

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PHEBURANE 483 mg/g rakeet

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma rakeita sisältää 483 mg natriumfenyylibutyraattia.

### Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet.

Rakeet ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

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

#### Annostus

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

Kliinisen kokemuksen mukaan natriumfenyylibutyraatin päiväannos on:

- 450–600 mg/kg/vrk vastasyntyneille, imeväisille ja lapsille, jotka painavat alle 20 kg
- 9,9–13,0 g/m<sup>2</sup>/vrk yli 20 kg painaville lapsille sekä nuorille ja aikuisille.

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

#### Hoidon seuranta:

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

#### Ravitsemuksellinen tukihoito:

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

Sitrulliinin ja arginiinin supplementaatiota annoksella 0,17 g/kg/vrk tai 3,8 g/m<sup>2</sup>/vrk tarvitaan karbamyyliifosfaattisyntetaasin tai ornitiinitranskarbamylaasin puutoksessa *vastasyntyneillä*.

Arginiinin supplementaatiota annoksella 0,4–0,7 g/kg/vrk tai 8,8–15,4 g/m<sup>2</sup>/vrk tarvitaan potilailla, joilla on diagnosoitu arginiinimeripihkahapposukkinaattisyntetaasin puutos.

Jos lisäravinteiden anto on aiheellista, suositellaan proteiinivapaita tuotteita.

### Erityisryhmät

#### Munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilaat

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

#### Antotapa

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

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

PHEBURANE-annos ilmoitetaan grammoina natriumfenyylibutyraattia. Pakkauksessa on mittaviivallinen mittalusikka. Sillä voidaan annostella enintään 3 g natriumfenyylibutyraattia 250 mg:n tarkkuudella.

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Kliinisesti merkittävien elektrolyyttien sisältö

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

#### Yleistä huomioitavaa

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

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

- Tämä lääkevalmiste sisältää 124 mg natriumia per yksi gramma natriumfenyylibutyraattia, joka vastaa 6,2 % WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäisannosta. Tämän lääkevalmisteen päivittäinen enimmäisannos vastaa 125 % WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäisannosta.
- PHEBURANE-valmistetta pidetään runsasnatreemisena. Tämä on huomioitava erityisesti hoidettaessa potilaita, joilla on vähäsuolainen ruokavalio.
- Tämä lääkevalmiste sisältää 768 mg sakkaroosia per yksi gramma natriumfenyylibutyraattia. Tämä on huomioitava hoidettaessa potilaita, joilla on diabetes mellitus. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosin tai galaktoosin imeytymishäiriö tai sukraasi-isomaltasi-insuffiensi, ei tule käyttää tätä lääkevalmistettä.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehille ja naisille

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

##### Raskaus

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

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

##### Imetys

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

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

##### Hedelmällisyys

Natriumfenyylibutyraatin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole näyttöä.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

PHEBURANella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Haittavaikutukset kohdistuivat pääosin lisääntymis- ja ruuansulatuselimistöön.

##### Haittavaikutustaulukko

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

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

#### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

## 4.9 Yliannostus

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

Nämä oireet liittyvät fenyyliasetaatin akkumulaatioon. Fenyyliasetaatilla on osoitettu olevan annostusta rajoittavaa neurotoksisuutta suonensisäisesti annettuna 400 mg/kg/päivä annostukseen asti. Ilmenemismuotoja olivat pääasiallisesti uneliaisuus, väsymys ja huimaus; vähemmän yleisiä

olivat: sekavuus, päänsärky, makuhäiriöt, huonokuuloisuus, ajan ja paikan tajun menetys, heikentynyt muisti ja ennestään esiintyneen neuropatian pahentuminen.

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

PHEBURANEN tarve voi olla elinikäinen, ellei ortotrooppiseen maksansiirtoon päädytä.

#### Pediatriiset potilaat

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

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

### 5.2 Farmakokinetiikka

Fenyylibutyraatin tiedetään hapettuvan fenyyliasetaatiksi, joka entsyymaattisesti konjugoituu glutamiiniin muodostaen fenyyliasetyyliglutamiinin maksassa ja munuaisissa. Myös maksan ja veren esteraasit hydrolysoivat fenyyliasetaatin.

Fenyylibutyraatin plasma- ja virtsapitoisuuksia on mitattu terveiltä aikuisilta paastonäytteinä heidän saatuaan 5 g fenyylibutyraattia kerta-annoksena sekä potilailta, joilla on ureakiertoon vaikuttava sairaus, hemoglobiнопатia ja kirroosi. Nämä potilaat saivat kerta-annoksen ja toistuvan annoksen, enimmillään 20 g vuorokaudessa (kontrolloimattomia kokeita). Fenyylibutyraatin ja sen metaboliittien erittymistä on tutkittu syöpäpotilailla suonensisäisen natriumfenyylibutyraatti- (ad 2 g/m<sup>2</sup>) tai fenyyliasetaatti-infuusion jälkeen.

#### Imeytyminen

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

#### Jakautuminen

Fenyylibutyraatin jakautumistilavuus on 0,2 l/kg.

#### Biotransformaatio

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

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

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

Terveillä koehenkilöillä havaittiin ero sukupuolten välillä fenyylibutyraatin ja fenyyliasetaatin mutta ei fenyyliasetyyliglutamiinin farmakokineettisissä muuttujissa (AUC ja C<sub>max</sub> noin 30–50 % suurempia naisilla). Tämä voi johtua natriumfenyylibutyraatin lipofiilisyydestä ja tämän seurauksena eroista jakautumistilavuudessa.

#### Erittyminen

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

Natriumfenyylibutyraatin tulos oli negatiivinen kahdessa mutageenisyydestissä: Amesin testissä sekä mikrotumatestissä. Tulokset osoittavat, että natriumfenyylibutyraatilla ei ollut mutageenisia vaikutuksia Amesin testissä metabolisen aktivaation jälkeen tai ilman sitä. Mikrotumatestin tulokset osoittavat, että natriumfenyylibutyraatilla ei ollut klastogeenistä vaikutusta rotilla, joita oli hoidettu sekä toksisilla että ei-toxisilla annoksilla (rotat tutkittiin 24 ja 48 tuntia oraalisen 878-2800 mg/kg kerta-annoksen jälkeen).

Natriumfenyylibutyraatin karsinogeenisuutta tai vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Sokeripallot (sakkarooosi ja maissitärkkelys)  
Hypromelloosi  
Etyyliselluloosa N7  
Makrogoli 1500  
Povidoni K25

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

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

### **6.4 Säilytys**

Ei oleellinen.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

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

Pakkauksen mukana toimitetaan mittaviivallinen mittalusikka.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Eurocept International BV



Traggans 5  
1244 RL Ankeveen  
Alankomaat

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/822/001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31 heinäkuu 2013  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21 maaliskuuta 2018

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PHEBURANE 350 mg/ml oraaliliuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 350 mg natriumfenyylibutyraattia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

*PHEBURANE 350 mg/ml oraaliliuos*

Yksi gramma natriumfenyylibutyraattia sisältää 5,7 mg aspartaamia ja 124 mg (5,4 mmol) natriumia.

*Mustaherukkamakuaine*

Yksi tippa mustaherukkamakuainetta sisältää 26,55 mg propyleeniglykolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen neste.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

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

#### Annostus

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

Kliinisen kokemuksen mukaan natriumfenyylibutyraatin tavanomainen vuorokausiannos on:

- 450–600 mg/kg/vrk vastasyntyneille, imeväisille ja lapsille, jotka painavat alle 20 kg
- 9,9–13,0 g/m<sup>2</sup>/vrk yli 20 kg painaville lapsille sekä nuorille ja aikuisille.

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

#### *Hoidon seuranta:*

Plasman ammoniakkin, arginiinin, välttämättömien aminohappojen (erityisesti haaraketjuisten aminohappojen), karnitiinin ja seerumin proteiinien pitoisuuksien tulisi pysyä normaalitasolla. Plasman glutamiinipitoisuuksien tulee alittaa 1 000 µmol/l.

#### *Ravitsemuksellinen tukihoido*

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

Sitrulliinin ja arginiinin supplementaatiota annoksella 0,17 g/kg/vrk tai 3,8 g/m<sup>2</sup>/vrk tarvitaan karbamyylifosfaattisyntetaasin tai ornitiinitranskarbamyylaasin puutoksessa *vastasyntyneillä*.

Arginiinin supplementaatiota annoksella 0,4–0,7 g/kg/vrk tai 8,8–15,4 g/m<sup>2</sup>/vrk tarvitaan potilailla, joilla on diagnosoitu arginiinimeripihkahapposukkinaattisyntetaasin puutos.

Jos lisäravinteiden anto on aiheellista, suositellaan proteiininvapaita tuotteita.

#### *Erityisryhmät*

##### *Munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilaat*

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

##### *Pediatriset potilaat*

Kliinisen kokemuksen mukaan natriumfenyylibutyraatin tavanomainen vuorokausiannos pediatrisilla potilailla on:

- 450–600 mg/kg/vrk vastasyntyneille, imeväisille ja lapsille, jotka painavat alle 20 kg
- 9,9–13,0 g/m<sup>2</sup>/vrk yli 20 kg painaville lapsille.

#### Antotapa

PHEBURANE-oraaliliuos otetaan suun kautta.

Vuorokausiannos tulee jakaa yhtä suuriin annoksiin ja antaa ruokailun yhteydessä, pienille lapsille esim. 4–6 kertaa vuorokaudessa.

Mukana on annosteluruisku, jossa on pulloon painettava sovitin (PIBA) oraaliliuoksen määrätyn annoksen tarkkaa mittaamista varten. PIBA mahdollistaa annosteluruiskun liittämisen pulloon ja PHEBURANE-oraaliliuoksen annostelun.

PHEBURANE-oraaliliuoksen annoksen mittaamiseen saa käyttää vain PHEBURANE-oraaliliuoksen mukana toimitettua annosteluruiskua. PHEBURANE-oraaliliuoksen annosteluun ei saa käyttää muita välineitä/lusikoita/ruiskuja.

Ruiskun asteikko on grammoina natriumfenyylibutyraattia (0,5–3 g natriumfenyylibutyraattia).

PHEBURANE-oraaliliuos voidaan antaa myös gastrostomia- tai nenä-mahaletkun kautta.

Ohjeet suun kautta antamiseen ja gastrostomia- tai nenä-mahaletkun kautta antamiseen on annettu kohdassa 6.6.

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Kliinisesti merkittävien elektrolyyttien sisältö

- Yksi gramman annos natriumfenylibutyraattia (2,86 ml PHEBURANE-oraaliliuosta) sisältää 124 mg (5,4 mmol) natriumia. Natriumfenylibutyraatin korkein sallittu vuorokausiannos on 20 g (57,14 ml PHEBURANE-oraaliliuosta), eli vastaava natriumin määrä on: 2,5 g/108 mmol natriumia 20 gramman annoksessa natriumfenylibutyraattia. Näin ollen PHEBURANEa tulisi käyttää varoen potilailla, joilla on sydämen kongestiivinen vajaatoiminta tai vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta samoin kuin muissa kliinisissä tiloissa, joihin liittyy natriumin retentio ja turvotus.
- Seerumin kaliumarvoja tulee tarkkailla hoidon aikana, koska fenyyliaasetyyli glutamiinin erittyminen munuaisten kautta saattaa lisätä kaliumin menetystä virtsaan.

##### Yleistä huomioitavaa

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

##### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

###### *PHEBURANE 350 mg/ml oraaliliuos*

- Tämä lääkevalmiste sisältää 124 mg (5,4 mmol) natriumia per yksi gramman annos natriumfenylibutyraattia, joka vastaa 6,2 % WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista, joka on 2 g aikuisella. Tämän lääkevalmisteen päivittäinen enimmäisannos sisältää 2,5 g natriumia, joka vastaa 125 % WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista, joka on 2 g aikuisella. PHEBURANE-oraaliliuosta pidetään runsasnatreemisenä. Tämä on huomioitava erityisesti hoidettaessa potilaita, joilla on vähäsuolainen ruokavalio.
- Tämä lääkevalmiste sisältää 5,7 mg aspartaamia per yksi gramman annos natriumfenylibutyraattia. Aspartaami on fenyylialaniinin lähde. Se voi olla haitallista henkilöille, joilla on fenyyliketonuria (PKU), harvinainen geneettinen sairaus, jossa fenyylialaniinia kertyy, koska keho ei pysty poistamaan sitä kunnolla. Ei-kliinisiä ja kliinisiä tietoja ei ole saatavilla aspartaamin (E951) käytön arvioimiseksi alle 12 viikon ikäisillä imeväisillä.

###### *Mustaherukkamakuaine*

Mustaherukkamakuaine sisältää 26,55 mg propyleeniglykolia per tippa.

Jos lapsesi on alle 4 viikon ikäinen, keskustele lääkärin tai apteekin henkilökunnan kanssa ennen kuin annat hänelle tätä lääkettä, erityisesti jos lapsellesi annetaan muita propyleeniglykolia tai alkoholia sisältäviä lääkkeitä.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen probenesidin käyttö voi vaikuttaa natriumfenylibutyraatin konjugaatiotuotteiden erittymiseen munuaisista. Haloperidolin ja valproaatin aiheuttamasta hyperammonemiasta on

julkaisuja. Kortikosteroidit voivat aiheuttaa proteiinien pilkkoutumista ja näin lisätä plasman ammoniakkin pitoisuutta. Näitä lääkevalmisteita käytettäessä suositellaan plasman ammoniakkipitoisuuksien seuranta tavallista useammin.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehille ja naisille

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

##### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja natriumfenyylibutyraatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). PHEBURANEn käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

##### Imetys

Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet natriumfenyylibutyraatin/metaboliittien erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Ei tiedetä, erittyvätkö natriumfenyylibutyraatti/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. PHEBURANEn käyttö on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

##### Hedelmällisyys

Natriumfenyylibutyraatin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole näyttöä.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

PHEBURANella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä lääketutkimuksissa, joissa tutkittiin natriumfenyylibutyraattia, 56 %:lla potilaista esiintyi vähintään yksi haittatapahtuma. 78 %:n näistä ei katsottu liittyvän natriumfenyylibutyraattiin. Haittavaikutukset kohdistuivat pääosin lisääntymis- ja ruuansulatuselimistöön.

##### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa elinluokan ja yleisyyden perusteella. Yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ), ei tiedossa (ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

#### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

#### **4.9 Yliannostus**

Yksi yliannostustapaus sattui 5-kuukautisella vauvalla, joka sai vahingossa kerta-annoksen 10 g (1 370 mg/kg). Potilaalle kehittyi ripulia, ärtyneisyyttä ja metabolista asidoosia, johon liittyi hypokalemiaa. Potilas toipui 48 tunnissa oireidenmukaisen hoidon jälkeen.

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

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Natriumfenyylibutyraatti on pro-drug, joka metaboloituu fenyyliasetaatiksi nopeasti. Fenyyliasetaatti on metabolisesti aktiivinen aine. Se konjugoituu glutamiinin kanssa muodostaen fenyyliasetyyliglutamiiniin, joka erittyy munuaisten kautta. Fenyyliasetyyliglutamiini vastaa ureaa (mol/mol) kummankin sisältäessä 2 moolia tyypä. Tämän vuoksi fenyyliasetyyliglutamiini muodostaa vaihtoehtoisen tien tyypen eritykselle.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

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

Eloojäämisprosentti oli 98 % potilailla, joilla puutos ilmeni *myöhemmin*, mukaan lukien naiset, jotka olivat heterotsygoottisia ornitiinitranskاربamylaasin puutoksen suhteen, jotka saivat hyperammonemisen enkefalopatian paranemisen jälkeen pitkäaikaista natriumfenyylibutyraattihoidoa ja joilla proteiinin käyttöä rajoitettiin ruokavaliassa. Enemmistöllä testatuista potilaista älykkyysosamäärä oli keskitasoa tai alhainen / älyllisen jälkeijääneisyyden rajalla. Kognitiiviset toiminnot pysyivät suhteellisen vakaina fenyylibutyraattihoidon aikana. Hoito ei todennäköisesti korjaa aiemmin todettua neurologista heikentymistä, ja neurologinen heikentyminen saattaa jatkaa osalla potilaista.

PHEBURANE-oraaliliuoksen tarve voi olla elinikäinen, ellei ortotrooppiseen maksansiirtoon päädytä.

#### Pediatriiset potilaat

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

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

### 5.2 Farmakokinetiikka

Fenyylibutyraatin tiedetään hapettuvan fenyyliasetaatiksi, joka entsymaattisesti konjugoituu glutamiiniin muodostaen fenyyliasetyyliglutamiiniin maksassa ja munuaisissa. Myös maksan ja veren esteraasit hydrolysoivat fenyyliasetaatin.

Fenyylibutyraatin ja sen metaboliittien plasma- ja virtsapitoisuuksia on mitattu terveiltä aikuisilta paastonäytteinä heidän saatuaan 5 g fenyylibutyraattia kerta-annoksena sekä potilailta, joilla on ureakiertoon vaikuttava sairaus, hemoglobiнопатia ja kirroosi. Nämä potilaat saivat kerta-annoksen ja toistuvan annoksen, enimmillään 20 g vuorokaudessa (kontrolloimattomia kokeita). Fenyylibutyraatin ja sen metaboliittien erittymistä on tutkittu syöpäpotilailta suonensisäisen natriumfenyylibutyraatti- (ad 2 g/m<sup>2</sup>) tai fenyyliasetaatti-infuusion jälkeen.

### Imeytyminen

Fenyylibutyraatti imeytyy nopeasti paasto-olosuhteissa: Yhden annoksen avoimessa farmakokineettisessä tutkimuksessa (CPA 537-21) 5 g:n oraalisen ruokailun yhteydessä liuoksena otetun kerta-annoksen jälkeen mitattavia plasmapitoisuuksia ilmeni 10 minuuttia lääkkeen antamisesta. Keskimääräinen aika huippupitoisuuden saavuttamiseksi oli 0,5 tuntia annostelusta ja keskimääräinen huippupitoisuus on 150,44 µg/ml. Eliminaation puoliintumisajaksi arvioitiin 0,63 tuntia.

### Jakautuminen

Fenyylibutyraatin jakautumistilavuus on 0,2 l/kg.

### Biotransformaatio

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

Tutkimukset, joissa käytettiin korkeita suonensisäisiä fenyyliasetaattipitoisuuksia, osoittivat farmakokinetiikan epälinearisuuden. Toistuvalla fenyyliasetaattiannostuksella oli ominaista indusoitua puhdistuma.

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

Terveillä koehenkilöillä havaittiin ero sukupuolten välillä fenyylibutyraatin ja fenyyliasetaatin mutta ei fenyyliasetyyliglutamiinin farmakokineettisissä muuttujissa (AUC ja C<sub>max</sub> noin 30–50 % suurempia naisilla). Tämä voi johtua natriumfenyylibutyraatin lipofiilisyydestä ja tämän seurauksena eroista jakautumistilavuudessa.

### Erittyminen

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**



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

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

Natriumfenyylibutyraatin tulos oli negatiivinen kahdessa mutageenisyytestissä: Amesin testissä sekä mikrotumatestissä. Tulokset osoittavat, että natriumfenyylibutyraatilla ei ollut mutageenisia vaikutuksia Amesin testissä metabolisen aktivaation jälkeen tai ilman sitä. Mikrotumatestin tulokset osoittavat, että natriumfenyylibutyraatilla ei ollut klastogeenistä vaikutusta rotilla, joita oli hoidettu sekä toksisilla että ei-toxisilla annoksilla (rotat tutkittiin 24 ja 48 tuntia oraalisen 878–2 800 mg/kg kerta-annoksen jälkeen).

Natriumfenyylibutyraatin karsinogeenisuutta tai vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Oraaliliuos

Puhdistettu vesi  
Aspartaami (E951)  
Sukraloosi  
Glyseroli  
Hydroksietyyliselluloosa.

#### Makuaineet

##### *Mustaherukkamakuaine*

Mustaherukka- ja minttuaromi, sisältää propyleeniglykolia (E1520).

##### *Sitruuna-minttumakuaine*

Sitruuna- ja minttuaromi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

#### Oraaliliuos

Avaamaton pullo: 3 vuotta  
Ensimmäisestä avaamiskerrasta: 4 viikkoa

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Ruskea 100 ml:n lasipullo, joka on suljettu muovisella lapsiturvallisella korkilla.

Jokainen pakkaus sisältää seuraavat:

- Yksi ruskea lasipullo, joka sisältää 100 ml PHEBURANE-oraaliliuosta
- Yksi ruskea lasipullo, joka sisältää 3 ml sitruuna-minttumakuainetta
- Yksi ruskea lasipullo, joka sisältää 3 ml mustaherukkamakuainetta
- Yksi 0,5–3 g:n annosteluruisku, jonka asteikon välit ovat 0,25 ja jonka mukana tulee pullosovitin (PIBA). Annosteluruiskun mitta-asteikko vastaa natriumfenyylibutyraatin grammamääriä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

PHEBURANE-oraaliliuos on käyttövalmis.

### Anto suun kautta

1. PHEBURANE-oraaliliuospullo avataan painamalla korkkia alaspäin ja kiertämällä sitä vasemmalle.
2. CE-merkitty annosteluruisku on kiinnitetty pullosovittimeen.
3. Pullosovitin asetetaan/työnnetään avoimen pullon kaulaan ruiskun ollessa sovittimessa.
4. Pullo käännetään ylösalaisin.
5. Tarvittava PHEBURANE-annos (ks. kohta 4.2) otetaan annosteluruiskulla pullosta (natriumfenyylibutyraatin määrätyn grammamäärän ja aterian yhteydessä annettavan määrän mukaan).
6. PHEBURANE-valmistetta sisältävä annosteluruisku irrotetaan pullosovittimesta ja PHEBURANE-oraaliliuoksen annos kaadetaan sitten annosteluruiskusta lasiin, jossa on vähintään 20 ml vettä.
7. PHEBURANE-oraaliliuos maistuu neutraalilta. Maun parantamiseksi vesilasiin voidaan lisätä yksi tippa haluttua makuainetta; lasia pyöritetään varovasti ja sisältö juodaan (jos yksi tippa makuainetta ei anna makua, potilas voi lisätä kaksi tippaa).
8. PHEBURANE-oraaliliuosta sisältävä pullo suljetaan irrottamatta pullon kaulaan asetettua pullosovitinta.

### Valmistelu nenä-mahaletkulla tai gastrostomialetkulla antamista varten

PHEBURANE-oraaliliuosta voidaan antaa letkuilla, joiden halkaisija on vähintään 2 mm (7–8 Fr).

Jos potilaalle on annettava natriumfenyylibutyraattia pysyvästi tai tiettyihin aikoihin päivästä (esim. yöllä) nenä-mahaletkulla tai gastrostomialetkulla/-painikkeella, näitä reittejä voidaan käyttää PHEBURANE-oraaliliuoksen antamiseen seuraavien ohjeiden mukaisesti:

1. Edellä mainittuja suun kautta annettavan valmisteen vaiheita 1–5 on noudatettava.
2. PHEBURANE-oraaliliuos on käyttövalmis eikä sitä tarvitse laimentaa.
3. Kun käytetään nenä-mahaletkua/gastrostomialetkua, makuainetta ei saa lisätä.
4. Lääkevalmisteella täytetyn ruiskun kärki on asetettava nenä-mahaletkun/gastrostomialetkun kärkeen.
5. PHEBURANE-oraaliliuoksen annoksen annostelussa nenä-mahaletkuun/gastrostomialetkuun on käytettävä annosteluruiskun mäntää.

6. Annostelun jälkeen letku on huuhdeltava kerran riittävällä määrällä haaleaa vettä antaen liuos potilaalle. Aikuisille on käytettävä 20 ml haaleaa vettä. Alle 20 kg painaville lapsille ja vastasyntyneille käytetään 3 ml vettä.

#### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Alankomaat

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/822/006

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31. heinäkuuta 2013  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21. maaliskuuta 2018

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄ**

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

## **LIITE II**

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Alankomaat

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

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

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**  
**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**PAKKAUS JA PULLOETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

PHEBURANE 483 mg/g rakeet  
natriumfenyylibutyraatti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi gramma rakeita sisältää 483 mg natriumfenyylibutyraattia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

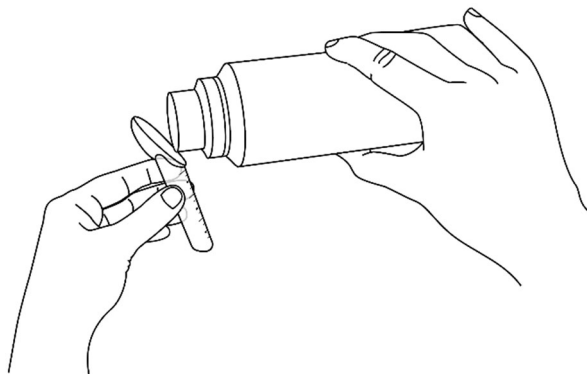
Sisältää natriumia ja sakkaroosia.  
Tarkemmat tiedot pakkausselosteessa.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

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

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

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



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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.



**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Käytettävä 45 vrk:n kuluessa ensimmäisestä avaamiskerrasta.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/822/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

PHEBURANE 483 mg/g {vain pakkaukseen}

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:

NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS JA PULLOETIKETTI 100 ml**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

PHEBURANE 350 mg/ml oraaliliuos  
natriumfenyylibutyraatti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 350 mg natriumfenyylibutyraattia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää aspartaamia ja natriumia.  
Pakkaus: Mustaherukkamakuaine sisältää propyleeniglykolia  
Tarkemmat tiedot pakkausselosteessa.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Oraaliliuos

Pakkaus

Yksi pullo, jossa on 100 ml oraaliliuosta  
Yksi pullo, jossa on 3 ml sitruuna-minttumakuainetta  
Yksi pullo, jossa on 3 ml mustaherukkamakuainetta  
Yksi annosteluruisku + pullosovitin

Pulloetiketti

100 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

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

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

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Käytettävä 4 viikon kuluessa ensimmäisestä avaamiskerrasta.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET****10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/822/006

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Pakkaus:

PHEBURANE 350 mg/ml

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**MUSTAHERUKKAMAKUAIINEEN PULLOETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Mustaherukkamakuaine Pheburane 350 mg/ml oraaliliuokselle

**2. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP  
Käytettävä 4 viikon kuluessa ensimmäisestä avaamiskerrasta.

**4. ERÄNUMERO**

Erä

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

3 ml

**6. MUUTA**

sisältää (E1520).

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**SITRUUNA-MINTTUMAKUAINEN PULLOETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sitruuna-minttumakuaine **Pheburane 350 mg/ml** oraaliliuokselle

**2. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP  
Käytettävä 4 viikon kuluessa ensimmäisestä avaamiskerrasta.

**4. ERÄNUMERO**

Erä

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

3 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **PHEBURANE 483 mg/g rakeet** natriumfenyylibutyraatti

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

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

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

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

#### **1. Mitä PHEBURANE on ja mihin sitä käytetään**

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

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

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

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät PHEBURANEa**

**Älä käytä PHEBURANEa**

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

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat PHEBURANEa, jos

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

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

Jos sinulta tarvitaan laboratorionäytteitä, on tärkeää muistuttaa lääkärinä, että käytät PHEBURANE -valmistetta, koska natriumfenyylibutyraatti saattaa vaikuttaa joidenkin laboratoriotulosten tuloksiin (kuten veren elektrolyyttiarvoihin, proteiiniarvoihin sekä maksan toimintakokeisiin).

Jos jokin on epäselvää, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

### **Muut lääkevalmisteet ja PHEBURANE**

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

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

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

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

### **Raskaus ja imetys**

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

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

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

### **Ajaminen ja koneiden käyttö:**

PHEBURANElla ei todennäköisesti ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **PHEBURANE sisältää natriumia ja sakkaroosia**

Tässä lääkevalmisteessa yksi gramma natriumfenyylibutyraattia sisältää 124 mg (5,4 mmol) natriumia. Tämä vastaa 6,2 % suositellusta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista aikuisella. Tämän lääkkeen päivittäinen enimmäisannos (20 g natriumfenyylibutyraattia) sisältää 2,5 g natriumia. Tämä vastaa 125 % suositellusta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos käytät tätä valmistetta 3 grammaa tai enemmän päivässä pitkäaikaisesti, erityisesti jos sinua on ohjeistettu noudattamaan vähäsuolaista ruokavaliota.

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

### 3. Miten PHEBURANEa käytetään

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

#### Annostus

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

#### Antotapa

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

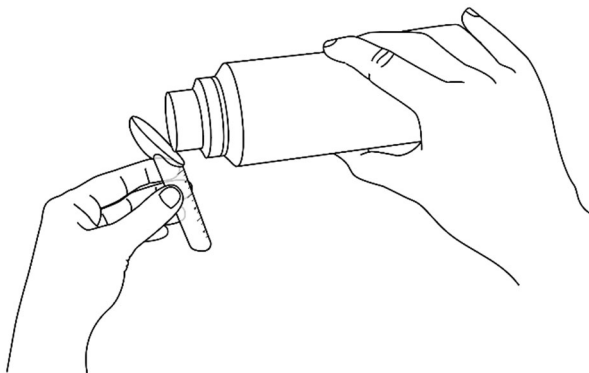
PHEBURANE-hoidon yhteydessä on noudatettava erityistä vähäproteiinista ruokavaliota.

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

Lääkärin määräämät PHEBURANE-annokset ilmaistaan grammoina natriumfenyylibutyraattia. Pakkauksessa on mukana annostelua varten mittalusikka, jolla natriumfenyylibutyraattia voidaan annostella kerralla aina 3 grammaan asti. Ainoastaan tätä mittalusikkaa tulee käyttää PHEBURANE-annoksen mittaamiseen. Mittalusikkaa ei saa käyttää muiden lääkkeiden annosteluun.

Annosteleminen:

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



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

Hoitoa on jatkettava ja ruokavaliota noudatettava koko elämän ajan.

#### Jos käytät enemmän PHEBURANEa kuin sinun pitäisi

Potilaat, jotka ottivat hyvin suuria annoksia natriumfenyylibutyraattia, kokivat

- uneliaisuutta väsymystä, huimausta ja harvemmin sekavuutta
- päänsärkyä
- makuu- ja näköaistimuksen muutoksia

- kuulon heikkenemistä
- ajan ja paikan tajun katoamista
- muistin heikkenemistä
- vallitsevien neurologisten häiriöiden pahenemista.

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

#### **Jos unohdat ottaa PHEBURANEa**

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

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

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

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

Jos jatkuvaa oksentelua ilmenee, ota heti yhteys lääkäriin.

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

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

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

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

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

#### **5. PHEBURANEN säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Käytettävä 45 vrk:n kuluessa ensimmäisestä avaamiskerrasta.

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

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä PHEBURANE sisältää

Vaikuttava aine on natriumfenyylibutyraatti.

1 gramma rakeita sisältää 483 mg natriumfenyylibutyraattia.

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

### PHEBURANEn kuvaus ja pakkauskoko

PHEBURANE-rakeet ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia.

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

Pullossa on 174 g rakeita.

Yhdessä pakkauksessa on yksi pullo.

Pakkauksen mukana toimitetaan mittaviivallinen mittalusikka.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **Lietuva**

FrostPharma AB

Tel: +46 775 86 80 02

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **България**

Lucane Pharma

Тел.: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **Česká republika**

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **Magyarország**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **Danmark**

FrostPharma AB

Tlf: +45 808 20 101

[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

#### **Malta**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **Deutschland**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **Nederland**

Eurocept International BV

Tel: +31 35 528 39 57

[info@euroceptpharma.com](mailto:info@euroceptpharma.com)

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi:**

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

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

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **PHEBURANE 350 mg/ml oraaliliuos** natriumfenyylibutyraatti

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

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

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

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

#### **1. Mitä PHEBURANE on ja mihin sitä käytetään**

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

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

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

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat PHEBURANEa**

##### **Älä ota PHEBURANEa**

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

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat PHEBURANEa, jos

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



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

Jos sinulta tarvitaan laboratorionäytteitä, on tärkeää muistuttaa lääkäriä, että käytät PHEBURANE -valmistetta, koska natriumfenyylibutyraatti saattaa vaikuttaa joidenkin laboratorionäytteiden tuloksiin (kuten veren elektrolyyttiarvoihin, proteiiniarvoihin sekä maksan toimintakokeisiin).

Jos jokin on epäselvää, kysy neuvoa lääkäritä tai apteekkihenkilökunnalta.

### **Muut lääkevalmisteet ja PHEBURANE**

Kerro lääkäritä tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

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

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

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

### **Raskaus ja imetys**

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

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

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

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

PHEBURANE-oraaliliuoksella ei todennäköisesti ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **PHEBURANE-oraaliliuos sisältää natriumia**

Tässä lääkevalmisteessa yksi gramma natriumfenyylibutyraattia sisältää 124 mg (5,4 mmol) natriumia. Tämä vastaa 6,2 % suositellusta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista aikuisella. Tämän lääkkeen päivittäinen enimmäisannos (20 g natriumfenyylibutyraattia) sisältää 2,5 g natriumia. Tämä vastaa 125 % suositellusta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista. Keskustele lääkäritä tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos käytät tätä valmistetta 3 grammaa tai enemmän päivässä pitkäaikaisesti, erityisesti jos sinua on ohjeistettu noudattamaan vähäsuolaista ruokavaliota.

### **PHEBURANE-oraaliliuos sisältää aspartaamia**

Tämä lääke sisältää 5,7 mg aspartaamia per yksi gramma natriumfenyylibutyraattia. Aspartaami on fenyyialaniinin lähde. Se voi olla haitallista henkilöille, jos sinulla on fenyyliketonuria (PKU), harvinainen geneettinen sairaus, jossa fenyyialaniinia kertyy, koska keho ei pysty poistamaan sitä kunnolla.

### **Mustaherukkamakuaine sisältää propyleeniglykolia**

Tämä lääke sisältää 26,55 mg propyleeniglykolia per tippa.

Jos lapsesi on alle 4 viikon ikäinen, keskustele lääkärin tai apteekin henkilökunnan kanssa ennen kuin annat hänelle tätä lääkettä, erityisesti jos lapsellesi annetaan muita propyleeniglykolia tai alkoholia sisältäviä lääkkeitä.

### 3. Miten PHEBURANE-oraaliliuosta otetaan

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

#### Annostus

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

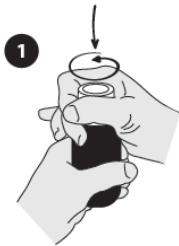
#### Antotapa

PHEBURANE-oraaliliuos tulee ottaa aterioiden yhteydessä.

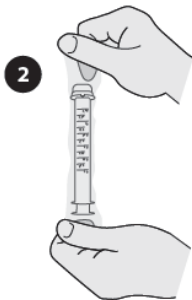
Käytä PHEBURANE-oraaliliuoksen annoksen mittaamiseen vain PHEBURANE-oraaliliuoksen mukana toimitettua annosteluruiskua. Älä käytä annoksen antamiseen muita välineitä/lusikoita/ruiskuja. Ruiskun asteikko alkaa 0,5 grammasta ja päättyy 3 grammaan ja asteikon välit ovat 0,25 grammaa. Annosteluruiskun asteikko vastaa natriumfenyylibutyyraatin grammamääriä. Noudata alla olevia ohjeita PHEBURANE-oraaliliuoksen antamisessa:

Anto suun kautta

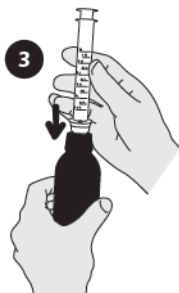
1. Avaa PHEBURANE-oraaliliuospullo painamalla korkkia alaspäin ja kiertämällä sitä vasemmalle.



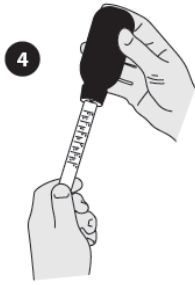
2. Ota pussista CE-merkitty annosteluruisku ja siihen kiinnitetty pullosovitin.



3. Aseta (työnnä) sovitin pullon kaulaan ruiskun ollessa sovitinissa.



4. Käännä pullo ylösalaisin.



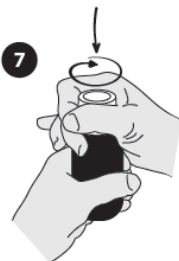
5. Ota annosteluruiskulla tarvittava määrä PHEBURANE-oraaliliuosta pullosta (lääkärin määräämän natriumfenyylibutyraatin grammamäärän mukaan).



6. Ota PHEBURANE-oraaliliuosta sisältävä annosteluruisku pois sovitimesta ja kaada annosteluruiskussa oleva PHEBURANE-oraaliliuoksen annos lasiin, jossa on vähintään 20 ml vettä.



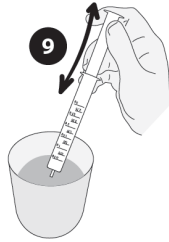
7. Sulje PHEBURANE-oraaliliuosta sisältävä pullo irrottamatta pullon kaulaan asetettua pullosovitinta.



8. Lisää vesilasiin **yksi tippa** haluamaasi makuainetta (mustaherukka tai sitruuna-minttu); pyöritä lasia varovasti ja juo sisältö (jos yksi tippa makuainetta ei anna haluamaasi makua, voit lisätä kaksi tippaa).



9. Pese ruisku jokaisen annostelun jälkeen vain kylmällä tai haalealla vedellä.



PHEBURANE-oraaliliuos on otettava proteiinipitoisuudeltaan vähäisen erityisruokavalion kanssa.

Ota PHEBURANE-oraaliliuos jokaisen aterian tai syötön yhteydessä. Pienillä lapsilla tämä voidaan tehdä 4–6 kertaa päivässä.

PHEBURANE-oraaliliuos voidaan antaa myös gastrostomia- tai nenä-mahaletkun kautta. PHEBURANE-oraaliliuosta voidaan antaa letkuilla, joiden halkaisija on vähintään 2 mm (7–8 Fr). Mittaa annoksesi mukana toimitetulla annosteluruiskulla ja noudata alla olevia ohjeita:

#### Valmistelu nenä-mahaletkulla tai gastrostomialetkulla antamista varten

1. Noudata kohdan *Anto suun kautta* vaiheita 1–5.
2. PHEBURANE-oraaliliuos on käyttövalmis eikä sitä tarvitse laimentaa.
3. Kun käytetään nenä-mahaletkua/gastrostomialetkua, **makuainetta ei saa lisätä**.
4. Aseta lääkkeellä täytetyn ruiskun kärki nenä-mahaletkun/gastrostomialetkun kärkeen.
5. Käytä PHEBURANE-oraaliliuoksen määrätyn annoksen annostelussa nenä-mahaletkuun/gastrostomialetkuun annosteluruiskun mäntää.
6. Jokaisen annostelun jälkeen letku on huuhdeltava kerran riittävällä määrällä haaleaa vettä antaen liuos potilaalle. Aikuisille on käytettävä 20 ml haaleaa vettä. Alle 20 kg painaville lapsille ja vastasyntyneille käytetään 3 ml vettä.

Sinun on otettava tätä lääkettä ja noudatettava ruokavaliota koko elämäsi ajan.

#### **Jos otat enemmän PHEBURANE-oraaliliuosta kuin sinun pitäisi**

Potilaat, jotka ottivat hyvin suuria annoksia natriumfenyylibutyraattia, kokivat

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

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

#### **Jos unohtat ottaa PHEBURANE-oraaliliuosta**

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

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

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

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

Jos jatkuvaa oksentelua ilmenee, ota heti yhteys lääkäriin.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (useammalla kuin yhdellä kymmenestä) ovat epäsäännölliset kuukautiset tai kuukautisten loppuminen hedelmällisessä iässä olevilla naisilla. Jos olet ollut yhdynnässä ja kuukautiset lakkaavat kokonaan, älä oleta että syynä on PHEBURANE-oraaliliuos. Jos näin käy, keskustele asiasta lääkärin kanssa, koska kuukautisten lakkaaminen voi johtua raskaudesta (lisätietoja on edellä Raskaus ja imetys -osassa) tai vaihdevuosista.

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

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

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

## **5. PHEBURANE-oraaliliuoksen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä PHEBURANE-oraaliliuosta pakkauksessa ja pulloetiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Kun PHEBURANE-oraaliliuospulla on avattu, lääke on käytettävä 4 viikon kuluessa ensimmäisestä avaamiskerrasta. Pullo on hävitettävä, vaikka se ei olisi tyhjä.

Kun makuainepullo on avattu, se on käytettävä 4 viikon kuluessa ensimmäisestä avaamiskerrasta. Pullo on hävitettävä, vaikka se ei olisi tyhjä.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näinmenetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä PHEBURANE-oraaliliuos sisältää**

- Vaikuttava aine on natriumfenyylibutyraatti. Yksi millilitra nestettä sisältää 350 mg natriumfenyylibutyraattia.

- Muut ainesosat ovat: puhdistettu vesi, aspartaami (E951), sukraloosi (E955), glyseroli (E422), hydroksietyyliselluloosa (E1525) (ks. kohta 2 ”PHEBURANE-oraaliliuos sisältää aspartaamia”).

#### Makuaineet:

- Mustaherukkamakuaine, joka koostuu mustaherukka- ja minttuaromista ja sisältää propyleeniglykolia (E1520).
- Sitruuna-minttumakuaine, joka koostuu sitruuna- ja minttuaromista.

#### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

PHEBURANE-oraaliliuos on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen neste.

Jokainen pakkaus sisältää seuraavat:

- Yksi ruskea lasipullo, joka sisältää 100 ml oraaliliuosta ja joka on suljettu muovisella lapsiturvallisella korkilla
- Yksi 0,5–3 g:n annosteluruisku, jonka asteikon välit ovat 0,25 ja jota käytetään annoksen mittaamiseksi grammoina natriumfenyylibutyraattia
- Pullosovitin
- Yksi ruskea lasipullo, joka sisältää 3 ml sitruuna-minttumakuainetta
- Yksi ruskea lasipullo, joka sisältää 3 ml mustaherukkamakuainetta

#### Мyyntiluvan haltija ja valmistaja

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

Lucane Pharma  
(Eurocept International BV)  
Tél/Tel: +31 35 528 39 57  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **Lietuva**

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

#### **България**

Lucane Pharma  
(Eurocept International BV)  
Тел.: +31 35 528 39 57  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Lucane Pharma  
(Eurocept International BV)  
Tél/Tel: +31 35 528 39 57  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **Česká republika**

Lucane Pharma  
(Eurocept International BV)  
Tél/Tel: +31 35 528 39 57  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Lucane Pharma  
(Eurocept International BV)  
Tlf: +31 35 528 39 57  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### **Malta**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Lucane Pharma  
(Eurocept International BV)

Τηλ: +31 35 528 39 57  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**España**

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

**Ranska**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Lucane Pharma  
(Eurocept International BV)  
Sími: +31 35 528 39 57  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Nederland**

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

**Norge**

Lucane Pharma  
(Eurocept International BV)  
Tlf: +31 35 528 39 57  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Österreich**

Lucane Pharma  
(Eurocept International BV)

Tel: +31 35 528 39 57  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Lucane Pharma  
(Eurocept International BV)

Tel: +31 35 528 39 57  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

Lucane Pharma  
(Eurocept International BV)  
Puh/Tel: +31 35 528 39 57  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Κύπρος**

Lucane Pharma  
(Eurocept International BV)  
Τηλ: +31 35 528 39 57  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**

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

Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.