat gir belegg for en induksjon av clearance.

Hos de fleste pasientene med forstyrrelser i ureasyklus eller hemoglobinopati som fikk ulike doser av fenylbutyrat (300-650 mg/kg/døgn opp til 20 g/døgn), kunne det ikke påvises noen plasmakonsentrasjon av fenylacetat etter faste over natten. Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon kan omdannelsen av fenylacetat til fenylacetylglutamin være relativt langsommere. Tre (av seks) pasienter med cirrhose som fikk gjentatt oral dosering av natriumfenylbutyrat (20 g/døgn i tre doser) viste den tredje dagen vedvarende plasmakonsentrasjoner av fenylacetat som var fem ganger høyere enn de som ble oppnådd etter første dose.

Hos friske frivillige ble det funnet forskjeller basert på kjønn i farmakokinetiske parametere av fenylbutyrat og fenylacetat (AUC og C_{maks.} ca. 30 - 50 % større hos kvinner), men ikke for fenylacetylglutamin. Dette kan skyldes at natriumfenylbutyrat er lipofilt, noe som fører til forskjeller i distribusjonsvolum mellom menn og kvinner.

Ekskresjon

Ca. 80 - 100 % av legemidlet blir skilt ut av nyrene i løpet av 24 timer som det konjugerte produktet, fenylacetylglutamin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prenatal eksponering av rotteunger til fenylacetat (den aktive metabolitten av fenylbutyrat) ga lesjoner i kortikale pyramidale celler; dendrittiske utløpere var lengre og tynnere enn normalt og redusert i antall (se pkt. 4.6).

Når høye doser fenylacetat (190–474 mg/kg) ble gitt subkutant til rotteunger, ble det observert redusert proliferasjon og økt tap av nevroner, samt reduksjon i CNS myelin. Cerebral synapse modning ble hemmet og antall fungerende nerveterminaler i cerebrum redusert, noe som resulterte i svekket hjernevekst. (se pkt. 4.6).

Natriumfenylbutyrat gav negativt resultat i to mutagenisitetstester, dvs. Ames test og mikronukleus-test. Resultatene tilsier at natriumfenylbutyrat ikke induserer mutagene effekter med eller uten metabolsk aktivering i Ames test.

Resultatene fra mikronukleustesten tyder på at natriumfenylbutyrat ikke ble ansett for å ha produsert noen klastogene effekter hos rotter behandlet ved toksiske og ikke-toksiske dosenivåer (undersøkt 24 og 48 timer etter en enkel oral dose på 878 til 2800 mg/kg). Karsinogenisitets- og fertilitetsstudier er ikke gjennomført med natriumfenylbutyrat.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sukkerkuler (sakkarose og maisstivelse)

Hypromellose

Etylcellulose N7

Makrogol 1500

Povidon K25

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Skal brukes innen 45 dager etter at den er åpnet.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ikke relevant.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-flaske, barnesikker lukking med tørkemiddel, inneholder 174 g granulat.

Hver kartong inneholder en flaske.

En kalibrert måleskje medfølger.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Når granulatet blandes med mat eller væske, er det viktig at det tas straks etter at det er blandet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
NEDERLAND

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/822/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31 juli 2013
Dato for siste fornyelse: 21 mars 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
NEDERLAND

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- Risikohåndteringsplan (RMP)

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

KARTONG- OG FLASKEMERKING

1. LEGEMIDLETS NAVN

PHEBURANE 483 mg/g granulat
natriumfenylbutyrat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert gram granulat inneholder 483 mg natriumfenylbutyrat

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

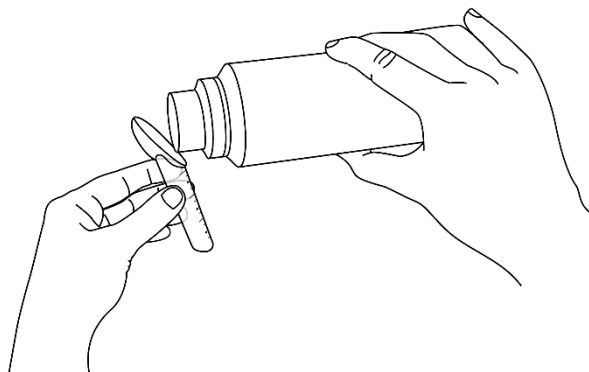
Inneholder natrium og sakkarose.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat.
Kartong: En flaske med 174 g granulat.
Flaske: 174 g granulat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Benytt bare den medfølgende måleskjeen.



6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Skal brukes innen 45 dager etter at den er åpnet.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/822/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

PHEBURANE 483 mg/g granulat{bare for kartong}

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

PHEBURANE 483 mg/g, granulat

natriumfenylbutyrat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva PHEBURANE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker PHEBURANE
3. Hvordan du bruker PHEBURANE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer PHEBURANE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva PHEBURANE er og hva det brukes mot

PHEBURANE inneholder virkestoffet natriumfenylbutyrat som brukes for å behandle pasienter med forstyrrelser i ureasyklus. Disse sjeldne sykdommene skyldes en mangel på visse leverenzymmer og medfører at pasientene ikke er i stand til å skille ut overskudd av nitrogen.

Nitrogen er byggesteiner i proteiner, som er en vesentlig del av maten vi spiser. Siden kroppen bryter ned proteiner etter at man har spist, akkumuleres overskuddsnitrogen, i form av ammoniakk, dersom kroppen ikke kan utskille det. Ammoniakk er spesielt giftig for hjernen og fører i alvorlige tilfeller til nedsatt bevissthetsnivå og koma.

PHEBURANE hjelper kroppen til å eliminere overskuddsnitrogen, og reduserer ammoniakkmengden i kroppen din. PHEBURANE må imidlertid brukes sammen med en proteinfattig diett, som er satt opp for deg av legen og en dietetiker. Du må følge denne dietten nøye.

2. Hva du må vite før du bruker PHEBURANE

Bruk ikke PHEBURANE:

- om du er allergisk (overfølsom) overfor fenylbutyrat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- om du er gravid
- om du ammer

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker PHEBURANE hvis du:

- lider av kongestiv hjertesvikt (en type hjertesykdom der hjertet ikke kan pumpe nok blod rundt i kroppen) eller redusert nyrefunksjon.

- har redusert nyre- eller leverfunksjon, siden PHEBURANE utskilles fra kroppen gjennom nyrer og lever.

PHEBURANE forhindrer ikke at det oppstår en akutt opphopning av ammoniakk i blodet, en tilstand som vanligvis utgjør en medisinsk nødsituasjon. Hvis dette skjer, vil du føle deg uvel (kvalme), være syk (kaste opp), være forvirret og du vil trenge øyeblikkelig hjelp.

Hvis du må ta laboratorieprøver, er det viktig å minne legen på at du tar PHEBURANE, da natriumfenylobutyrat kan forstyrre resultatet av visse laboratorieprøver (så som blodelektrolytter eller protein, eller leverfunksjonstester).

Rådfør deg med lege eller lege eller apotek om du er i tvil.

Andre legemidler og PHEBURANE

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er særlig viktig å fortelle legen om du tar legemidler som inneholder:

- valproat (en antiepileptisk medisin)
- haloperidol (brukt ved visse psykotiske lidelser)
- kortikosteroider (medisiner som brukes for å lindre betente områder av kroppen)
- probenecid (for behandling av hyperurikemi, høyt nivå av urinsyre i blodet, relatert til podagra)

Disse legemidlene kan endre effekten til PHEBURANE, og du vil trenge hyppigere blodprøvekontroller. Hvis du er i tvil om legemidlene du bruker, inneholder disse stoffene, bør du spørre legen eller på apoteket

Graviditet og amming

Bruk ikke PHEBURANE dersom du er gravid, fordi dette legemidlet kan skade det ufødte barnet.

Hvis du er en kvinne som kan bli gravid, **må du bruke sikker prevensjon mens du behandles med PHEBURANE**. Diskuter dette nærmere med legen din.

Bruk ikke PHEBURANE dersom du ammer, fordi dette legemidlet kan gå over i morsmelken og kan skade barnet.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er usannsynlig at PHEBURANE påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

PHEBURANE inneholder natrium og sakkarose

Dette legemidlet inneholder 124 mg (5,4 mmol) natrium pr. 1 g natriumfenylobutyrat. Snakk med legen din eller apoteket dersom du trenger 3 eller flere gram granulat daglig i en lengre periode, spesielt om du går på en saltfattig (natriumfattig) diett.

Dette legemidlet inneholder 768 mg sakkarose pr. 1 g natriumfenylobutyrat. Dette må tas med i vurderingen hvis du har sukkersyke (diabetes mellitus). Hvis legen din har fortalt at det er noen typer sukker du ikke tåler, ta kontakt med legen før du bruker dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker PHEBURANE

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering

Den daglige dosen PHEBURANE vil være basert på din kroppsvekt eller kroppsoverflate og vil justeres i samsvar med din proteintoleranse og diett. Du trenger regelmessige blodprøver for å fastslå riktig daglig dose. Legen din vil informere deg om hvor mye granulater du skal ta..

Administrasjonsmåte

PHEBURANE skal tas gjennom munnen. Fordi det løses opp sakte må ikke PHEBURANE administreres via gastrostomi (slange som går gjennom buken til magen) eller via en nasogastrisk slange (slange som går via nesen til magen).

PHEBURANE skal tas sammen med en proteinfattig diett.

Du skal bruke PHEBURANE ved hvert måltid eller hver mating. For små barn kan dette være 4 til 6 ganger pr. dag.

PHEBURANE-dosene som legen har foreskrevet for deg, er angitt i gram natriumfenylbutyrat. Det medfølger en kalibrert måleskje som kan måle ut opptil 3 g natriumfenylbutyrat sammen med legemidlet. Benytt bare denne måleskjeen til å måle ut PHEBURANE-dosen. Måleskjeen må ikke brukes til andre legemidler.

Å måle dosen:

- Linjer på skjeen angir mengden av PHEBURANE i gram med natriumfenylbutyrat. Mål opp den mengden som legen har foreskrevet til deg.
- Hell granulater direkte i skjeen som vist på figuren (på den ytre esken og i dette pakningsvedlegget).
- Bank skjeen forsiktig på et bord for å få et vannrett nivå av granulater, og fortsett å fylle om nødvendig.

Granulatet kan svelges som det er med drikke (vann, fruktjuicer, spedbarnsdrikker uten protein) eller strødd på en skjefull mat (potetstappe eller eplemos). Hvis du blander det i mat er det viktig at det tas straks. Dette vil forhindre at granulater smaker noe.

Du vil måtte ta dette legemidlet og følge en diett hele livet.

Dersom du tar for mye av PHEBURANE

Pasienter som har tatt svært høye doser av natriumfenylbutyrat opplevde:

- søvnighet, tretthet, svimmelhet og i sjeldne tilfeller forvirring
- hodepine
- smaksforstyrrelser
- nedsatt hørsel
- desorientering
- svekket hukommelse
- forverring av eksisterende nevrologiske tilstander

Hvis du opplever noen av disse symptomene, må du kontakte legen din eller nærmeste legevakt umiddelbart, slik at du kan få støttende behandling .

Dersom du har glemt å ta PHEBURANE

Du må ta en dose så snart som mulig sammen med det neste måltidet ditt. Se til at det er minst 3 timer mellom to doser. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hvis det oppstår vedvarende oppkast, må du kontakte lege straks.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer): uregelmessig menstruasjon og bortfall av menstruasjon hos fertile kvinner. Dersom du er seksuelt aktiv og menstruasjonen opphører helt, må du ikke anta at dette skyldes PHEBURANE. Hvis dette skjer, må du diskutere det med legen, fordi fraværet av menstruasjon kan skyldes graviditet (se punktet om graviditet og amming over) eller overgangsalderen.

Vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 100 personer): endringer i antallet blodlegemer (røde blodlegemer, hvite blodlegemer og blodplater), endringer av mengden hydrogenkarbonat i blodet, nedsatt appetitt, depresjon, irritabilitet, hodepine, besvimelse, opphopning av væske (hevelse), smaksforstyrrelser, magesmerter, oppkast, kvalme, forstoppelse, unormal kroppslukt, utslett, unormal nyrefunksjon, vektøkning og endrede laboratorietestverdier.

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 1000 personer): nedsatt antall røde blodlegemer på grunn av benmargssvikt, blåmerker, endret hjerterytme, blødninger fra endetarmen, betennelse i magen, magesår, betennelse i bukspyttkjertelen.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer PHEBURANE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Ikke bruk PHEBURANE etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på esken og flasken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Etter at PHEBURANE-flasken først er åpnet, skal den brukes innen 45 dager.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av PHEBURANE

Virkestoffet er natriumfenylbutyrat.

Hvert gram granulater inneholder 483 mg natriumfenylbutyrat.

Hjelpestoffer er: sukkerkuler (sukkarose og maisstivelse, se pkt. 2 "PHEBURANE inneholder sukkarose"), hypromellose, etylcellulose N7, makrogol 1500, povidon K25.

Hvordan PHEBURANE ser ut og innholdet i pakningen

PHEBURANE granulater er hvitt til offwhite.

Granulatet er pakket i en plastflaske med barnesikker lukking og et tørkemiddel.
Hver flaske inneholder 174 g granulat.
Hver kartong inneholder 1 flaske.

En kalibrert måleskje medfølger.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Eurocept International BV
Trappans 5
1244 RL Ankeveen
Nederland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

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**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

