

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

PHEBURANE 483 mg/g granulat

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje gram granulat innehåller 483 mg natriumfenylbutyrat.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje gram natriumfenylbutyrat innehåller 124 mg (5,4 mmol) natrium och 768 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Granulat.

Vitt till benvitt granulat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

PHEBURANE är indicerat som adjuvant terapi vid långtidsbehandling av rubbningar i ureaomsättningen, innefattande brist på karbamylofosfatsyntetas, ornitintranskarbamylos eller argininsuccinatsyntetas.

Det är indicerat hos alla patienter med *neonatal debut* av bristtillstånd (komplett enzymbrist, som debuterar inom de första 28 levnadsdagarna). Det är också indicerat hos patienter med *sen sjukdomsdebut* (partiell enzymbrist, som debuterar efter första levnads månaden), som uppvisar hyperammonemisk encefalopati.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med PHEBURANE bör övervakas av läkare med särskild erfarenhet av behandling av rubbningar i ureaomsättningen.

Dosering

Den dagliga dosen bör justeras individuellt efter patientens proteintolerans och behov av dagligt proteinintag för att främja tillväxt och utveckling.

Den vanliga totala dygnsdosen av natriumfenylbutyrat vid klinisk användning är:

- 450–600 mg/kg/dag till nyfödda, spädbarn och barn med en vikt under 20 kg,
- 9,9–13,0 g/m²/dag till barn med en vikt över 20 kg, ungdomar och vuxna.

Säkerhet och effekt av doser överstigande 20 g per dag har inte fastställts.

Behandlingskontroll:

Plasmanivåer av ammoniak, arginin, essentiella aminosyror (speciellt för aminosyror med grenade kedjor), karnitin och serumproteiner bör hållas inom normalgränserna. Plasmaglutamin bör hållas på nivåer under 1 000 µmol/l.

Nutritionsbehandling:

PHEBURANE ska kombineras med proteinreducerad kost och i vissa fall med tillägg av essentiella aminosyror och karnitin.

Citrullin- eller arginintillägg behövs för patienter med *neonatal debut* av karbamylfosfatsyntetas- eller ornitintranskarbamylasbrist med en dos om 0,17 g/kg/dag eller 3,8 g/m²/dag.

Arginintillskott behövs för patienter med diagnostiserad brist på argininsuccinatsyntetas med en dos om 0,4–0,7 g/kg/dag eller 8,8–15,4 g/m²/dag.

Om kaloritillskott är indicerat rekommenderas en proteinfri produkt.

Särskilda populationer

Njur- och leverinsufficiens

Eftersom metabolism och utsöndring av natriumfenylbutyrat sker via lever och njurar, ska PHEBURANE användas med försiktighet hos patienter med lever- eller njurinsufficiens.

Administreringssätt

PHEBURANE ska ges oralt. På grund av dess långsamma upplösning ska PHEBURANE inte ges via magsond eller gastrostomi.

Den totala dygnsdosen bör delas upp i lika stora delar och ges till varje måltid eller amning (t. ex. 4–6 gånger per dag till små barn). Granulatet kan sväljas direkt med en dryck (vatten, fruktjuice, proteinfri modersmjölksersättning) eller strös på en sked med fast föda (potatismos eller äppelmos); det är i detta fall viktigt att det intas omedelbart för att bibehålla smakmaskeringen.

En kalibrerad doseringssked medföljer som ger upp till 3 g natriumfenylbutyrat med en gradering på 250 mg.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet.
- Amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Innehåll av kliniskt viktiga elektrolyter

- PHEBURANE innehåller 124 mg (5,4 mmol) natrium per gram natriumfenylbutyrat, motsvarande 2,5 g (108 mmol) natrium per 20 g natriumfenylbutyrat, vilket är den maximala dygnsdosen. PHEBURANE ska därför användas med försiktighet hos patienter med kronisk hjärtsvikt eller allvarlig njurinsufficiens och vid kliniska tillstånd med ödem orsakade av natriumretention.
- Serumkalium bör övervakas under behandlingen, eftersom renal utsöndring av fenylacetylglutamin kan inducera kaliumförlust via urinen.

Allmänna överväganden

- Trots behandling kan akut hyperammonemisk encefalopati inträffa hos ett antal patienter.
- PHEBURANE rekommenderas inte som behandling vid akut hyperammonemi, vilket är ett akut medicinskt tillstånd.

Hjälpämnen med känd effekt

- Detta läkemedel innehåller 124 mg natrium per gram, vilket motsvarar 6,2% av det maximala dagliga intag WHO rekommenderar för natrium.

- Den maximala dagliga dosen av detta läkemedel motsvarar 125% av det maximala dagliga intag WHO rekommenderar för natrium.PHEBURANE anses ha en hög natriumhalt. Detta bör särskilt beaktas hos patienter som ordinerats saltfattig kost.
- Detta läkemedel innehåller 768 mg sackaros per gram. Detta bör beaktas hos patienter med diabetes mellitus. Patienter med sällsynta ärftliga sjukdomar med fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist bör inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig tillförsel av probenecid kan påverka den renala utsöndringen av den konjugerade metaboliten av natriumfenylbutyrat. Rapporter om hyperammonemi inducerad av haloperidol och valproat har publicerats. Kortikosteroider kan orsaka nedbrytning av kroppsprotein och därigenom höja ammoniaknivåerna i plasma. Tätare kontroller av ammoniaknivåerna i plasma rekommenderas när dessa läkemedel måste användas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/Födelsekontroll hos män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmedel.

Graviditet

Det finns inga eller en begränsad mängd data från användning av natriumfenylbutyrat hos gravida kvinnor. Studier på djur har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Pheburane är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen.

Amning

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data från djur har visat exkretion av natriumfenylbutyrat/metaboliter i mjölk (se avsnitt 5.3). Det är inte känt om natriumfenylbutyrat/metaboliter utsöndras i modersmjölk. En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Pheburane är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Effekten av natriumfenylbutyrat på fertiliteten är ej dokumenterad.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

PHEBURANE har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier med natriumfenylbutyrat upplevde 56 % av patienterna minst en biverkning och 78 % av dessa biverkningar bedömdes inte vara relaterade till natriumfenylbutyrat.

Biverkningarna omfattade främst reproduktionsorganen och magtarmkanalen.

Tabell över biverkningar

I nedanstående tabell listas alla biverkningar med avseende på organsystem och frekvens. Frekvens definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Vanliga	anemi, trombocytopeni, leukopeni, leukocytos, trombocytos
	Mindre vanliga	aplastisk anemi, ekkymos
<i>Metabolism och nutrition</i>	Vanliga	metabolisk acidosis, alkalos, minskad aptit
<i>Psykiska störningar</i>	Vanliga	depression, irritabilitet
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga	synkope, huvudvärk
<i>Hjärtat</i>	Vanliga	ödem
	Mindre vanliga	arytmi
<i>Magtarmkanalen</i>	Vanliga	buksmärtor, kräkningar, illamående, förstoppning, dysgeusi
	Mindre vanliga	pankreatit, peptiskt sår, rektalblödning, gastrit
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Vanliga	utslag, onormal hudlukt
<i>Njurar och urinvägar</i>	Vanliga	renal tubulär acidosis
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	Mycket vanliga	amenorré, oregelbunden menstruation
<i>Undersökningar</i>	Vanliga	sänkta nivåer i blodet av kalium, albumin, totalprotein och fosfat; förhöjda nivåer i blodet av alkaliska fosfataser, transaminaser, bilirubin, urinsyra, klorid, fosfat och natrium; viktökning

Beskrivning av utvalda biverkningar

Ett sannolikt fall av toxisk reaktion på natriumfenylbutyrat (450 mg/kg/d) rapporterades hos en 18 år gammal anorektisk kvinnlig patient, som utvecklade en metabolisk encefalopati förknippad med laktacidosis, allvarlig hypokalemi, pancytopeni, perifer neuropati och pankreatit. Hon återhämtade sig efter dosreduktion med undantag för återkommande episoder av pankreatit, vilket till slut ledde till att behandlingen avbröts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdoser

Ett fall av överdosering inträffade hos ett fem månader gammalt spädbarn, som av misstag fick en singeldos på 10 g (1 370 mg/kg). Patienten utvecklade diarré, irritabilitet och metabolisk acidosis med hypokalemi. Patienten återhämtade sig inom 48 timmar efter symptomatisk behandling.

Dessa symtom stämmer överens med ackumuleringen av fenylacetat, som visade dosbegränsande neurotoxicitet vid intravenös administrering av doser upp till 400 mg/kg/dag. Symtomen på neurotoxicitet var huvudsakligen somnolens, trötthet och yrsel. Mindre vanliga symtom var förvirring, huvudvärk, dysgeusi, hypoakusi, desorientering, försämrat minne och försämring av tidigare neuropati.

I händelse av en överdos bör behandlingen avbrytas och stödjande behandling insättas. Hemodialys eller peritonealdialys kan ha gynnsam effekt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Andra medel för matsmältning och ämnesomsättning, övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC-kod: A16AX03.

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Natriumfenylbutyrat är en prodrug som snabbt metaboliseras till fenylacetat. Fenylacetat är en metaboliskt aktiv förening som konjugeras med glutamin via acetylering och bildar fenylacetylglutamin som sedan utsöndras via njurarna. Med avseende på molariteten är fenylbutyrat jämförbart med urea (var och en innehåller två mol kväve). Därigenom utgör fenylacetylglutamin ett alternativ för utsöndring av restkväve.

Klinisk effekt och säkerhet

Baserat på studier av fenylacetylglutaminutsöndring hos patienter med störningar i ureaomsättningen, kan man beräkna att mellan 0,12 och 0,15 g fenylacetylglutaminkväve produceras för varje gram tillfört natriumfenylbutyrat. Härigenom sänker natriumfenylbutyrat förhöjda plasmanivåer av ammoniak och glutamin hos patienter med ureaomsättningsrubbningar. Det är väsentligt att diagnosen ställs tidigt och att behandlingen påbörjas omedelbart för att förbättra överlevnaden och det kliniska utfallet.

Hos patienter med *sen debut* av bristtillståndet, inklusive kvinnliga patienter som är heterozygota för ornitintranskarbamylasbrist, vilka har återhämtat sig från hyperammonemisk encefalopati och sedan fått kronisk behandling med natriumfenylbutyrat och proteinreducerad kost var överlevnaden 98 %. Majoriteten av de patienter som testades hade en intelligenskvot som låg i intervallet medel till under medel/på gränsen till utvecklingsstörning. Deras kognitiva förmåga var relativt stabil under pågående fenylbutyratbehandling. Regress av tidigare neurologiska rubbningar är inte trolig under behandling, och neurologisk försämring kan fortsätta hos vissa patienter.

PHEBURANE kan behövas som livslång behandling om inte ortotopisk levertransplantation genomförs.

Pediatrik population

Tidigare har rubbning i ureaomsättningen med *neonatal debut* nästan undantagslöst varit dödlig inom det första levnadsåret, även vid behandling med peritonealdialys och essentiella aminosyror eller dess kvävefria analoger. Med hemodialys, användning av alternativa eliminationsvägar för restkväve (natriumfenylbutyrat, natriumbenzoat och natriumfenylacetat), proteinreducerad kost, och, i vissa fall, tillskott av essentiella aminosyror, har överlevnaden hos nyfödda som diagnostiserats efter födelsen (men inom första levnads månaden) ökat till nästan 80 %. De flesta dödsfallen förekom under en episod av akut hyperammonemisk encefalopati. Patienter med neonatal debut av sjukdomen hade en hög incidens av mental retardation.

Hos patienter som har diagnostiserats under fostertiden och som har behandlats innan någon episod av hyperammonemisk encefalopati har inträffat var överlevnaden 100 %, men även flertalet av dessa patienter uppvisade kognitiva brister eller andra neurologiska rubbningar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det är känt att fenylbutyrat oxideras till fenylacetat, som konjugeras enzymatiskt med glutamin och bildar fenylacetylglutamin i levern och i njurarna. Fenylacetat hydrolyseras även av esteraser i lever och i blod.

Plasma- och urinkoncentrationer av fenylbutyrat och dess metaboliter har bestämts hos fastande friska vuxna försökspersoner efter en engångsdos av 5 g natriumfenylbutyrat och hos patienter med störningar i ureaomsättningen, hemoglobinopati och cirros som erhållit orala engångsdoser och upprepade doser upp till 20 g/dag (okontrollerade studier). Fördelningen av fenylbutyrat och dess metaboliter har också studerats hos cancerpatienter efter intravenös infusion av natriumfenylbutyrat (upp till 2 g/m²) eller fenylacetat.

Absorption

Fenylbutyrat absorberas snabbt vid fasta. Efter en oral engångsdos om 5 g natriumfenylbutyrat, i granulatform, var mätbara nivåer i plasma påvisbara 15 minuter efter intag. Den genomsnittliga tiden till toppkoncentration var 1 timme och den genomsnittliga toppkoncentrationen var 195 µg/ml. Halveringstiden för eliminationen beräknas till 0,8 timmar. Inverkan av föda på absorptionen är okänd.

Distribution

Distributionsvolymen för fenylbutyrat är 0,2 liter/kg.

Metabolism

Efter en engångsdos om 5 g natriumfenylbutyrat i granulatform kunde mätbara halter av fenylacetat och fenylacetylglutamin påvisas i plasma 30 respektive 60 minuter efter intag. Den genomsnittliga tiden till toppkoncentration var 3,55 respektive 3,23 timmar, och den genomsnittliga toppkoncentrationen var 45,3 respektive 62,8 µg/ml. Halveringstiden för elimination beräknades till 1,3 respektive 2,4 timmar.

Studier med höga doser av intravenöst administrerat fenylacetat visade icke-linjär farmakokinetik karaktäriserad av mättnadsbar metabolism av fenylacetat till fenylacetylglutamin. Upprepad dosering med fenylacetat visade tecken på induktion av clearance.

Hos majoriteten av patienter med rubbningar i ureaomsättningen eller med hemoglobinopatier, vilka fick olika doser av fenylbutyrat (300–650 mg/kg/dag upp till 20 g/dag), kunde inget fenylacetat i plasma detekteras efter fasta över natten. Omvandlingen av fenylacetat till fenylacetylglutamin kan vara långsammare hos patienter med nedsatt leverfunktion i jämförelse med patienter med normal leverfunktion. Tre cirrospatienter (av 6) som erhöll upprepade orala doser av natriumfenylbutyrat (20 g/dag i tre doser) hade på tredje dagen kvarstående plasmanivåer av fenylacetat, vilka var fem gånger högre än de som uppnåddes efter första dosen.

Hos friska försökspersoner upptäcktes könsskillnader i farmakokinetiska parametrar för fenylbutyrat och fenylacetat (AUC och C_{max} omkring 30–50 % högre hos kvinnor), men inte för fenylacetylglutamin. Detta kan bero på att natriumfenylbutyrat är lipofilt, vilket medför skillnader i distributionsvolym mellan män och kvinnor.

Utsöndring

Omkring 80–100 % av läkemedlet utsöndras inom 24 timmar via njurarna som konjugatet fenylacetylglutamin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prenatal exponering av råttfoster för fenylacetat (den aktiva metaboliten av fenylbutyrat) medförde skador i kortikala pyramidala celler. Dendritskotten var längre och tunnare än normalt och färre till antalet (se avsnitt 4.6).

När höga doser av fenylacetat (190–474 mg/kg) gavs subkutant till råttungar observerades minskad proliferation och ökad neuronförlust, liksom en minskning av myelin i CNS. Cerebral synapsmognad försenades och antalet fungerande nervterminaler i storbjärnan reducerades, vilket resulterade i försämrad hjärntillväxt. (se avsnitt 4.6).

Natriumfenylbutyrat gav negativa resultat i 2 mutagenitetstester, dvs. Ames test och mikronukleustest. Resultaten indikerar att natriumfenylbutyrat inte inducerar några mutagena effekter i Ames test, med eller utan metabolisk aktivering. Resultaten från mikronukleustestet indikerar att natriumfenylbutyrat inte ansågs ha resulterat i någon klastogen effekt hos råttor som

behandlades vid toxiska eller atoxiska dosnivåer (prov tagna 24 och 48 timmar efter en oral singeldos på 878 till 2 800 mg/kg).

Carcinogenicitets- och fertilitetsstudier har inte utförts med natriumfenylbutyrat.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

sockerkulor (sackaros och majsstärkelse),
hypromellos,
etylcellulosa N7,
makrogol 1500,
povidon K25.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Ska användas inom 45 dagar efter att förpackningen öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Ej relevant.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-flaska (med barnskyddande förslutning och torkmedel) innehållande 174 g granulat.
Varje kartong innehåller en flaska.

En kalibrerad doseringssked medföljer.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Om granulatet blandas med fast föda eller vätska är det viktigt att det intas omedelbart efter tillblandningen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
NEDERLÄNDERNA

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/822/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: Juli 31, 2013

Datum för den senaste förnyelsen: Mars 23, 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Lucane Pharma
172 rue de Charonne
75011 Paris
Frankrike

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

KARTONG OCH FLASKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

PHEBURANE 483 mg/g granulat
natriumfenylbutyrat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje gram granulat innehåller 483 mg natriumfenylbutyrat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

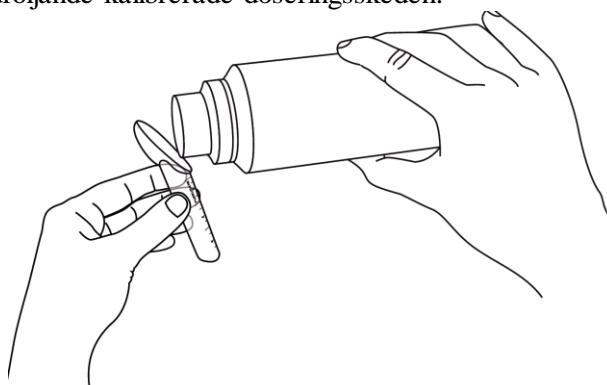
Innehåller natrium och sackaros.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Granulat.
Kartong: En flaska med 174 g granulat.
Flaska: 174 g granulat

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning
Använd endast den medföljande kalibrerade doseringsskeden.



6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Ska användas inom 45 dagar efter att förpackningen öppnats.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/822/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Tillverkningsats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

PHEBURANE 483 mg/g {Endast kartong}

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR
MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:

SN:

NN:

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

PHEBURANE 483 mg/g granulat Natriumfenylbutyrat

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande :

1. Vad PHEBURANE är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar PHEBURANE
3. Hur du tar PHEBURANE
4. Eventuella biverkningar
5. Hur PHEBURANE ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad PHEBURANE är och vad det används för

PHEBURANE innehåller den aktiva substansen natriumfenylbutyrat som används för att behandla patienter i alla åldrar med ureaomsättningsjukdomar. Dessa sällsynta sjukdomar beror på en brist på vissa leverenzymmer som är nödvändiga för att utsöndra restkväve i form av ammoniak.

Kväve är en byggsten i proteiner, som är en viktig del av den mat vi äter. När kroppen bryter ner proteinerna vi äter ansamlas restkväve i form av ammoniak, eftersom kroppen inte kan utsöndra det. Ammoniak är speciellt giftigt för hjärnan och leder i svåra fall till sänkt medvetandegrad och koma.

PHEBURANE hjälper kroppen att utsöndra restkväve och reducerar mängden ammoniak i din kropp. PHEBURANE ska dock kombineras med en proteinreducerad kost som är speciellt framtagen för dig av läkaren eller dietisten. Denna diet måste följas noga.

2. Vad du behöver veta innan du tar PHEBURANE

Ta inte PHEBURANE:

- om du är allergisk mot natriumfenylbutyrat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6);
- om du är gravid;
- om du ammar.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar PHEBURANE om du:

- lider av kronisk hjärtsvikt (en typ av hjärtsjukdom där hjärtat inte förmår pumpa tillräckligt med blod i kroppen) eller en nedsättning av din njurfunktion;
- har nedsatt njur- eller leverfunktion, eftersom PHEBURANE utsöndras från kroppen genom njurarna och levern.

PHEBURANE förhindrar inte att ett akut överskott av ammoniak i blodet uppkommer, ett tillstånd som vanligen innebär ett behov av akutsjukvård. Om detta sker kommer du att få symtom såsom illamående, kräkningar och förvirring och kommer att behöva akut medicinsk vård.

Om du behöver göra laborietester är det viktigt att påminna doktorn om att du tar PHEBURANE, eftersom natriumfenylobutyrat kan påverka resultaten av vissa laborietester (såsom elektrolyter eller protein i blodet eller tester av leverfunktionen).

Om du känner dig det minsta osäker vänd dig till läkare eller apotekspersonal.

Andra läkemedel och PHEBURANE

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är särskilt viktigt att du talar om för din läkare om du tar läkemedel som innehåller:

- valproat (ett läkemedel mot epilepsi),
- haloperidol (används vid vissa psykotiska störningar),
- kortikosteroider (läkemedel som används för att lindra inflammerade områden av kroppen)
- probenicid (för behandling av hyperurikemi, förhöjda nivåer av urinsyra i blodet förknippat med gikt).

Dessa läkemedel kan påverka effekten av PHEBURANE och du kan behöva göra tätare kontroller av blodet. Om du är osäker på om dina läkemedel innehåller dessa substanser, ska du fråga din läkare eller apotekspersonal.

Graviditet och amning

Använd inte PHEBURANE om du är gravid, eftersom detta läkemedel kan skada fostret.

Om du är en kvinna som kan bli gravid, måste du använda ett tillförlitligt preventivmedel under behandlingen med PHEBURANE. Tala med läkare för närmare information.

Använd inte PHEBURANE om du ammar, eftersom detta läkemedel kan passera över till bröstmjölken och skada barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

PHEBURANE påverkar troligtvis inte förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

PHEBURANE innehåller natrium och sockaros.

Detta läkemedel innehåller 124 mg (5,4 mmol) natrium per gram natriumfenylobutyrat. Tala med din läkare eller apotekare om du behöver 3 gram eller mer dagligen under en längre period, i synnerhet om du har ordinerats saltfattig kost.

Detta läkemedel innehåller 768 mg sockaros per gram natriumfenylobutyrat. Detta bör beaktas om du har diabetes mellitus. Om du har fått veta av din läkare att du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar PHEBURANE

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering

Den dagliga dosen av PHEBURANE bygger på din kroppsvikt eller kroppsyta och justeras efter din förmåga att tåla protein och din kost. Du kommer att behöva regelbundna blodprovskontroller för att fastställa rätt daglig dosering. Din läkare kommer att tala om hur mycket granulat du skall ta.

Administreringssätt

PHEBURANE skall intas via munnen. Eftersom det löser upp sig långsamt ska inte PHEBURANE ges genom en gastrostomi (magfistel, ett rör som går genom bukväggen till magsäcken) eller genom en magsond (en slang som går genom näsan till magsäcken).

PHEBURANE måste tas med en speciell proteinreducerad kost.

Du ska ta PHEBURANE vid varje måltid eller matning. Hos små barn kan detta vara 4 till 6 gånger per dag.

En kalibrerad doseringssked som ger upp till 3 g natriumfenylbutyrat följer med detta läkemedel. Endast denna doseringssked ska användas för att mäta upp dosen.

För att mäta upp dosen:

- Linjer på skeden visar mängden (i gram av natriumfenylbutyrat). Ta rätt mängd i enlighet med läkares anvisningar.
- Håll granulatet direkt i skeden såsom framgår av bilden (på ytterkartongen och i slutet av sidan 2 av denna information).
- Knacka skeden en gång mot ett bord för att få granulatet att ligga vågrätt och fortsätt fylla på om så behövs.

Granulatet kan sväljas direkt med en dryck (vatten, fruktjuice, proteinfri modernmjölksersättning) eller strös på en sked med fast föda (potatismos eller äppelmos). Om du blandar det med mat är det viktigt att du tar det omedelbart så att granulatet inte utvecklar någon smak.

Du måste ta detta läkemedel och äta en särskild kost hela livet.

Om du har tagit för stor mängd av PHEBURANE

Patienter som har tagit mycket höga doser av natriumfenylbutyrat upplevde:

- sömnhet, trötthet, yrsel och vid mer sällsynta tillfällen förvirring,
- huvudvärk,
- förändrad smakuppfattning,
- nedsatt hörsel,
- desorientering,
- försämrat minne,
- försämring av befintliga neurologiska tillstånd.

Om du upplever någon av dessa symtom, ska du omedelbart kontakta din läkare eller närmaste akutmottagning för stödjande behandling.

Om du har glömt att ta PHEBURANE

Ta nästa dos så snart som möjligt vid nästa måltid. Försäkra dig om att det är minst 3 timmar mellan två doser. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, vänd dig till läkaren eller apotekspersonalen.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om upprepade kräkningar uppträder, skall du kontakta din läkare omedelbart.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 patienter): oregelbundna menstruationer eller uteblivna menstruationer hos fertila kvinnor.

Om du är sexuellt aktiv och menstruationerna upphör helt, ta inte för givet att detta har orsakats av PHEBURANE. Om detta inträffar, bör du diskutera det med din läkare, eftersom utebliven menstruation också kan bero på graviditet (se avsnittet om graviditet och amning ovan) eller klimakteriet.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 100 patienter): förändrat antal blodkroppar (röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar), förändringar av mängden bikarbonat i blodet, minskad aptit, depression, irritabilitet, huvudvärk, svimning, vätskeansamling (svullnad), smakförändringar, buksmärtor, kräkningar, illamående, förstoppning, onormal hudlukt, utslag, onormal njurfunktion, viktökning, förändrade laboratorietestvärden.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 1 000 patienter): brist på röda blodkroppar på grund av benmärgssvikt, uppkomst av blåmärken, förändrad hjärtrytm, ändtarmsblödningar, maginflammation, magsår, inflammation i bukspottkörteln.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur PHEBURANE ska förvaras

Förvaras detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flasketiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

PHEBURANE kan användas inom 45 dagar efter att förpackningen öppnats.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är natriumfenylbutyrat.

Varje gram granulat innehåller 483 mg natriumfenylbutyrat.

Övriga innehållsämnen är: sockerkulor (sackaros och majsstärkelse, se avsnitt 2 PHEBURANE innehåller sackaros), hypromellos, etylcellulosa N7, makrogol 1500, povidon K25.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

PHEBURANE granulat är vitt till benvitt.

Granulatet är förpackat i en plastflaska med barnskyddande förslutning och torkmedel.

Varje flaska innehåller 174 g granulat.

Varje kartong innehåller en flaska.

En kalibrerad doseringssked medföljer.

Innehavare av godkännande för försäljning

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Nederländerna–

Tillverkare

Lucane Pharma,

172 rue de Charonne

75011 Paris

Frankrike

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Lietuva

Medical Need Europe AB

Tel: + 46 8 533 39 500

info@medicalneed.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

Medical Need Europe AB

Tel: + 46 8 533 39 500

info@medicalneed.com

Magyarország

Medical Need Europe AB

Tel.: + 46 8 533 39 500

info@medicalneed.com

Danmark

Medical Need Europe AB

Tlf: + 46 8 533 39 500

info@medicalneed.com

Malta

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Deutschland

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Nederland

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Eesti

Medical Need Europe AB

Tel: + 46 8 533 39 500

info@medicalneed.com

Norge

Medical Need Europe AB

Tlf: + 46 8 533 39 500

info@medicalneed.com

Ελλάδα

Lucane Pharma

Österreich

Lucane Pharma

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast .

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

