

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PHEBURANE 483 mg/g granulatu

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy gram granulatu zawiera 483 mg fenylomaślanu sodu.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy gram fenylomaślanu sodu zawiera 124 mg (5,4 mmol) sodu oraz 768 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat.

Granulat koloru od białego do białawego.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

PHEBURANE jest wskazany jako leczenie wspomagające w przewlekłej terapii zaburzeń cyklu mocznikowego, w tym niedoboru syntetazy karbamoilofosforanowej, karbamoilotransferazy ornitynowej lub syntetazy argininobursztynianowej.

Lek ten jest wskazany u wszystkich pacjentów, u których choroba ujawniła się w *okresie noworodkowym* (całkowite niedobory enzymów, pojawiające się w ciągu pierwszych 28 dni życia). Lek jest także wskazany u pacjentów, u których choroba ujawniła się w *okresie późniejszym* (częściowe niedobory enzymów, pojawiające się po upływie pierwszego miesiąca życia), z encefalopatią hiperamonemiczną w wywiadzie.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem PHEBURANE powinien nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego.

#### Dawkowanie

Dawkę dobową należy dostosować indywidualnie z uwzględnieniem tolerancji białka przez pacjenta oraz dziennego spożycia białka, niezbędnego do prawidłowego wzrostu i rozwoju.

Zazwyczaj całkowita dawka dobową fenylomaślanu sodu w doświadczeniu klinicznym wynosi:

- 450 - 600 mg/kg mc./dobę dla noworodków, niemowląt i dzieci o masie ciała mniejszej niż 20 kg
- 9,9 - 13,0 g/m<sup>2</sup> pc./dobę dla dzieci o masie ciała większej niż 20 kg, młodzieży i dorosłych.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności fenylomaślanu sodu w dawkach większych niż 20 g/dobę.

#### Monitorowanie leczenia

Stężenia amoniaku, argininy, niezbędnych aminokwasów (zwłaszcza aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach), karnityny oraz białek w osoczu krwi powinny być utrzymywane w prawidłowym zakresie. Stężenie glutaminy w osoczu krwi powinno być mniejsze niż 1000  $\mu\text{mol/l}$ .

#### Zalecenia dietetyczne

PHEBURANE należy stosować razem z dietą ograniczającą spożycie białka, a w niektórych przypadkach z suplementacją niezbędnych aminokwasów i karnityny.

U pacjentów ze zdiagnozowanym w okresie noworodkowym niedoborem syntetazy karbamoilofosforanowej lub karbamoiltransferazy ornitynowej wymagana jest suplementacja cytruliny lub argininy w dawce 0,17 g/kg mc./dobę lub 3,8 g/m<sup>2</sup> pc./dobę.

U pacjentów ze zdiagnozowanym niedoborem syntetazy argininobursztynianowej wymagana jest suplementacja argininy w dawce 0,4-0,7 g/kg mc./dobę lub 8,8-15,4 g/m<sup>2</sup> pc./dobę.

Jeśli wskazane jest dodatkowe spożycie kalorii, zaleca się podawanie produktu bezbiałkowego.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Ponieważ w metabolizmie oraz wydalaniu fenylomaślanu sodu udział biorą wątroba i nerki, produkt PHEBURANE należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek.

##### Sposób podawania

PHEBURANE należy podawać doustnie. Ze względu na powolne rozpuszczanie produktu PHEBURANE, nie należy go podawać za pomocą zgłębnika nosowo-żołądkowego lub gastrostomijnego.

Całkowitą dawkę dobową należy podzielić na równe części i podawać podczas każdego posiłku (np. 4–6 razy na dobę u małych dzieci). Granulat można połykać bezpośrednio, popijając napojem (takim jak woda, soki owocowe lub gotowy pokarm dla niemowląt niezawierający białka) lub można wysypać na łyżkę z pokarmem stałym (takim jak ziemniaki puree lub mus jabłkowy); w takim wypadku ważne jest szybkie ich spożycie, aby smak leku został skutecznie zamaskowany.

Dawka leku PHEBURANE jest wyrażona w gramach fenylomaślanu sodu. W zestawie znajduje się skalibrowana łyżka miarowa. Umożliwia ona dozowanie do 3 g fenylomaślanu sodu z wykorzystaniem podziałki co 250 mg.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Cięża.
- Karmienie piersią.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Zawartość klinicznie istotnych elektrolitów

- PHEBURANE zawiera 124 mg (5,4 mmol) sodu na gram fenylomaślanu sodu, co odpowiada 2,5 g (108 mmol) sodu na 20 g fenylomaślanu sodu, co stanowi maksymalną dawkę dobową. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PHEBURANE u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub ciężką niewydolnością nerek oraz w stanach klinicznych, w których dochodzi do retencji sodu z obrzękami.
- Podczas leczenia należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi, ponieważ wydalanie fenylaoctyloglutaminy przez nerki może być przyczyną utraty potasu z moczem.

### Uwagi ogólne

- Nawet w czasie leczenia u wielu pacjentów może wystąpić ostra encefalopatia hiperamonemiczna.
- Lek PHEBURANE nie jest zalecany do leczenia ostrej hiperamonemii, która stanowi nagły przypadek medyczny wymagający natychmiastowej pomocy lekarskiej.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

- Ten produkt leczniczy zawiera 124 mg (5,4 mmol) sodu na gram granulatu, co odpowiada 6,2% zalecanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu. Maksymalna dawka dobową tego produktu leczniczego zawiera 2,5 g sodu w 20 gramach granulatu, co odpowiada 125% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.
- PHEBURANE to produkt o wysokiej zawartości sodu. Należy to szczególnie uwzględnić u pacjentów stosujących dietę niskosodową.
- Ten produkt leczniczy zawiera 768 mg sacharozy na gram granulatu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z cukrzycą. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Jednoczesne podawanie probenecydu może wpływać na wydalanie sprzężonego metabolitu fenylomaślanu sodu przez nerki. Opublikowano raporty dotyczące hiperamonemii wywołanej przez haloperydol oraz kwas walproinowy. Kortykosteroidy mogą powodować rozkład białek strukturalnych, a tym samym zwiększenie stężenia amoniaku w osoczu krwi. W przypadku stosowania tych produktów leczniczych zaleca się częstsze monitorowanie stężenia amoniaku w osoczu krwi.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne środki antykoncepcyjne.

### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania fenylomaślanu sodu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt Pheburane jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia.

### Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie fenylomaślanu sodu/metabolitów do mleka (patrz punkt 5.3.). Nie wiadomo, czy fenylomaślan sodu/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Stosowanie produktu PHEBURANE w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

### Płodność

Brak jest dostępnych dowodów na wpływ fenylomaślanu sodu na płodność.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

PHEBURANE wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych z zastosowaniem fenylomaślanu sodu u 56% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, uważa się przy tym, że 78% tych przypadków nie miało związku z fenylomaślanem sodu.

Działania niepożądane dotyczyły głównie układu rozrodczego i pokarmowego.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane są wymienione w tabeli poniżej, uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania określa się jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Często	niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, leukocytoza, trombocytoza
	Niezbyt często	niedokrwistość aplastyczna, wybroczyny
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Często	kwasicca metaboliczna, zasadowica, zmniejszenie łaknienia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Często	depresja, drażliwość
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często	omdlenia, bóle głowy
<i>Zaburzenia serca</i>	Często	obrzęki
	Niezbyt często	arytmia
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Często	bóle brzucha, wymioty, nudności, zaparcia, zaburzenia smaku
	Niezbyt często	zapalenie trzustki, wrzody trawienne, krwawienia z odbyticy, zapalenie błony śluzowej żołądka
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często	wysypka, inny niż zazwyczaj zapach skóry
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Często	nerkowa kwasicca kanalikowa
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	Bardzo często	brak miesiączki, nieregularne miesiączki
<i>Badania diagnostyczne</i>	Często	Zmniejszenie stężenia potasu, albumin, białka całkowitego i fosforanów we krwi. Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny, kwasu moczowego, chlorków, fosforanów oraz sodu. Zwiększenie masy ciała.

### Opis wybranych działań niepożądanych

Prawdopodobną toksyczną reakcją na podawanie fenylomaślanu sodu (450 mg/kg/dobę) zaobserwowano u 18-letniej pacjentki z brakiem łaknienia, u której rozwinęła się encefalopatia metaboliczna w powiązaniu z kwasicą mleczanową, ciężką hipokaliemią, pancytopenią, neuropatią obwodową i zapaleniem trzustki. Po zmniejszeniu dawki leku nastąpiła poprawa stanu pacjentki z wyjątkiem epizodów nawrotowego zapalenia trzustki, które ostatecznie były przyczyną przerwania leczenia.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

### **4.9 Przedawkowanie**

Jeden przypadek przedawkowania wystąpił u 5-miesięcznego niemowlęcia po przypadkowym podaniu pojedynczej dawki 10 g (1370 mg/kg mc.). U pacjenta wystąpiła biegunka, drażliwość i kwasica metaboliczna z hipokaliemią. Objawy ustąpiły u pacjenta w ciągu 48 godzin po zastosowaniu leczenia objawowego.

Objawy te są wynikiem gromadzenia się fenylooctanu, który wykazuje zależne od dawki działanie neurotoksyczne po podaniu dożylnym w dawce do 400 mg/kg mc./dobę. Objawy neurotoksyczności obejmowały przede wszystkim senność, zmęczenie oraz zawroty głowy. Rzadziej występowały objawy takie jak: zaburzenia świadomości, bóle głowy, zaburzenia smaku, zaburzenia słuchu, dezorientacja, zaburzenia pamięci oraz nasilenie istniejącej neuropatii.

W przypadku przedawkowania, należy przerwać leczenie i zastosować leczenie podtrzymujące. Wskazane może być przeprowadzenie hemodializy lub dializy otrzewnowej.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki wpływające na przewod pokarmowy oraz metabolizm, różne leki wpływające na przewod pokarmowy oraz metabolizm, kod ATC: A16AX03.

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Fenylomaślan sodu jest prolekiem, który szybko ulega przemianie do fenylooctanu. Fenylooctan jest związkiem metabolicznie czynnym, który wiąże się z glutaminą poprzez acetylację i tworzy fenyloacetyloglutaminę, która jest następnie wydalana przez nerki. Pod względem molarnym fenyloacetyloglutamina jest porównywalna z mocznikiem (każdy związek zawiera 2 mole azotu) i dlatego stanowi alternatywny nośnik do wydalania nadmiaru azotu.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie badań wydalania fenyloacetyloglutaminy u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego możliwe jest oszacowanie, że na każdy gram podanego fenylomaślanu sodu powstaje od 0,12 do 0,15 g azotu z fenyloacetyloglutaminy. Fenylomaślan sodu zmniejsza zatem podwyższone stężenia amoniaku i glutaminy w osoczu krwi u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Ważne jest wczesne postawienie diagnozy i natychmiastowe rozpoczęcie leczenia w celu zwiększenia przeżywalności i poprawienia wyników klinicznych.

U pacjentów, u których niedobór enzymów ujawnił się w *późniejszym okresie*, w tym u kobiet będących heterozygotami dla niedoboru karbamoiltransferazy ornitynowej, którzy przeżyli epizod encefalopatii hiperamonemicznej, a następnie byli długotrwale leczeni dietą z ograniczeniem spożycia białka i otrzymywali fenylomaślan sodu, wskaźnik przeżycia wyniósł 98%. U większości tych pacjentów iloraz inteligencji badany w testach mieścił się w zakresie pomiędzy przeciętnym ilorazem inteligencji a granicą opóźnienia umysłowego. Ich funkcje poznawcze pozostawały względnie niezmienione w trakcie leczenia fenylomaślanem. Mało prawdopodobne jest ustąpienie istniejących wcześniej zaburzeń neurologicznych w trakcie leczenia, a u niektórych pacjentów może nadal postępować pogorszenie stanu neurologicznego.

Podawanie produktu PHEBURANE może być konieczne przez całe życie, chyba że przeprowadzona zostanie ortotropowa transplantacja wątroby.

### Dzieci i młodzież

Dawniej zaburzenia cyklu mocznikowego, które pojawiły się już w *okresie noworodkowym*, niemal zawsze kończyły się śmiercią w pierwszym roku życia, nawet jeśli stosowano dializy otrzewnowe i podawano niezbędne aminokwasy lub ich odpowiedniki niezawierające azotu. Po zastosowaniu hemodializy, wykorzystaniu alternatywnych dróg wydalania nadmiaru azotu (fenylomaślan sodu, benzoesan sodu oraz fenylooctan sodu), ograniczeniu spożycia białka, a także, w niektórych przypadkach, suplementacji aminokwasów, współczynnik przeżycia noworodków zdiagnozowanych po urodzeniu (ale w ciągu pierwszego miesiąca życia) zwiększył się do prawie 80%, przy czym większość zgonów wystąpiła w przebiegu epizodu ostrej encefalopatii hiperamonemicznej. U pacjentów, u których choroba wystąpiła w okresie noworodkowym, odnotowano wysoki wskaźnik upośledzenia umysłowego.

U pacjentów zdiagnozowanych w okresie ciąży i poddanych leczeniu przed wystąpieniem encefalopatii hiperamonemicznej, wskaźnik przeżycia wyniósł 100%, ale nawet u wielu spośród tych pacjentów stwierdzono później upośledzenie funkcji poznawczych oraz inne zaburzenia neurologiczne.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Wiadomo, że fenylomaślan utlenia się do fenylooctanu, który wiąże się enzymatycznie z glutaminą i tworzy fenyloacetyloglutaminę w wątrobie i nerkach. Fenylooctan jest także hydrolizowany przez esterazy w wątrobie i we krwi.

Stężenia fenylomaślanu i jego metabolitów w osoczu krwi i moczu określono na czczo u zdrowych osób dorosłych, którym podano pojedynczą dawkę 5 g fenylomaślanu sodu, a także u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, hemoglobinopatią oraz marskością wątroby, którym podano doustnie dawki pojedyncze i wielokrotne do 20 g/dobę (badania niekontrolowane). Zbadano także właściwości fenylomaślanu oraz jego metabolitów u pacjentów chorych na nowotwory złośliwe po podaniu we wlewie dożylnym fenylomaślanu sodu (do 2 g/m<sup>2</sup> pc.) lub fenylooctanu.

### Wchłanianie

Fenylomaślan jest szybko wchłaniany po podaniu na czczo. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 5 g fenylomaślanu sodu w postaci granulatu oznaczalne stężenia fenylomaślanu w osoczu krwi były wykrywane 15 minut po podaniu dawki. Średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia wynosił 1 godzinę, a średnie maksymalne stężenie wynosiło 195 µg/ml. Okres półtrwania w fazie eliminacji oszacowano na 0,8 godziny. Nie jest znany wpływ pokarmu na wchłanianie.

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji fenylomaślanu wynosi 0,2 l/kg.

### Metabolizm

Po podaniu pojedynczej dawki 5 g fenylomaślanu sodu w postaci granulatu stężenia fenylooctanu oraz fenyloacetyloglutaminy w osoczu krwi były wykrywane odpowiednio 30 i 60 minut po podaniu. Średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia wynosił odpowiednio 3,55 i 3,23 godziny, natomiast średnie maksymalne stężenie wynosiło odpowiednio 45,3 i 62,8 µg/ml. Okres półtrwania w fazie eliminacji oszacowano odpowiednio na 1,3 i 2,4 godziny.

Badania z podaniem dożylnym dużych dawek fenylooctanu wykazały nieliniową farmakokinetykę, charakteryzującą się wysycalnym metabolizmem do fenyloacetyloglutaminy. Podawanie wielokrotnych dawek fenylooctanu prowadziło do indukcji klirensu.

U większości pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego lub hemoglobinopatią, którym podawano różne dawki fenylomaślanu (300 - 650 mg/kg mc./dobę do 20 g/dobę) nie można było wykryć na czczo stężenia fenyllooctanu w osoczu. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby przemiana fenyllooctanu do fenylloacetyloglutaminy może być stosunkowo wolniejsza. U trzech pacjentów z marskością wątroby (z 6), którym podawano doustnie wielokrotne dawki fenylomaślanu sodu (20 g/dobę w trzech dawkach), stężenia fenyllooctanu w osoczu trzeciego dnia były pięciokrotnie większe niż te, które uzyskano po podaniu pierwszej dawki.

U zdrowych ochotników wykryto różnice w parametrach farmakokinetycznych fenylomaślanu oraz fenyllooctanu (AUC i  $C_{max}$  były o około 30-50% większe u kobiet). W przypadku fenylloacetyloglutaminy podobne różnice nie występowały. Może to być spowodowane lipofilnością fenylomaślanu sodu oraz wynikającymi z tego różnicami w objętości dystrybucji.

#### Wydalanie

Okolo 80-100% produktu leczniczego jest wydalane przez nerki w ciągu 24 godzin w postaci produktu sprzężonego – fenylloacetyloglutaminy.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Narażenie młodych szczurów w okresie płodowym na kontakt z octanem fenylu (aktywnym metabolitem fenylomaślanu) powodowało powstawanie zmian w komórkach piramidowych kory mózgowej; kolce dendrytyczne były dłuższe i cieńsze niż zwykle, a ich liczba była zmniejszona (patrz punkt 4.6).

Gdy podawano podskórnie duże dawki (190–474 mg/kg) octanu fenylu młodym szczurom, zaobserwowano zmniejszone namnażanie się neuronów i ich zwiększoną utratę, jak również zmniejszenie się mieliny ośrodkowego układu nerwowego. Dojrzewanie synaps mózgowych było opóźnione, a liczba działających zakończeń nerwowych w mózgu zmniejszyła się, co spowodowało zaburzenia rozwoju mózgu (patrz punkt 4.6).

Fenylomaślan sodu nie wykazywał żadnego działania mutagennego w 2 testach na mutagenność, tj. teście Ames oraz teście mikrojądrowym. Wyniki wskazują na to, że fenylomaślan sodu nie wywołał działania mutagennego w teście Ames z aktywacją metaboliczną lub bez takiej aktywacji. Wyniki testu mikrojądrowego wskazują na to, że fenylomaślan sodu podawany szczurom w dawkach toksycznych i nietoksycznych nie powodował żadnego działania klastogenego (badanie po 24 i 48 godzinach po podaniu doustnie pojedynczej dawki 878 do 2800 mg/kg mc.).

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości fenylomaślanu sodu oraz jego wpływu na płodność.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Granulki cukrowe (sacharoza i skrobia kukurydziana)  
Hypromeloza  
Etyloceluloza  
Makrogol 1500  
Powidon K25

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**



3 lata.

Po pierwszym otwarciu opakowania zużyć w ciągu 45 dni.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie dotyczy.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka z HDPE z zabezpieczeniem przed odkręceniem przez dziecko oraz ze środkiem pochłaniającym wilgoć, zawierająca 174 g granulatu.  
Każde pudełko tekturowe zawiera jedną butelkę.

Do opakowania dołączona jest skalibrowana łyżka miarowa.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Jeśli granulki zostaną wymieszane z jedzeniem lub płynem, ważne jest, aby przyjąć je natychmiast po wymieszaniu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Holandia

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/822/001

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 lipca 2013  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 marca 2018

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PHEBURANE 350 mg/ml roztwór doustny

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 350 mg fenylomaślanu sodu.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

*PHEBURANE 350 mg/ml roztwór doustny*

Każda gramowa dawka fenylomaślanu sodu zawiera 5,7 mg aspartamu i 124 mg (5,4 mmol) sodu.

*Polewa o smaku czarnej porzeczki*

Każda kropla polewy o smaku czarnej porzeczki zawiera 26,55 mg glikolu propylenowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Przejrzysty, bezbarwny do bledożółtego płyn.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

PHEBURANE jest wskazany jako lek wspomagający w przewlekłym leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego, obejmujących niedobory syntetazy karbamylfosforanowej, transkarbamylazy ornitynowej lub syntetazy argininobursztynianowej.

Ten produkt leczniczy jest wskazany u wszystkich pacjentów z *noworodkową postacią* choroby (całkowite niedobory enzymów, ujawniające się w ciągu pierwszych 28 dni życia). Jest również wskazany u pacjentów z *późną postacią* choroby (częściowe niedobory enzymów, ujawniające się po pierwszym miesiącu życia), u których w przeszłości występowała encefalopatia hiperamonemiczna.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem PHEBURANE powinno być nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego.

#### Dawkowanie

Dawkę dobową należy dostosować indywidualnie w zależności od tolerancji białka przez pacjenta i dziennego spożycia białka niezbędnego do prawidłowego wzrostu i rozwoju.

Zazwyczaj całkowita dawka dobową fenylomaślanu sodu w doświadczeniu klinicznym wynosi:

- 450–600 mg/kg mc./dobę u noworodków, niemowląt i dzieci o masie ciała mniejszej niż 20 kg.
- 9,9–13 g/m<sup>2</sup> pc./dobę u dzieci o masie ciała większej niż 20 kg, młodzieży i dorosłych.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności fenylomaślanu sodu w dawkach większych niż 20 g/dobę.

### *Monitorowanie leczenia*

Stężenia amoniaku, argininy, niezbędnych aminokwasów (zwłaszcza aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach), karnityny i białek w osoczu powinny być utrzymywane w granicach normy. Stężenie glutaminy w osoczu należy utrzymywać na poziomie poniżej 1000  $\mu\text{mol/l}$ .

### *Zalecenia dietetyczne*

PHEBURANE należy stosować razem z dietą ograniczającą spożycie białka, a w niektórych przypadkach z suplementacją niezbędnych aminokwasów i karnityny.

U pacjentów, u których zdiagnozowano w okresie noworodkowym niedobór syntetazy karbamilofosforanowej lub transkarbamylazy ornitynowej wymagana jest suplementacja cytruliny lub argininy w dawce 0,17 g/kg mc./dobę lub 3,8 g/m<sup>2</sup> pc./dobę.

U pacjentów ze zdiagnozowanym niedoborem syntetazy argininobursztynianowej wymagana jest suplementacja argininy w dawce 0,4–0,7 g/kg mc./dobę lub 8,8–15,4 g/m<sup>2</sup> pc./dobę.

Jeśli wskazana jest suplementacja kaloryczna, zalecany jest produkt bezbiałkowy.

### *Specjalne grupy pacjentów*

#### Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Ponieważ w metabolizmie i wydalaniu fenylomaślanu sodu biorą udział wątroba i nerki, PHEBURANE należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek.

#### *Dzieci i młodzież*

Zazwyczaj całkowita dawka dobową fenylomaślanu sodu u dzieci i młodzieży, zgodnie z doświadczeniem klinicznym wynosi:

- 450–600 mg/kg mc./dobę u noworodków, niemowląt i dzieci o masie ciała poniżej 20 kg.
- 9,9–13 g/m<sup>2</sup> pc./dobę u dzieci o masie ciała powyżej 20 kg.

#### Sposób podawania

Roztwór doustny PHEBURANE jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Całkowitą dawkę dobową należy podzielić na równe części i podawać podczas każdego posiłku lub karmienia (np. 4–6 razy na dobę u małych dzieci).

Dołączona jest strzykawka dozująca z wciskany adapterem do butelek (ang. press in bottle adapter, PIBA) umożliwiająca dokładne odmierzenie przepisanej dawki roztworu doustnego. PIBA umożliwia podłączenie strzykawki dozującej do butelki i dozowanie roztworu doustnego PHEBURANE.

Do odmierzania dawki roztworu doustnego PHEBURANE należy używać wyłącznie strzykawki dozującej dostarczonej z roztworem doustnym Pheburane. Do podawania roztworu doustnego PHEBURANE nie należy używać żadnych innych urządzeń/łyżek/strzykawek.

Strzykawkę wyskalowano w gramach fenylomaślanu sodu (od 0,5 g do 3 g fenylomaślanu sodu).

Roztwór doustny PHEBURANE można również podawać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomijny.

Instrukcje dotyczące podawania doustnego i podawania przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomijny znajdują się w punkcie 6.6.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża.
- Karmienie piersią.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Zawartość ważnych klinicznie elektrolitów

- Każdy gram roztworu doustnego PHEBURANE (2,86 ml roztworu doustnego PHEBURANE) zawiera 124 mg (5,4 mmola) sodu. Maksymalna dawka dobową fenylomaślanu sodu wynosi 20 g (57,14 ml roztworu doustnego PHEBURANE), co daje odpowiednią ilość: 2,5 g (108 mmol) sodu na 20 g fenylomaślanu sodu, co stanowi maksymalną dawkę dobową. Dlatego PHEBURANE należy stosować ostrożnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub ciężką niewydolnością nerek oraz w stanach klinicznych, w których występuje zatrzymanie sodu z obrzękiem.
- Podczas leczenia należy kontrolować stężenie potasu w surowicy, ponieważ wydalanie feniloacetyloglutaminy przez nerki może powodować utratę potasu z moczem.

#### Uwagi ogólne

- Nawet podczas leczenia u wielu pacjentów może wystąpić ostra encefalopatia hiperamonemiczna.
- Nie zaleca się stosowania roztworu doustnego PHEBURANE w leczeniu ostrej hiperamonemii, która jest stanem nagłym.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

##### *PHEBURANE 350 mg/ml roztwór doustny*

- Ten produkt leczniczy zawiera 124 mg (5,4 mmol) sodu na gram dawki fenylomaślanu sodu, co odpowiada 6,2% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Maksymalna dawka dobową tego produktu leczniczego zawiera 2,5 g sodu, co odpowiada 125% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Roztwór doustny PHEBURANE jest uważany za produkt o wysokiej zawartości sodu. Należy to szczególnie wziąć pod uwagę u osób na diecie niskosodowej.
- Ten produkt leczniczy zawiera 5,7 mg aspartamu na gram dawki fenylomaślanu sodu. Aspartam jest źródłem fenylalaniny. Może być szkodliwy dla osób z fenylketonurią, rzadką chorobą genetyczną, w której fenylalanina gromadzi się w organizmie, z powodu jej nieprawidłowego wydalania. Brak nieklinicznych i klinicznych danych dotyczących stosowania aspartamu (E951) u niemowląt w wieku poniżej 12 tygodni.

##### *Polewa o smaku czarnej porzeczki*

Jedna kropla polewy o smaku czarnej porzeczki zawiera 26,55 mg glikolu propylenowego.

Przed podaniem leku dziecku w wieku poniżej 4 tygodni należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, zwłaszcza gdy dziecko przyjmuje inne leki zawierające glikol propylenowy lub alkohol.

### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie probenecydu może wpływać na wydalanie przez nerki produktu sprzęgania fenylomaślanu sodu. Opublikowano doniesienia o hiperamonemii wywołanej przez haloperydol i

walproinian. Kortykosteroidy mogą powodować rozkład białek organizmu, a tym samym zwiększać stężenie amoniaku w osoczu. W przypadku stosowania tych produktów leczniczych zaleca się częstsze monitorowanie stężenia amoniaku w osoczu.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne środki antykoncepcyjne.

##### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania fenylomaślanu sodu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt PHEBURANE jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia.

##### Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie fenylomaślanu sodu/metabolitów do mleka (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy fenylomaślan sodu/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Produkt PHEBURANE jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

##### Płodność

Nie ma dostępnych dowodów na wpływ fenylomaślanu sodu na płodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

PHEBURANE wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych fenylomaślanu sodu u 56% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, a 78% tych zdarzeń niepożądanych uznano za niezwiązane z fenylomaślanem sodu.

Działania niepożądane dotyczyły głównie układu rozrodczego i pokarmowego.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli wymieniono wszystkie działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania określono jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, leukocytoza, trombocytoza
	Niezbyt często	niedokrwistość aplastyczna, wybroczyny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	kwasicca metaboliczna, zasadowica, zmniejszenie apetytu
Zaburzenia psychiczne	Często	depresja, drażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Często	omdlenia, bóle głowy
Zaburzenia serca	Często	obrzęk
	Niezbyt często	arytmia
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	ból brzucha, wymioty, nudności, zaparcia, zaburzenia smaku
	Niezbyt często	zapalenie trzustki, wrzód trawienny, krwotok z odbytnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka, nietypowy zapach skóry
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	kwasicca kanalikowo-nerkowa
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo często	brak miesiączki, nieregularne miesiączki
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszone stężenie potasu, albumin, białka całkowitego i fosforanów we krwi. Zwiększona aktywność we krwi fosfatazy zasadowej, aminotransferaz, zwiększone stężenie bilirubiny, kwasu moczowego, chlorków, fosforanów i sodu. Zwiększona masa ciała

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Prawdopodobny przypadek toksycznej reakcji na fenylomaślan sodu (450 mg/kg/dobę) odnotowano u 18-letniej pacjentki z anoreksją, u której rozwinęła się encefalopatia metaboliczna związana z kwasicą mleczanową, ciężką hipokaliemią, pancytopenią, neuropatią obwodową i zapaleniem trzustki. Po zmniejszeniu dawki leku nastąpiła poprawa stanu pacjentki, z wyjątkiem epizodów nawracającego zapalenia trzustki, które ostatecznie doprowadziły do przerwania leczenia.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Jeden przypadek przedawkowania wystąpił u 5-miesięcznego niemowlęcia po przypadkowym podaniu pojedynczej dawki 10 g (1370 mg/kg). U pacjenta wystąpiła biegunka, drażliwość i kwasicca metaboliczna z hipokaliemią. Objawy ustąpiły u pacjenta w ciągu 48 godzin po leczeniu objawowym.

Objawy te są wynikiem gromadzenia się fenylooctanu, który wykazywał neurotoksyczność ograniczającą dawkę po podaniu dożylnym w dawkach do 400 mg/kg/dobę. Objawami neurotoksyczności były głównie senność, zmęczenie i zawroty głowy. Rzadziej występującymi

objawami były: splątanie, ból głowy, zaburzenia smaku, niedosłuch, dezorientacja, zaburzenia pamięci i zaostrzenie wcześniej istniejącej neuropatii.

W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie i zastosować środki wspomagające. Korzystna może być hemodializa lub dializa otrzewnowa.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm, różne leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm, kod ATC: A16AX03.

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Fenylomaślan sodu jest prolekiem i jest szybko metabolizowany do fenyllooctanu. Fenyllooctan jest aktywnym metabolicznie związkiem, który łączy się z glutaminą poprzez acetylację, tworząc fenyllooctyloglutaminę, która jest następnie wydalana przez nerki. Pod względem molowym fenyllooctyloglutamina jest porównywalna z mocznikiem (każdy związek zawiera 2 mole azotu) i dlatego stanowi alternatywny nośnik do wydalania nadmiaru azotu.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie badań wydalania fenyllooctyloglutaminy u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego można oszacować, że na każdy gram podanego fenylomaślanu sodu powstaje od 0,12 do 0,15 g azotu z fenyllooctyloglutaminy. W konsekwencji fenylomaślan sodu zmniejsza podwyższone stężenie amoniaku i glutaminy w osoczu u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Ważne jest wczesne postawienie diagnozy i natychmiastowe rozpoczęcie leczenia w celu zwiększenia przeżywalności i poprawienia wyniku klinicznego.

U pacjentów, u których niedobór enzymów ujawnił się w *późniejszym okresie*, w tym kobiet heterozygotycznych pod względem niedoboru transkarbamyazy ornityny, którzy wyzdrowieli z encefalopatii hiperamonemicznej, a następnie byli długotrwale leczeni fenylomaślanem sodu i stosowali dietę z ograniczeniem spożycia białka, wskaźnik przeżycia wyniósł 98%. Większość badanych pacjentów miała IQ w zakresie od średniego do niskiego średniego/granicznego opóźnienia umysłowego. Ich sprawność poznawcza pozostawała względnie stabilna podczas terapii fenylomaślanem. Jest mało prawdopodobne, aby w trakcie leczenia doszło do ustąpienia wcześniej istniejących zaburzeń neurologicznych, a u niektórych pacjentów pogorszenie stanu neurologicznego może się utrzymywać.

Podawanie roztworu doustnego PHEBURANE może być konieczne przez całe życie, chyba że przeprowadzona zostanie ortotopowa transplantacja wątroby.

#### Dzieci i młodzież

Wcześniej *zaburzenia cyklu mocznikowego występujące u noworodków* prawie zawsze kończyły się zgonem w pierwszym roku życia, nawet w przypadku leczenia dializą otrzewnową i niezbędnymi aminokwasami lub ich analogami niezawierającymi azotu. W przypadku stosowania hemodializy, stosowania alternatywnych dróg wydalania nadmiaru azotu (fenylomaślan sodu, benzoesan sodu i fenyllooctan sodu), ograniczenia spożycia białka, a w niektórych przypadkach suplementacji aminokwasów niezbędnych, wskaźnik przeżycia u noworodków zdiagnozowanych po urodzeniu (ale w ciągu pierwszego miesiąca życia) zwiększył się do prawie 80%, przy czym większość zgonów wystąpiła podczas epizodu ostrej encefalopatii hiperamonemicznej. U pacjentów z noworodkową postacią choroby odnotowano wysoką częstość występowania upośledzenia umysłowego.

U pacjentek zdiagnozowanych podczas ciąży i leczonych przed wystąpieniem jakiegokolwiek epizodu encefalopatii hiperamonemicznej wskaźnik przeżycia wynosił 100%, ale nawet u wielu spośród tych pacjentek występowało później upośledzenie funkcji poznawczych lub inne zaburzenia neurologiczne.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wiadomo, że fenylomaślan jest utleniany do fenyllooctanu, który wiąże się enzymatycznie z glutaminą, tworząc fenylloacetyloglutaminę w wątrobie i nerkach. Fenyllooctan jest również hydrolizowany przez esterazy w wątrobie i krwi.

Stężenia fenylomaślanu i jego metabolitów w osoczu i moczu oznaczano u zdrowych dorosłych na czczo, którzy otrzymali pojedynczą dawkę 5 g fenylomaślanu sodu oraz u pacjentów z zaburzeniami cyklu moczniowego, hemoglobinopatiami i marskością wątroby otrzymujących pojedyncze i wielokrotne dawki doustne do 20 g/dobę (badania niekontrolowane). Rozmieszczenie fenylomaślanu i jego metabolitów badano również u pacjentów chorych na nowotwory złośliwe po dożylnym wlewie fenylomaślanu sodu (do 2 g/m<sup>2</sup> pc.) lub fenyllooctanu.

### Wchłanianie

Fenylomaślan jest szybko wchłaniany po podaniu na czczo. W warunkach po posiłku w otwartym badaniu farmakokinetycznym z pojedynczą dawką (CPA 537-21), po podaniu pojedynczej dawki doustnej 5 g fenylomaślanu sodu, w postaci roztworu doustnego, po 10 minutach od podania wykryto w osoczu oznaczalne stężenia fenylomaślanu. Średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia wynosił 0,5 godziny, a średnie stężenie maksymalne wynosiło 150,44 µg/ml. Okres półtrwania w fazie eliminacji oszacowano na 0,63 godziny.

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji fenylomaślanu wynosi 0,2 l/kg.

### Metabolizm

Po podaniu pojedynczej dawki 5 g fenylomaślanu sodu w postaci granulatu, oznaczalne stężenia fenyllooctanu i fenylloacetyloglutaminy w osoczu wykryto odpowiednio 30 i 60 minut po podaniu. Średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia wynosił odpowiednio 3,55 i 3,23 godziny, a średnie stężenie maksymalne wynosiło odpowiednio 45,3 i 62,8 µg/ml. Okres półtrwania w fazie eliminacji oszacowano odpowiednio na 1,3 i 2,4 godziny.

Badania z dużymi dawkami dożylnymi fenyllooctanu wykazały nieliniową farmakokinetykę charakteryzującą się nasycalnym metabolizmem do fenylloacetyloglutaminy. Wielokrotne podawanie fenyllooctanu prowadziło do indukcji klirensu.

U większości pacjentów z zaburzeniami cyklu moczniowego lub hemoglobinopatiami otrzymujących różne dawki fenylomaślanu (300–650 mg/kg mc./dobę do 20 g/dobę) nie można było wykryć na czczo stężenia fenyllooctanu w osoczu. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby przemiana fenyllooctanu do fenylloacetyloglutaminy może być stosunkowo wolniejsza. U trzech z sześciu pacjentów z marskością wątroby, którzy otrzymali doustnie wielokrotne dawki fenylomaślanu sodu (20 g/dobę w trzech dawkach), wykazano utrzymujące się stężenia fenyllooctanu w osoczu trzeciego dnia, które były pięciokrotnie większe niż osiągnięte po pierwszej dawce.

U zdrowych ochotników stwierdzono zależne od płci różnice w parametrach farmakokinetycznych fenylomaślanu i fenyllooctanu (AUC i C<sub>max</sub> o około 30–50% większe u kobiet), ale nie fenylloacetyloglutaminy. Może to być spowodowane lipofilnością fenylomaślanu sodu i wynikającymi z tego różnicami w objętości dystrybucji.



## Eliminacja

Okolo 80–100% produktu leczniczego jest wydalane przez nerki w ciągu 24 godzin w postaci produktu sprzężonego, fenyloacetyloglutaminy.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Prenatalna ekspozycja młodych szczurów na fenylooctan (aktywny metabolit fenylomaślanu) spowodowała zmiany w komórkach piramidowych kory mózgowej; kolce dendrytyczne były dłuższe i cieńsze niż normalnie, a ich liczba była zmniejszona (patrz punkt 4.6).

Po podskórnym podaniu dużych dawek fenylooctanu (190–474 mg/kg) młodym szczurom obserwowano zmniejszoną proliferację i zwiększoną utratę neuronów, a także zmniejszenie mieliny OUN. Dojrzewanie synaps mózgowych było opóźnione, a liczba funkcjonujących zakończeń nerwowych w mózgu zmniejszyła się, co spowodowało zaburzenia rozwoju mózgu (patrz punkt 4.6).

Fenylomaślan sodu nie wykazywał żadnego działania mutagennego w 2 testach mutagenności, tj. teście Amesa i teście mikrojądrowym. Wyniki wskazują, że fenylomaślan sodu nie wywoływał działania mutagennego w teście Amesa z aktywacją metaboliczną lub bez niej. Wyniki testu mikrojądrowego wskazują, że fenylomaślan sodu nie powodował żadnego działania klastogennego u szczurów leczonych dawkami toksycznymi i nietoksycznymi (badanie po 24 i 48 godzinach po pojedynczym podaniu doustnym dawek od 878 do 2800 mg/kg).

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości i wpływu na płodność fenylomaślanu sodu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Roztwór doustny

Woda oczyszczona  
Aspartam (E951)  
Sukraloza  
Glicerol  
Hydroksyetyloceluloza

#### Polewy smakowe

*Polewa o smaku czarnej porzeczki*

Aromat czarnej porzeczki i mięty, zawiera glikol propylenowy (E1520).

*Polewa o smaku cytrynowo-miętowym*

Aromat cytrynowy i miętowy.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

#### Roztwór doustny

Nieotwarta butelka: 3 lata  
Po pierwszym otwarciu: 4 tygodnie

#### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

#### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego zawierająca 100 ml, zamknięta plastikową zakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci.

Każde opakowanie zawiera:

- Jedna butelka ze szkła oranżowego zawierająca 100 ml roztworu doustnego PHEBURANE,
- Jedna butelka ze szkła oranżowego zawierająca 3 ml polewy o smaku cytrynowo-miętowym.
- Jedna butelka ze szkła oranżowego zawierająca 3 ml polewy o smaku czarnej porzeczki.
- Jedna strzykawka dozująca w zakresie od 0,5 g do 3 g z podziałką co 0,25 z dołączonym adapterem butelki (PIBA). Podziałka strzykawki dozującej odzwierciedla gramy fenylomaślanu sodu.

#### 6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór doustny PHEBURANE jest gotowy do użycia.

##### Podawanie doustne

1. Butelkę z roztworem doustnym PHEBURANE należy otworzyć, naciskając zakrętkę i przekręcając ją w lewo;
2. Strzykawka dozująca z oznakowaniem CE jest przymocowana do adaptera butelki;
3. Adapter butelki należy umieścić/wepchnąć do szyjki otwartej butelki, gdy strzykawka znajduje się w niej;
4. Butelkę należy odwrócić;
5. Należy pobrać z butelki wymaganą dawkę produktu PHEBURANE (patrz punkt 4.2) (w ilości odpowiadającej liczbie gramów fenylomaślanu sodu zgodnie z zaleceniami i zgodnie z ilością podawaną z odpowiednim posiłkiem) za pomocą strzykawki dozującej;
6. Strzykawkę dozującą z produktem PHEBURANE należy odłączyć od adaptera butelki, a następnie odmierzoną ilość roztworu doustnego PHEBURANE należy przelać ze strzykawki dozującej do szklanki zawierającej co najmniej 20 ml wody;
7. Roztwór doustny PHEBURANE ma neutralny smak. Aby poprawić smak, do zawartości szklanki wody można dodać jedną kroplę preferowanej polewy smakowej; zamieszać delikatnie, a następnie spożyć (jeśli jedna kropla polewy smakowej nie zapewni intensywności smaku, pacjent może użyć 2 kropli);
8. Butelkę z roztworem doustnym PHEBURANE należy zamknąć, bez wyjmowania adaptera butelki umieszczonego w szyjce butelki.

##### Przygotowanie do podania przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomijny

Roztwór doustny PHEBURANE można podawać za pomocą rurek o średnicy 2 mm (7–8 French) i większej.

U pacjentów, którzy muszą otrzymywać fenylomaślan sodu stale lub o określonych porach w ciągu doby (np. w nocy) przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub zgłębnik/przycisk gastrostomijny, drogi te mogą być stosowane do podawania roztworu doustnego PHEBURANE zgodnie z poniższymi instrukcjami:

1. Należy postępować zgodnie z powyższymi krokami od 1 do 5 procedury podawania doustnego;
2. Roztwór doustny PHEBURANE jest gotowy do użycia i nie jest konieczne rozcieńczenie;
3. W przypadku stosowania przez zgłębnik nosowo-żołądkowy/gastrostomijny nie należy dodawać polewy smakowej;
4. Końcówkę strzykawki wypełnionej produktem leczniczym należy umieścić na końcówce zgłębnika nosowo-żołądkowego/gastrostomijnego;
5. Należy użyć tłoka strzykawki dozującej w celu podania dawki roztworu doustnego PHEBURANE do zgłębnika nosowo-żołądkowego/gastrostomijnego;
6. Po podaniu zgłębnik należy przepłukać jednokrotnie odpowiednią ilością letniej wody i pozostawić do osuszenia. W przypadku osób dorosłych należy użyć 20 ml letniej wody. W przypadku dzieci o masie ciała poniżej 20 kg i noworodków należy użyć 3 ml wody.

#### Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Holandia

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/822/006

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 lipca 2013 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 marca 2018 r.

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Holandia

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**TEKTUROWE PUDEŁKO I ETYKIETA BUTELKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

PHEBURANE 483 mg/g granulatu  
fenylomaślan sodu

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każdy gram granulatu zawiera 483 mg fenylomaślanu sodu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera sól i sacharozę.  
Dodatkowe informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Granulat.

Pudełko: Jedna butelka zawierająca 174 g granulatu.

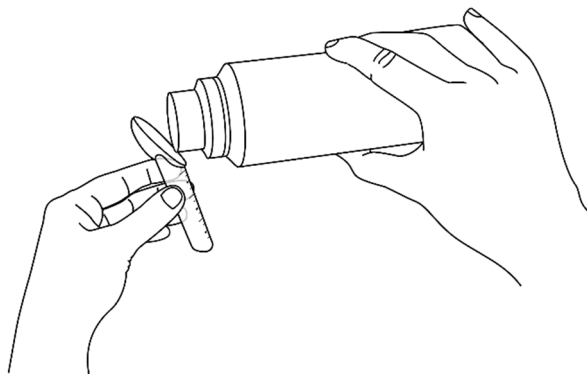
Butelka: 174 g granulatu.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Używać wyłącznie skalibrowanej łyżki miarowej dołączonej do opakowania.



**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**



**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności  
Po pierwszym otwarciu opakowania zużyć w ciągu 45 dni.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/822/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

PHEBURANE 483 mg/g {Dotyczy wyłącznie tekturowego pudełka}

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:

NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE I ETYKIETA NA BUTELKĘ 100 ml**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

PHEBURANE 350 mg/ml roztwór doustny  
fenylomaślan sodu

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 350 mg fenylomaślanu sodu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera aspartam i sól.

**Tekturowe pudełko:** Polewa o smaku czarnej porzeczki zawiera glikol propylenowy  
Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

**Roztwór doustny**

**Tekturowe pudełko**

Jedna butelka z 100 ml roztworu doustnego  
Jedna butelka z 3 ml polewy o smaku cytrynowo-miętowym  
Jedna butelka z 3 ml polewy o smaku czarnej porzeczki  
Jedna strzykawka dozująca + adapter butelki

**Etykieta butelki**

**100 ml**

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.  
Należy używać wyłącznie dołączonej strzykawki dozującej.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8 TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Należy wyrzucić 4 tygodnie po pierwszym otwarciu.

**9 WARUNKI PRZECHOWYWANIA****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI DOTYCZY****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/822/006

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Tekturowe pudełko:  
PHEBURANE 350 mg/ml

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA BUTELKI NA POLEWĘ O SMAKU CZARNEJ PORZECZKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Polewa o smaku czarnej porzeczki do roztworu doustnego Pheburane 350 mg/ml

**2. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP  
Należy wyrzucić 4 tygodnie po pierwszym otwarciu.

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

3 ml

**6. INNE**

Zawiera E1520.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA BUTELKI NA POLEWĘ O SMAKU CYTRYNOWO-MIĘTOWYM**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Polewa o smaku cytrynowo-miętowym do roztworu doustnego Pheburane 350 mg/ml

**2. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Należy wyrzucić 4 tygodnie po pierwszym otwarciu.

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

3 ml

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### **PHEBURANE 483 mg/g granulat**

Fenylomaślan sodu

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest PHEBURANE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PHEBURANE
3. Jak stosować PHEBURANE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać PHEBURANE
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest PHEBURANE i w jakim celu się go stosuje**

PHEBURANE zawiera substancję czynną fenylomaślanu sodu i jest stosowany w leczeniu pacjentów w każdym wieku z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Te rzadkie zaburzenia są spowodowane niedoborem niektórych enzymów wątrobowych, które są potrzebne do usuwania zbędnych produktów przemiany azotu w postaci amoniaku.

Azot jest elementem budulcowym białek będących podstawowym składnikiem spożywanych pokarmów. Po spożyciu białek i ich rozłożeniu w organizmie dochodzi do nagromadzenia się amoniaku, gdyż organizm nie jest w stanie go wydaląć. Amoniak jest szczególnie toksyczny dla mózgu i powoduje, w ciężkich przypadkach, zaburzenia świadomości i śpiączkę.

Ten lek pomaga usuwać z organizmu zbędne produkty przemiany azotu, zmniejszając zawartość amoniaku w organizmie. Jednakże PHEBURANE należy łączyć z dietą ubogą w białko, specjalnie opracowaną dla pacjenta przez lekarza i dietetyka. Należy ściśle przestrzegać diety.

#### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PHEBURANE**

##### **Kiedy nie stosować leku PHEBURANE**

- jeśli pacjent ma uczulenie na fenylomaślan sodu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjentka jest w ciąży.
- jeśli pacjentka karmi piersią.

##### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku PHEBURANE należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty:

- jeśli u pacjenta występuje zastoinowa niewydolność serca (rodzaj choroby serca, w przebiegu której serce nie jest w stanie pompować ilości krwi wystarczającej dla całego organizmu) lub zaburzenia czynności nerek.

- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lub wątroby, ponieważ PHEBURANE jest usuwany z organizmu przez nerki i wątrobę.

Lek PHEBURANE nie zapobiega nagłemu zwiększeniu stężenia amoniaku we krwi, co zwykle stanowi stan zagrożenia medycznego. W takich przypadkach dochodzi do wystąpienia takich objawów, jak mdłości (nudności), wymioty, dezorientacja i wymagana jest natychmiastowa pomoc lekarska.

Jeśli będzie konieczne przeprowadzenie testów laboratoryjnych, ważne jest, aby poinformować lekarza o przyjmowaniu leku PHEBURANE, ponieważ fenylomaślan sodu może wpływać na wyniki niektórych testów laboratoryjnych (takich jak badania stężenia elektrolitów i białka we krwi lub badania czynności wątroby).

W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **PHEBURANE a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Szczególnie ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu leków zawierających:

- walproinian (lek przeciwpadaczkowy),
- haloperydol (stosowany w niektórych zaburzeniach psychiatrycznych),
- kortykosteroidy (leki stosowane w celu złagodzenia stanów zapalnych w organizmie),
- probenecyd (w leczeniu hiperurykemii – wysokiego stężenia kwasu moczowego we krwi, związanego z dną moczanową).

Leki te mogą zmieniać działanie leku PHEBURANE i u pacjenta będzie konieczne częstsze wykonywanie badań krwi. W razie wątpliwości, czy przyjmowane leki zawierają te substancje, należy zapytać o to lekarza lub farmaceutę.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Leku PHEBURANE nie należy stosować u kobiet w ciąży, ponieważ może on wykazywać szkodliwy wpływ na rozwój nienarodzonego dziecka.

Kobiety, które mogą zajść w ciążę, **muszą stosować skuteczne środki antykoncepcyjne podczas stosowania leku PHEBURANE**. Szczegóły należy omówić z lekarzem.

Leku PHEBURANE nie należy stosować u kobiet karmiących piersią, ponieważ może on przenikać do mleka matki i mieć szkodliwy wpływ na dziecko.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

PHEBURANE nie powinien mieć wpływu na zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **PHEBURANE zawiera sód i sacharozę**

Lek ten zawiera 124 mg (5,4 mmola) sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdym gramie granulatu. Odpowiada to 6,2% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

Maksymalna dawka dobowego tego leku zawiera 2,5 mg sodu w 20 gramach granulatu. Odpowiada to 125% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

Pacjenci przyjmujący 3 lub więcej gramów na dobę przez dłuższy czas powinni zwrócić się z prośbą o poradę do lekarza lub farmaceuty, zwłaszcza wtedy, gdy zalecono im dietę o małej zawartości sodu (niskosodową).

Lek ten zawiera 768 mg sacharozy w każdym gramie granulatu. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą. Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

### **3. Jak stosować PHEBURANE**

Lek ten należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **Dawka**

Dawka dobową leku PHEBURANE będzie obliczona na podstawie masy ciała lub powierzchni ciała pacjenta oraz dostosowana z uwzględnieniem tolerancji białka i diety. Pacjenci będą poddawani regularnym badaniom krwi w celu określenia odpowiedniej dawki dobowej. Lekarz zdecyduje, jaką ilość granulatu należy przyjmować.

#### **Sposób podawania**

PHEBURANE należy przyjmować doustnie. Ze względu na powolne rozpuszczanie leku PHEBURANE nie należy go podawać przez gastrostomię ( rurkę, która biegnie przez powłoki jamy brzusznej do żołądka) lub przez sondę żołądkową ( rurkę, która biegnie przez nos do żołądka).

PHEBURANE stosuje się ze specjalną dietą ograniczającą spożycie białka.

PHEBURANE należy przyjmować podczas każdego posiłku lub karmienia. U małych dzieci może to oznaczać podawanie 4 do 6 razy na dobę.

Dawki leku PHEBURANE przepisane przez lekarza są wyrażone w gramach fenylomaślanu sodu. Do leku dołączona jest skalibrowana łyżka miarowa, która umożliwi jednorazowe dozowanie do 3 g fenylomaślanu sodu. Tej łyżki miarowej należy używać wyłącznie do odmierzania dawki leku PHEBURANE. Skalibrowanej łyżki miarowej nie należy używać do odmierzania innych leków.

Sposób odmierzania dawki:

- Kreski na skalibrowanej łyżce miarowej wskazują ilość leku PHEBURANE w gramach fenylomaślanu sodu. Należy zawsze przyjmować właściwą dawkę, zaleconą przez lekarza.
- Wsypać granulki bezpośrednio do miarki, jak pokazano na rysunku (na opakowaniu zewnętrznym i w tej ulotce).
- Stuknąć łyżką o blat stołu jeden raz w celu wyrównania poziomu granulatu i uzupełnić w razie konieczności.

Granulat można połykać bezpośrednio, popijając napojem (takim jak woda, soki owocowe, gotowy pokarm dla niemowląt niezawierający białka) lub można wysypać na łyżkę z pokarmem stałym (takim jak ziemniaki puree lub mus jabłkowy). W przypadku przyjmowania granulatu razem z pokarmem ważne jest szybkie spożycie, aby smak leku został skutecznie zamaskowany.

Pacjenci wymagają przyjmowania tego leku i przestrzegania diety przez całe życie.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku PHEBURANE**

U pacjentów, którym podawano bardzo duże dawki fenylomaślanu sodu, wystąpiły:

- senność, zmęczenie, uczucie zawrotów głowy i rzadziej stany splątania,
- bóle głowy,
- zmiany smaku (zaburzenia smaku),
- osłabienie słuchu,
- dezorientacja,
- zaburzenia pamięci,
- nasilenie istniejących zaburzeń neurologicznych.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do izby przyjęć najbliższego szpitala w celu zastosowania leczenia podtrzymującego.

#### **Pominięcie zastosowania leku PHEBURANE**

Należy przyjąć dawkę jak najszybciej podczas następnego posiłku. Należy upewnić się, że pomiędzy przyjęciem dwóch kolejnych dawek są co najmniej 3 godziny przerwy. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wymioty utrzymują się, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów): nieregularne miesiączki lub brak miesiączki u płodnych kobiet.

Jeśli pacjentka prowadzi aktywne życie seksualne i miesiączki ulegną zatrzymaniu, nie należy zakładać, że jest to spowodowane przyjmowaniem leku PHEBURANE. W takim przypadku należy skonsultować się z lekarzem, ponieważ brak miesiączki może być oznaką ciąży (patrz powyżej punkt „Ciąża i karmienie piersią”) lub menopauzy.

Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 100 pacjentów): zmiany liczby krwinek (czerwonych, białych i płytek krwi), zmiany stężenia wodorowęglanów we krwi, zmniejszenie apetytu, depresja, drażliwość, bóle głowy, omdlenia, zatrzymanie płynów (obrzęki), zaburzenia smaku, bóle brzucha, wymioty, nudności, zaparcia, nieprzyjemny zapach skóry, wysypka, zaburzenia czynności nerek, zwiększenie masy ciała i zmiany w wynikach badań laboratoryjnych.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 1000 pacjentów): niedobór krwinek czerwonych w wyniku zahamowania czynności szpiku kostnego, wybroczyny, zaburzenia rytmu serca, krwawienia z odbytnicy, zapalenie żołądka, wrzody trawienne, zapalenie trzustki.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

#### **5. Jak przechowywać PHEBURANE**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku PHEBURANE po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie butelki po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Po pierwszym otwarciu opakowania lek PHEBURANE należy zużyć w ciągu 45 dni.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera PHEBURANE**

Substancją czynną leku jest fenylomaślan sodu.

Każdy gram granulatu zawiera 483 mg fenylomaślanu sodu.

Inne składniki leku to: granulki cukrowe (sacharoza i skrobia kukurydziana, patrz punkt 2 „PHEBURANE zawiera sacharozę”), hypromeloza, etyloceluloza N7, makrogol 1500, powidon K25.

### **Jak wygląda PHEBURANE i co zawiera opakowanie**

Granulat PHEBURANE jest koloru od białego do białawego.

Granulat jest pakowany w plastikowe butelki z zakrętką uniemożliwiającą odkręcenie ich przez dziecko oraz ze środkiem pochłaniającym wilgoć.

Każda butelka zawiera 174 g granulatu.

Każde pudełko zawiera 1 butelkę.

Do opakowania dołączona jest skalibrowana łyżka miarowa.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Holandia

### **Wytwórca**

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **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@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.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**

#### **Malta**

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

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

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

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

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

**France**  
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

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

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

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

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

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

**Portugal**  
Lucane Pharma  
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 (Northern Ireland)**  
Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750

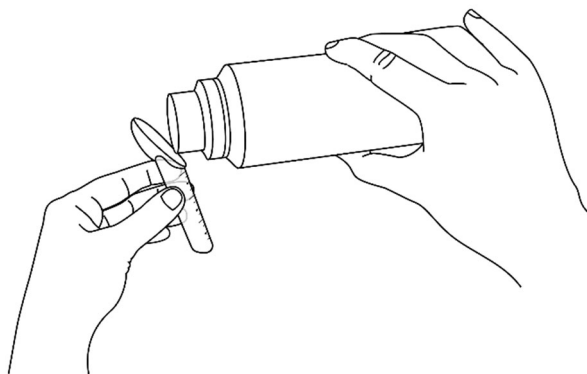
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### PHEBURANE 350 mg/ml roztwór doustny fenylomaślan sodu

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem tego leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest roztwór doustny PHEBURANE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku PHEBURANE
3. Jak przyjmować roztwór doustny PHEBURANE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek PHEBURANE
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest roztwór doustny PHEBURANE i w jakim celu się go stosuje

PHEBURANE zawiera substancję czynną fenylomaślan sodu, który jest stosowany w leczeniu pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Te rzadkie zaburzenia wynikają z niedoboru niektórych enzymów wątrobowych, które są potrzebne do usuwania zbędnych produktów przemiany azotu w postaci amoniaku.

Azot jest elementem budulcowym białek, które są niezbędnym składnikiem pożywienia, które spożywamy. Gdy organizm rozkłada białko po jedzeniu, azot w postaci amoniaku gromadzi się, ponieważ organizm nie może go wyeliminować. Amoniak jest szczególnie toksyczny dla mózgu i w ciężkich przypadkach prowadzi do zaburzeń świadomości i śpiączki.

PHEBURANE pomaga usuwać z organizmu zbędne produkty przemiany azotu, zmniejszając ilość amoniaku w organizmie. Jednak roztwór doustny PHEBURANE należy stosować wraz z dietą o zmniejszonej zawartości białka, opracowaną specjalnie dla pacjenta przez lekarza i dietetyka. Należy ściśle przestrzegać tej diety.

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku PHEBURANE

##### Kiedy nie stosować leku PHEBURANE:

- jeśli pacjent ma uczulenie na fenylomaślan sodu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjentka jest w ciąży.
- jeśli pacjentka karmi piersią.

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku PHEBURANE należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:



- jeśli u pacjenta występuje zastoinowa niewydolność serca (rodzaj choroby serca, w której serce nie może pompować wystarczającej ilości krwi w organizmie) lub zaburzenia czynności nerek.
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lub wątroby, ponieważ roztwór doustny PHEBURANE jest usuwany z organizmu przez nerki i wątrobę.

PHEBURANE nie zapobiegnie wystąpieniu nagłego zwiększenia stężenia amoniaku we krwi, stanu, który zwykle stanowi nagły przypadek medyczny. Jeśli tak się stanie, wystąpią objawy, takie jak nudności, wymioty, dezorientacja, a wtedy należy natychmiast uzyskać pomoc medyczną.

Jeśli konieczne są badania laboratoryjne, ważne jest, aby przypomnieć lekarzowi, że przyjmowany jest roztwór doustny PHEBURANE, ponieważ fenylomaślan sodu może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych (takich jak stężenie elektrolitów lub białka we krwi lub badań czynności wątroby)

W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **PHEBURANE a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Szczególnie ważne jest, aby poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje leki zawierające:

- walproinian (lek przeciwpadaczkowy).
- haloperydol (stosowany w niektórych zaburzeniach psychiatrycznych).
- kortykosteroidy (leki stosowane w celu łagodzenia stanów zapalnych),
- probenecyd (w leczeniu hiperurykemii, wysokiego stężenia kwasu moczowego we krwi, związanego z dną moczanową).

Leki te mogą zmienić działanie leku PHEBURANE i będzie konieczne częstsze wykonywanie badań krwi. W przypadku wątpliwości, czy przyjmowane leki zawierają te substancje, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Nie stosować leku PHEBURANE u kobiet w ciąży, ponieważ lek ten może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.

Kobiety, które mogą zajść w ciążę, **muszą stosować skuteczne środki antykoncepcyjne podczas stosowania leku PHEBURANE**. Należy porozmawiać z lekarzem, aby uzyskać szczegółowe informacje.

Nie należy stosować leku PHEBURANE w okresie karmienia piersią, ponieważ lek ten może przenikać do mleka matki i może zaszkodzić dziecku.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Jest mało prawdopodobne, aby roztwór doustny PHEBURANE wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **Roztwór doustny PHEBURANE zawiera sól**

Ten lek zawiera 124 mg (5,4 mmol) sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej gramowej dawce fenylomaślanu sodu. Odpowiada to 6,2% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

Maksymalna dawka dobowego tego leku zawiera 2,5 g sodu. Odpowiada to 125% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

Należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli pacjent potrzebuje 3 lub więcej gramów dziennie przez dłuższy czas, zwłaszcza jeśli zalecono mu stosowanie diety z niską zawartością soli (sodu).

### **Roztwór doustny PHEBURANE zawiera aspartam**

Ten lek zawiera 5,7 mg aspartamu na gram dawki fenylomałanu sodu. Aspartam jest źródłem feniloalaniny. Może być szkodliwy dla osób z fenylketonurią, rzadką chorobą genetyczną, w której feniloalanina gromadzi się w organizmie, z powodu jej nieprawidłowego wydalania.

### **Polewa o smaku czarnej porzeczki zawiera glikol propylenowy**

Ten lek zawiera 26,55 mg glikolu propylenowego w jednej kropli.

Przed podaniem leku dziecku w wieku poniżej 4 tygodni należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, zwłaszcza gdy dziecko przyjmuje inne leki zawierające glikol propylenowy lub alkohol.

## **3. Jak przyjmować roztwór doustny PHEBURANE**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Dawka**

Dawka dobową roztworu doustnego PHEBURANE będzie ustalona na podstawie masy ciała lub powierzchni ciała i będzie dostosowana z uwzględnieniem tolerancji białka i diety. Będą potrzebne regularne badania krwi, aby określić prawidłową dawkę dobową. Lekarz poinformuje pacjenta, jaką ilość płynu należy przyjąć.

### **Sposób podawania**

Roztwór doustny PHEBURANE należy przyjmować podczas posiłków.

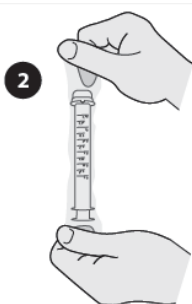
Do odmierzania dawki roztworu doustnego PHEBURANE należy używać wyłącznie strzykawki dozującej dostarczonej z roztworem doustnym PHEBURANE. Nie używać innych urządzeń/łyżek/strzykawek do podawania dawki. Strzykawka ma zakres od 0,5 g do 3 g z odstępami co 0,25. Podziałka strzykawki dozującej odzwierciedla gramy fenylomałanu sodu. Należy postępować zgodnie z poniższymi instrukcjami, aby podać roztwór doustny PHEBURANE:

#### **Podawanie doustne**

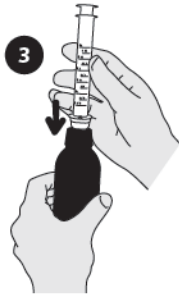
1. Otworzyć butelkę roztworu doustnego PHEBURANE, naciskając zakrętkę i przekręcając ją w lewo.



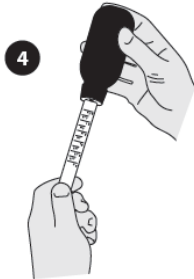
2. Wyjąć strzykawkę dozującą oznaczoną symbolem CE i dołączyć adapter butelki z saszetki.



3. Umieścić (wcisnąć) adapter w szyjce butelki, gdy strzykawka znajduje się w adapterze.



4. Odwrócić butelkę.



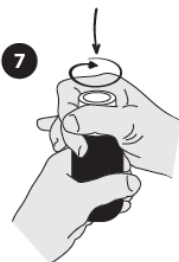
5. Przy użyciu strzykawki dozującej należy pobrać z butelki wymaganą ilość roztworu doustnego PHEBURANE (równoważną liczbie gramów fenylomaślanu sodu zgodnie z zaleceniami lekarza).



6. Wyjąć z adaptera strzykawkę dozującą z roztworem doustnym PHEBURANE i wlać ilość roztworu doustnego PHEBURANE znajdującą się w strzykawce dozującej do szklanki z co najmniej 20 ml wody.

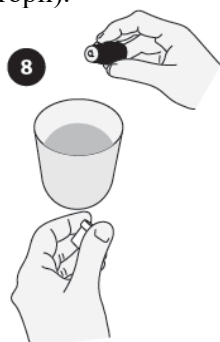


7. Zamknąć butelkę z roztworem doustnym PHEBURANE bez wyjmowania adaptera butelki włożonego do szyjki butelki.

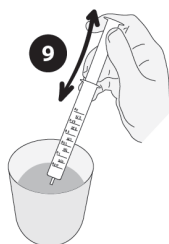


8. Dodać **jedną kroplę** wybranej polewy smakowej (czarna porzeczka lub cytrynowo-miętowa) do zawartości szklanki wody; wymieszać delikatnie, a następnie wypić (jeśli

jedna kropla polewy smakowej nie zapewni pożądanej intensywności smaku, można użyć 2 kropli).



9. Po każdym podaniu przepłukać strzykawkę wyłącznie zimną lub letnią wodą.



Roztwór doustny PHEBURANE należy przyjmować ze specjalną dietą o zmniejszonej zawartości białka.

Roztwór doustny PHEBURANE należy przyjmować podczas każdego posiłku lub karmienia. U małych dzieci może to być od 4 do 6 razy na dobę.

Roztwór doustny PHEBURANE można również podawać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomijny. Roztwór doustny PHEBURANE można podawać za pomocą rurek o średnicy 2 mm (7–8 French) i większej. Do odmierzenia dawki należy użyć dołączonej strzykawki doustnej i postępować zgodnie z poniższymi instrukcjami:

#### Przygotowanie do podania przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomijny

1. Postępować zgodnie z krokami od 1 do 5 *procedury podawania doustnego*;
2. Roztwór doustny Pheburane jest gotowy do użycia i nie jest konieczne rozcieńczanie;
3. W przypadku stosowania przez nos/gastrostomię **nie należy dodawać polewy smakowej**;
4. Włożyć końcówkę strzykawki wypełnionej lekiem na końcówkę zgłębnika nosowo-żołądkowego/gastrostomijnego;
5. Użyć tłoka strzykawki dozującej, aby podać przepisaną dawkę roztworu doustnego PHEBURANE do zgłębnika nosowo-żołądkowego/gastrostomijnego;
6. Po każdym podaniu zgłębnik należy przepłukać jednokrotnie odpowiednią ilością letniej wody i pozostawić do osuszenia. W przypadku osób dorosłych należy użyć 20 ml letniej wody. W przypadku dzieci o masie ciała poniżej 20 kg i noworodków należy użyć 3 ml wody.

Pacjent będzie musiał przyjmować ten lek i przestrzegać diety przez całe życie.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki roztworu doustnego PHEBURANE**

U pacjentów, którzy przyjęli bardzo duże dawki fenylomasłanu sodu, wystąpiły następujące objawy:

- senność, zmęczenie, zawroty głowy i rzadziej stany splątania;
- ból głowy;
- zmiany smaku (zaburzenia smaku);

- osłabienie słuchu;
- dezorientacja;
- zaburzenia pamięci;
- nasilenie istniejących zaburzeń neurologicznych.

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub oddziałem ratunkowym najbliższego szpitala w celu uzyskania leczenia wspomagającego.

#### **Pominięcie przyjęcia dawki roztworu doustnego PHEBURANE**

Należy przyjąć dawkę tak szybko, jak to możliwe podczas następnego posiłku. Upewnić się, że między dwiema dawkami są co najmniej 3 godziny przerwy. Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku uporczywych wymiotów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

nieregularne miesiączki i zatrzymanie miesiączki u płodnych kobiet.

Jeśli kobieta jest aktywna seksualnie i miesiączki ulegną zatrzymaniu, nie należy zakładać, że jest to spowodowane przez roztwór doustny PHEBURANE. W takim przypadku należy omówić to z lekarzem, ponieważ brak miesiączki może być spowodowany ciążą (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią” powyżej) lub menopauzą.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 100 osób)

zmiany liczby krwinek (krwinek czerwonych, krwinek białych i płytek krwi), zmiany stężenia wodorowęglanów we krwi, zmniejszony apetyt, depresja, drażliwość, ból głowy, omdlenia, zatrzymanie płynów (obrzęk), zmiany smaku (zaburzenia smaku), ból brzucha, wymioty, nudności, zaparcia, nieprawidłowy zapach skóry, wysypka, zaburzenia czynności nerek, zwiększenie masy ciała, zmiany w wynikach badań laboratoryjnych.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 1000 osób)

niedobór krwinek czerwonych z powodu niewydolności szpiku kostnego, siniaki, zaburzenia rytmu serca, krwawienie z odbytnicy, zapalenie żołądka, wrzody żołądka, zapalenie trzustki.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

#### **5. Jak przechowywać roztwór doustny PHEBURANE**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować roztworu doustnego PHEBURANE po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie butelki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Po pierwszym otwarciu butelki z roztworem doustnym PHEBURANE lek należy zużyć w ciągu 4 tygodni od otwarcia. Butelkę należy wyrzucić, nawet jeśli nie jest pusta.

Po pierwszym otwarciu butelki z polewą smakową należy zużyć ją w ciągu 4 tygodni od otwarcia. Butelkę należy wyrzucić, nawet jeśli nie jest pusta.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera roztwór doustny PHEBURANE

- Substancją czynną leku jest fenylomaślan sodu. Każdy ml roztworu zawiera 350 mg fenylomaślanu sodu.
- Pozostałe składniki to: woda oczyszczona, aspartam (E951), sukraloza (E955), glicerol (E422), hydroksyetyloceluloza (E1525) (patrz punkt 2 „Roztwór doustny PHEBURANE zawiera aspartam”).

Polewy smakowe:

- Polewa o smaku czarnej porzeczki składająca się z aromatu czarnej porzeczki i mięty, zawierająca glikol propylenowy (E1520).
- Polewa o smaku cytrynowo-miętowym składająca się z aromatu cytrynowego i miętowego.

### Jak wygląda roztwór doustny PHEBURANE i co zawiera opakowanie

Roztwór doustny PHEBURANE to przejrzysty, bezbarwny do białozółtego płyn.

Każde opakowanie zawiera:

- Jedna butelka ze szkła oranżowego zawierająca 100 ml roztworu doustnego i zamknięta plastikową zakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci;
- Jedna strzykawką dozująca w zakresie od 0,5 g do 3 g z podziałką co 0,25 w celu odmierzenia dawki w gramach fenylomaślanu sodu;
- Adapter butelki,
- Jedna butelka ze szkła oranżowego zawierająca 3 ml polewy o smaku cytrynowo-miętowym,
- Jedna butelka ze szkła oranżowego zawierająca 3 ml polewy o smaku czarnej porzeczki.

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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)

**Česká republika**

Lucane Pharma  
(Eurocept International BV)  
Тél/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)

**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)

**France**

Lucane Pharma  
Тél: + 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)

**Luksemburg/Luxemburg**

Lucane Pharma  
(Eurocept International BV)  
Тél/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)

**Malta**

Lucane Pharma  
(Eurocept International BV)  
Tel: +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)

**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)

**Italia**

Lucane Pharma  
(Eurocept International BV)  
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)

**Latvija**

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)

**Suomi/Finland**

Lucane Pharma  
(Eurocept International BV)  
Puh/Tel: +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)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Znajdują się tam również linki do innych stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.