

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDELETS NAMN

PHEBURANE 483 mg/g granulat

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje gram granulat innehåller 483 mg natriumfenylbutyrat.

### Hjälpämne(n) med känd effekt:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Granulat.

Vitt till benvitt granulat.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

### 4.2 Dosering och administreringssätt

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

#### Dosering

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

Den vanliga totala dygnsdosen av natriumfenylbutyrat vid klinisk användning är:

- 450–600 mg/kg/dag till nyfödda, spädbarn och barn med en vikt under 20 kg,
- 9,9–13,0 g/m<sup>2</sup>/dag till barn med en vikt över 20 kg, ungdomar och vuxna.

Säkerheten och effekten av doser över 20 g natriumfenylbutyrat/dag har inte fastställts.

#### Behandlingskontroll:

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

#### Nutritionsbehandling:

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

Citrullin- eller arginintillägg behövs för patienter med *neonatal debut* av karbamylfosfatsyntetas- eller ornitintranskarnamylasbrist med en dos om 0,17 g/kg/dag eller 3,8 g/m<sup>2</sup>/dag.

Arginintillskott behövs för patienter med diagnostiserad brist på argininsuccinatsyntetas med en dos om 0,4–0,7 g/kg/dag eller 8,8–15,4 g/m<sup>2</sup>/dag.

Om kaloritillskott är indicerat rekommenderas en proteinfri produkt.

### Särskilda populationer

#### Njur- och leverinsufficiens

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

#### Administreringssätt

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

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

Dosen PHEBURANE uttrycks i gram natriumfenylbutyrat. En kalibrerad doseringssked medföljer. Den ger upp till 3 g natriumfenylbutyrat med en gradering på 250 mg.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Innehåll av kliniskt viktiga elektrolyter

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

#### Allmänna överväganden

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

#### Hjälpämnen med känd effekt

- Detta läkemedel innehåller 124 mg natrium per gram natriumfenylbutyrat, motsvarande 6,2 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag av natrium. Den maximala dagliga dosen av detta läkemedel motsvarar 125 % av det maximala dagliga intag WHO rekommenderar för natrium.

- PHEBURANE anses ha en hög natriumhalt. Detta bör särskilt beaktas hos patienter som ordinerats saltfattig kost.
- Detta läkemedel innehåller 768 mg sackaros per gram natriumfenylbutyrat. Detta bör beaktas hos patienter med diabetes mellitus. Patienter med sällsynta ärftliga sjukdomar med fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist bör inte ta detta läkemedel.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor /Födelsekontroll hos män och kvinnor  
Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmedel.

##### Graviditet

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

##### Amning

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

##### Fertilitet

Effekten av natriumfenylbutyrat på fertiliteten är ej dokumenterad.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Biverkningarna omfattade främst reproduktionsorganen och magtarmkanalen.

##### Tabell över biverkningar

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

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

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

## 4.9 Överdoser

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

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

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

#### Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

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

#### Klinisk effekt och säkerhet

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

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

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

#### Pediatrik population

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

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

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

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

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

### Absorption

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

### Distribution

Distributionsvolymen för fenylbutyrat är 0,2 liter/kg.

### Metabolism

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

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

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

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

### Utsöndring

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

Natriumfenylbutyrat gav negativa resultat i 2 mutagenicitetstester, dvs. Ames test och mikronukleustest. Resultaten indikerar att natriumfenylbutyrat inte inducerar några mutagena effekter i Ames test, med eller utan metabolisk aktivering. Resultaten från mikronukleustestet indikerar att natriumfenylbutyrat inte ansågs ha resulterat i någon klastogen effekt hos råttor som behandlades vid toxiska eller atoxiska dosnivåer (prov tagna 24 och 48 timmar efter en oral singeldos på 878 till 2 800 mg/kg).

Carcinogenicitets- och fertilitetsstudier har inte utförts med natriumfenylbutyrat.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Sockerkulor (sackaros och majsstärkelse),  
Hypromellos  
Etylcellulosa  
Makrogol 1500  
Povidon K25

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år  
Ska användas inom 45 dagar efter att förpackningen öppnats.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Ej relevant.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

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

En kalibrerad doseringssked medföljer.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
NEDERLÄNDERNA

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/822/001

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: Juli 31, 2013  
Datum för den senaste förnyelsen: Mars 21, 2018

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

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

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

PHEBURANE 350 mg/ml oral lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml oral lösning innehåller 350 mg natriumfenylbutyrat.

### Hjälpämne(n) med känd effekt

*PHEBURANE 350 mg/ml oral lösning*

Varje gram dos av natriumfenylbutyrat innehåller 5,7 mg aspartam och 124 mg (5,4 mmol) natrium.

*Smaksättning med svartvinbär*

Varje droppe smaksättning med svartvinbär innehåller 26,55 mg propylenglykol.

För en fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning.

Klar, färglös till blekgul vätska.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

Det är indicerat för alla patienter med *neonatal debut* av sjukdomen (komplett enzymbrist som debuterar inom de första 28 levnadsdagarna). Det är också indicerat för patienter med *sen debut* av sjukdomen (partiell enzymbrist, som debuterar efter första levnadsmånaden) som uppvisar hyperammonemisk encefalopati.

### 4.2 Dosering och administreringssätt

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

#### Dosering

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

Den vanliga totala dagliga dosen av natriumfenylbutyrat vid klinisk användning är:

- 450 – 600 mg/kg/dag till nyfödda, spädbarn och barn som väger mindre än 20 kg.
- 9,9 – 13 g/m<sup>2</sup>/dag till barn som väger över 20 kg, ungdomar och vuxna.

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

### *Behandlingskontroll*

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

### *Nutritionsbehandling*

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

Citrullin- eller arginintillägg behövs för patienter med *neonatal debut* av karbamylfosfatsyntetas- eller ornitintranskarnamylasbrist med en dos om 0,17 g/kg/dag eller 3,8 g/m<sup>2</sup>/dag.

Arginintillskott behövs för patienter med diagnostiserad brist på argininsuccinatsyntetas med en dos om 0,4 – 0,7 g/kg/dag eller 8,8 – 15,4 g/m<sup>2</sup>/dag.

Om kaloritillskott är indicerat rekommenderas en proteinfri produkt.

### *Särskilda patientgrupper*

#### Nedsatt njur- och leverfunktion

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

### *Pediatrisk population*

Den vanliga totala dagliga dosen av natriumfenylbutyrat hos pediatriska patienter vid klinisk användning är:

- 450 – 600 mg/kg/dag till nyfödda, spädbarn och barn som väger mindre än 20 kg.
- 9,9 – 13 g/m<sup>2</sup>/dag till barn som väger över 20 kg.

#### Administreringssätt

PHEBURANE oral lösning är för oral användning.

Den totala dagliga dosen bör delas upp i lika stora delar och ges till varje måltid eller matning (t.ex. 4 – 6 gånger per dag till små barn).

En doseringsspruta med en tryckflaskadapter (PIBA) tillhandahålls för noggrann mätning av den föreskrivna dosen av den orala lösningen. Med PIBA kan doseringssprutan anslutas till flaskan för att dosera PHEBURANE oral lösning.

Endast den doseringsspruta som medföljer PHEBURANE oral lösning ska användas för att mäta upp en dos av PHEBURANE oral lösning. Inga andra enheter/skedar/sprutor ska användas för att administrera PHEBURANE oral lösning.

Sprutan är graderad i gram natriumfenylbutyrat (från 0,5 g till 3 g natriumfenylbutyrat). PHEBURANE oral lösning kan även administreras via nasogastrisk sond eller gastrostomison.

Instruktioner för oral administrering och administrering via nasogastrisk sond eller gastrostomison finns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Innehåll av kliniskt viktiga elektrolyter

- Varje gram natriumfenylbutyrat (2,86 ml PHEBURANE oral lösning) innehåller 124 mg (5,4 mmol) natrium. Den maximala dagliga dosen av natriumfenylbutyrat är 20 g (57,14 ml PHEBURANE oral lösning), vilket skulle ge en tillhörande mängd av: 2,5 g (108 mmol) natrium per 20 g natriumfenylbutyrat, vilket är den maximala dagliga dosen. PHEBURANE ska därför användas med försiktighet hos patienter med kronisk hjärtsvikt eller allvarlig njurinsufficiens och vid kliniska tillstånd med ödem orsakade av natriumretention.
- Serumkalium bör övervakas under behandlingen, eftersom renal utsöndring av fenylacetylglutamin kan inducera kaliumförlust via urinen.

##### Allmänna överväganden

- Även vid behandling kan akut hyperammonemisk encefalopati förekomma hos ett antal patienter.
- PHEBURANE oral lösning rekommenderas inte som behandling vid akut hyperammonemi, vilket är ett akut medicinskt tillstånd.

##### Hjälpämnen med känd effekt

###### *PHEBURANE 350 mg/ml oral lösning*

- Detta läkemedel innehåller 124 mg (5,4 mmol) natrium per gram dos av natriumfenylbutyrat, motsvarande 6,2 % av WHO:s hösta rekommenderade dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen.  
Den maximala dagliga dosen av detta läkemedel innehåller 2,5 g natrium, motsvarande 125 % av WHO:s hösta rekommenderade dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen. PHEBURANE oral lösning anses ha höga halter av natrium. Detta bör särskilt beaktas av personer som äter en saltfattig kost.
- Detta läkemedel innehåller 5,7 mg aspartam per gram dos av natriumfenylbutyrat. Aspartam är en källa till fenylalanin. Det kan vara skadligt för personer som har fenylketonuri (PKU), en ovanlig genetisk sjukdom där fenylalanin byggs upp eftersom kroppen inte kan avlägsna det ordentligt. Inga icke-kliniska eller kliniska data är tillgängliga för att bedöma användningen av aspartam (E951) hos spädbarn under 12 veckors ålder.

###### *Smaksättning med svartvinbär*

Smaksättning med svartvinbär innehåller 26,55 mg propylenglykol per droppe.

Om ditt barn är yngre än 4 veckor, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du ger dem detta läkemedel, i synnerhet om barnet får andra läkemedel som innehåller propylenglykol eller alkohol.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av probenecid kan påverka den renala utsöndringen av den konjugerade produkten av natriumfenylbutyrat. Rapporter om hyperammonemi inducerad av haloperidol och valproat har publicerats. Kortikosteroider kan orsaka nedbrytning av kroppsprotein och därigenom höja ammoniaknivåerna i plasma. När dessa läkemedel måste användas rekommenderas en mer frekvent övervakning av plasmanivåer av ammoniak.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod.

### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av natriumfenylbutyrat hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). PHEBURANE är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Fertila kvinnor måste använda ett säkert preventivmedel under behandlingen.

### Amning

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data på djur har visat att natriumfenylbutyrat/metaboliter utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). Det är okänt om natriumfenylbutyrat/metaboliter utsöndras i bröstmjölken. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. PHEBURANE är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

### Fertilitet

Det finns inga bevis för effekten av natriumfenylbutyrat på fertilitet.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

### Tabell över biverkningar

I tabellen nedan listas alla biverkningar nedan, enligt klassificering av organsystem och frekvens. Frekvensen definieras som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

| Klassificering av organsystem      | Frekvens       | Biverkningar                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Blodet och lymfsystemet            | Vanliga        | anemi, trombocytopeni, leukopeni, leukocytos, trombocytos                                                                                                                                           |
|                                    | Mindre vanliga | aplastisk anemi, ekkymos                                                                                                                                                                            |
| Metabolism och nutrition           | Vanliga        | metabolisk acidosis, alkalos, nedsatt aptit                                                                                                                                                         |
| Psykiska störningar                | Vanliga        | depression, irritabilitet                                                                                                                                                                           |
| Centrala och perifera nervsystemet | Vanliga        | svimningar, huvudvärk                                                                                                                                                                               |
| Hjärtat                            | Vanliga        | ödem                                                                                                                                                                                                |
|                                    | Mindre vanliga | arytmi                                                                                                                                                                                              |
| Magtarmkanalen                     | Vanliga        | buksmärta, kräkningar, illamående, förstoppning, smaksförändringar                                                                                                                                  |
|                                    | Mindre vanliga | pankreatit, peptiskt sår, rektal blödning, gastrit                                                                                                                                                  |
| Hud och subkutan vävnad            | Vanliga        | utslag, onormal hudlukt                                                                                                                                                                             |
| Njurar och urinvägar               | Vanliga        | renal tubulär acidosis                                                                                                                                                                              |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | Mycket vanliga | amenorré, oregelbunden menstruation                                                                                                                                                                 |
| Undersökningar                     | Vanliga        | Sänkta nivåer i blodet av kalium, albumin, totalt protein och fosfat. Förhöjda nivåer i blodet av alkaliska fosfataser, transaminaser, bilirubin, urinsyra, klorid, fosfat och natrium. Viktökning. |

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

### 4.9 Överdoser

Ett fall av överdosering inträffade hos ett 5 månader gammalt spädbarn med en oavsiktlig engångsdos på 10 g (1 370 mg/kg). Patienten utvecklade diarré, irritabilitet och metabolisk acidosis med hypokalemi. Patienten återhämtade sig inom 48 timmar efter symptomatisk behandling. Dessa symtom stämmer överens med ackumuleringen av fenylacetat, som visade dosbegränsande neurotoxicitet vid intravenös administrering av doser upp till 400 mg/kg/dag. Symtomen på neurotoxicitet var huvudsakligen somnolens, trötthet och yrsel. Mindre frekventa symtom var förvirring, huvudvärk, dysgeusi, hypoakusi, desorientering, försämrat minne och försämring av tidigare neuropati.

I händelse av överdosering ska behandlingen avbrytas och understödande åtgärder sättas in. Hemodialys eller peritonealdialys kan ha gynnsam effekt.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

## 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

### Verkningsmekanism och farmakodynamiska egenskaper

Natriumfenylbutyrat är en prodrug som snabbt metaboliseras till fenylacetat. Fenylacetat är en metaboliskt aktiv förening som konjugeras med glutamin via acetylering och bildar fenylacetylglutamin som sedan utsöndras via njurarna. Baserat på molvikt är fenylacetylglutamin jämförbart med urea (vardera innehållande 2 mol kväve) och är därför en alternativ förmedlare för utsöndring av kväveavfall.

### Klinisk effekt och säkerhet

Baserat på studier av utsöndring av fenylacetylglutamin hos patienter med rubbningar i ureaomsättningen kan det uppskattas att för varje gram natriumfenylbutyrat som administreras produceras mellan 0,12 och 0,15 g fenylacetylglutaminkväve. Härigenom sänker natriumfenylbutyrat förhöjda plasmanivåer av ammoniak och glutamin hos patienter med rubbningar i ureaomsättningen. Det är väsentligt att diagnosen ställs tidigt och att behandlingen påbörjas omedelbart för att förbättra överlevnaden och det kliniska utfallet.

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

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

### Pediatrisk population

Tidigare har rubbning i ureaomsättningen med *neonatal debut av bristtillståndet* nästan undantagslöst varit dödlig inom det första levnadsåret, även vid behandling med peritonealdialys och essentiella aminosyror eller dess kvävefria analoger. Med hemodialys, användning av alternativa utsöndringsvägar för överskottskväve (natriumfenylbutyrat, natriumbensoat och natriumfenylacetat), proteinreducerad kost och, i vissa fall tillskott av essentiella aminosyror, ökade andelen överlevande hos nyfödda som diagnostiserats efter födseln (men inom den första levnadsmånaden) till nästan 80 % där de flesta dödsfall inträffade under ett fall av akut hyperammonemisk encefalopati. Patienter med neonatal debut av sjukdomen hade en hög förekomst av förståndshandikapp.

Hos patienter som diagnostiserats under graviditeten och behandlats före något fall av hyperammonemisk encefalopati var överlevnaden 100 %, men även flertalet av dessa patienter uppvisade kognitiva brister eller andra neurologiska rubbningar.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

### Absorption

Fenylbutyrat absorberas snabbt vid fasta. I icke-fastande förhållanden i den öppna studien med engångsdosering (CPA 537-21), efter en oral engångsdos om 5 g natriumfenylbutyrat i form av oral lösning, detekterades mätbara nivåer i plasma av fenylbutyrat 10 minuter efter intag. Den genomsnittliga tiden till högsta koncentrationen var 0,5 timme och den genomsnittliga högsta koncentrationen var 150,44 µg/ml. Elimineringshalveringstiden uppskattades till 0,63 timmar.

### Distribution

Distributionsvolymen för fenylbutyrat är 0,2 l/kg.

### Metabolism

Efter en engångsdos på 5 g natriumfenylbutyrat, i form av granulat, kan mätbara halter av fenylacetat och fenylacetylglutamin påvisas i plasma 30 respektive 60 minuter efter intag. Den genomsnittliga tiden till högsta koncentrationen var 3,55 respektive 3,23 timmar och den genomsnittliga högsta koncentrationen var 45,3 respektive 62,8 µg/ml. Elimineringshalveringstiden uppskattades till 1,3 respektive 2,4 timmar.

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

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

Hos friska försökspersoner upptäcktes könsskillnader i farmakokinetiska parametrar för fenylbutyrat och fenylacetat (AUC och C<sub>max</sub> cirka 30–50 % högre för kvinnor), men inte för fenylacetylglutamin. Detta kan bero på att natriumfenylbutyrat är lipofilt, vilket medför skillnader i distributionsvolym.

### Eliminering

Cirka 80 – 100 % av läkemedlet utsöndras av njurarna inom 24 timmar som den konjugerade produkten fenylacetylglutamin.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Prenatal exponering av råttungar för fenylacetat (den aktiva metaboliten av fenylbutyrat) gav lesioner i kortikala pyramidala celler; dendrittaggarna var längre och tunnare än normalt och minskade i antal (se avsnitt 4.6).

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

Natriumfenylbutyrat var negativt i 2 mutagenicitetsundersökningar, dvs Ames-testet och mikronukleustestet. Resultaten indikerar att natriumfenylbutyrat inte inducerar några mutagena effekter i Ames test, med eller utan metabolisk aktivering. Resultaten från mikrokärntest indikerar att natriumfenylbutyrat inte ansågs ha framkallat någon klastogen effekt hos råttor som behandlats på icke-toxiska dosnivåer (undersökt 24 och 48 timmar efter en enstaka oral administrering av 878 till 2 800 mg/kg).

Studier avseende karcinogenicitet och fertilitet har inte utförts med natriumfenylbutyrat.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Oral lösning

Renat vatten  
Aspartam (E951)  
Sukralos  
Glycerol  
Hydroxietylcellulosa

#### Smaksättning

*Smaksättning med svartvinbär*

Svartvinbärs- och mintsmaak, innehåller propylenglykol (E1520).

*Smaksättning med citron och mint*

Citron- och mintsmaak.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

#### Oral lösning

Oöppnad flaska: 3 år  
Efter första öppnandet: 4 veckor

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Brunfärgad glasflaska med 100 ml, försluten med ett barnskyddande plastlock.

Det finns 2 typer av förpackningar, nämligen en förpackning med och en utan smaksättning  
Varje förpackning innehåller:

- En brunfärgad glasflaska med 100 ml PHEBURANE oral lösning,
- En doseringsspruta varierar från 0,5 g till 3 g i steg om 0,25 med ansluten flaskadapter (PIBA). Graderingen av doseringssprutan återspeglar gram natriumfenylbutyrat.

Förpackningen med smaksättning innehåller även

- En brunfärgad glasflaska med 3 ml smaksättning med citron och mint.
- En brunfärgad glasflaska med 3 ml smaksättning med svartvinbär.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Den orala lösningen av PHEBURANE är klar att användas.

### Administrering för oral användning

1. Flaskan med PHEBURANE oral lösning ska öppnas genom att trycka ned locket och vrida det åt vänster;
2. Den CE-märkta doseringssprutan är ansluten till flaskadaptern;
3. Flaskadaptern ska placeras/skjutas in i halsen på den öppna flaskan med sprutan i den;
4. Flaskan ska vändas upp och ned;
5. Den erforderliga doseringen av PHEBURANE (se avsnitt 4.2) ska tas från flaskan (motsvarande antalet gram natriumfenylbutyrat som ordinerats och enligt den mängd som ska ges med respektive måltid) med doseringssprutan;
6. Doseringssprutan med PHEBURANE ska lossas från flaskadaptern och mängden PHEBURANE oral lösning ska sedan hållas från doseringssprutan i ett glas med minst 20 ml vatten;
7. PHEBURANE oral lösning har en neutral smak. För att förbättra smaken kan en droppe av föredragen smaksättning tillsättas i innehållet i glaset med vatten; röras försiktigt och sedan konsumeras (om en droppe smaksättning inte ger tillräckligt med smak kan patienten använda 2 droppar);
8. Flaskan med PHEBURANE oral lösning ska stängas utan att ta bort flaskadaptern som sitter i flaskhalsen.

### Förberedelse för administrering via nasogastrisk sond eller gastrostomison

PHEBURANE oral lösning kan administreras med slangar med en diameter på 2 mm (7–8 franska) och större.

Hos patienter som måste administreras natriumfenylbutyrat, permanent eller under vissa tider (t.ex. på natten) via en nasogastrisk sond eller gastrostomison/-port, kan dessa vägar användas för att administrera PHEBURANE oral lösning enligt anvisningarna nedan:

1. Följ steg 1 till 5 ovan av administreringen för oral användning;
2. Den orala lösningen av PHEBURANE är klar att användas och ingen spädning behövs;
3. Vid användning via nasogastrisk/gastrostomison ska ingen smaksättning tillsättas;
4. Spetsen på sprutan fylld med läkemedlet ska sättas in på spetsen av nasogastrisk/gastrostomison;
5. Kolven på doseringssprutan för att administrera dosen av PHEBURANE oral lösning i nasogastrisk/gastrostomison ska användas;

6. Slangen ska spolas en gång med tillräcklig volym ljummet vatten och rinna av efter administreringen. För vuxna bör 20 ml ljummet vatten användas. För barn som väger mindre än 20 kg och för nyfödda använder du 3 ml vatten.

#### Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Nederländerna

### **8. NUMRET PÅ GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/822/006  
EU/1/13/822/007

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 31 juli 2013  
Datum för senaste förnyelse: 21 mars 2018

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

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

## **BILAGA II**

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

NEDERLÄNDERNA

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

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

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

- **Riskhanteringsplan**

Ej relevant.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**KARTONG OCH FLASKETIKETT**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

PHEBURANE 483 mg/g granulat  
natriumfenylbutyrat

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

Varje gram granulat innehåller 483 mg natriumfenylbutyrat.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

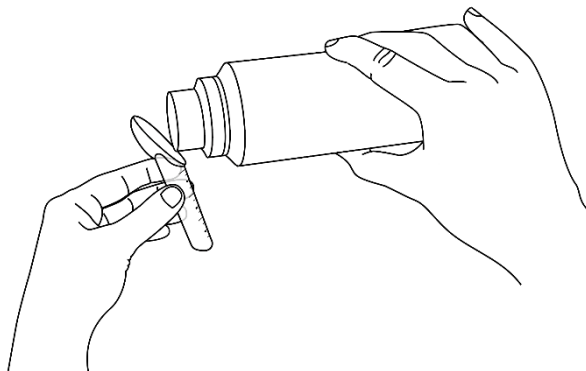
Innehåller natrium och sackaros.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

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

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

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



**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Ska användas inom 45 dagar efter att förpackningen öppnats.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/822/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Tillverkningsats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

PHEBURANE 483 mg/g {Endast kartong}

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG OCH ETIKETT PÅ FLASKA 100 ml**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

PHEBURANE 350 mg/ml oral lösning  
natriumfenylbutyrat

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

Varje ml oral lösning innehåller 350 mg natriumfenylbutyrat

**3 FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller aspartam och natrium.

**Kartong:** Smaksättning med svartvinbär innehåller propylenglykol  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH INNEHÅLL**

**Oral lösning**

**Kartong**

En flaska med 100 ml oral lösning  
En flaska med 3 ml smaksättning med citron och mint  
En flaska med 3 ml smaksättning med svartvinbär  
En doseringsspruta + flaskadapter

**Flasketikett**

**100 ml**

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.  
Använd endast den medföljande doseringssprutan.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8 UTGÅNGSDATUM**

EXP

Kasseras 4 veckor efter första öppnandet.

**9 SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**12. NUMRET PÅ GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/822/006

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Tillverkningsats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Kartong:  
PHEBURANE 350 mg/ml

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG OCH ETIKETT PÅ FLASKA 100 ml**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

PHEBURANE 350 mg/ml oral lösning  
natriumfenylbutyrat

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

Varje ml oral lösning innehåller 350 mg natriumfenylbutyrat

**3 FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller aspartam och natrium.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH INNEHÅLL**

Oral lösning

Kartong

En flaska med 100 ml oral lösning  
En doseringsspruta + flaskadapter

Flasketikett

100 ml

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.  
Använd endast den medföljande doseringssprutan.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8 UTGÅNGSDATUM**

EXP

Kasseras 4 veckor efter första öppnandet.

**9 SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

**11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Nederländerna

**12. NUMRET PÅ GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/822/007

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Tillverkningsats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Kartong:  
PHEBURANE 350 mg/ml

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**FLASKETIKETT FÖR SMAKSÄTTNING MED SVARTVINBÄR**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Smaksättning med svartvinbär för PHEBURANE 350 mg/ml oral lösning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP  
Kasseras 4 veckor efter öppnandet.

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Tillverknings­sats

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

3 ml

**6. ÖVRIGT**

Innehåller (E1520).

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**FLASKETIKETT FÖR SMAKSÄTTNING MED CITRON OCH MINT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Smaksättning med citron och mint för Pheburane 350 mg/ml oral lösning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP  
Kasseras 4 veckor efter öppnandet.

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Tillverkningsats

**5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

3 ml

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

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

Natriumfenylbutyrat

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

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

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

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

#### **1. Vad PHEBURANE är och vad det används för**

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

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

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

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar PHEBURANE**

**Ta inte PHEBURANE:**

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

#### **Varningar och försiktighet**

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

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

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

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

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

### **Andra läkemedel och PHEBURANE**

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

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

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

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

### **Graviditet och amning**

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

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

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

### **Körförmåga och användning av maskiner**

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

### **PHEBURANE innehåller natrium och sackaros.**

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

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

## **3. Hur du tar PHEBURANE**

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

## **Dosering**

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

#### **Administreringsätt**

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

PHEBURANE måste tas med en speciell proteinreducerad kost.

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

Den dos PHEBURANE som ordinerats av din läkare uttrycks i gram natriumfenylbutyrat. En kalibrerad doseringssked som ger upp till 3 g natriumfenylbutyrat åt gången levereras med detta läkemedel. Använd endast denna doseringssked för att mäta upp dosen PHEBURANE. Doseringsskeden får inte användas för något annat läkemedel.

Mät upp dosen så här:

- Linjerna på skeden anger mängden PHEBURANE i gram natriumfenylbutyrat. Ta rätt mängd enligt läkarens ordination.
- Häll granulat direkt i skeden enligt bilden (på ytterkartongen och i denna bipacksedel).
- Knacka skeden en gång mot ett bord för att få granulatet att ligga vågrätt och fortsatt fylla på om så behövs.

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

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

#### **Om du har tagit för stor mängd av PHEBURANE**

Patienter som har tagit mycket höga doser av natriumfenylbutyrat upplevde:

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

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

#### **Om du har glömt att ta PHEBURANE**

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

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

## **4. Eventuella biverkningar**

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

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

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

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

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

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

### **Rapportering av biverkningar**

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

## **5. Hur PHEBURANE ska förvaras**

Förvaras detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

PHEBURANE kan användas inom 45 dagar efter att förpackningen öppnats.

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

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen är natriumfenylbutyrat.

Varje gram granulat innehåller 483 mg natriumfenylbutyrat.

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

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

PHEBURANE granulat är vitt till benvitt.

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

Varje flaska innehåller 174 g granulat.

Varje kartong innehåller en flaska.

En kalibrerad doseringssked medföljer.

**Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Nederländerna

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Lucane Pharma  
Тел.: + 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)

**Danmark**

FrostPharma AB  
Tlf: +46 824 36 60  
[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: +46 824 36 60  
[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

**Lietuva**

FrostPharma AB  
Tel: +46 824 36 60  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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: +46 824 36 60  
[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  
Tél/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)

**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: +46 824 36 60

[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: +46 824 36 60

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

[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

Tél/Tel: + 33 153 868 750

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

**Slovenská republika**

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

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

**Suomi/Finland**

FrostPharma AB

Puh/Tel: +46 824 36 60

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

**Sverige**

FrostPharma AB

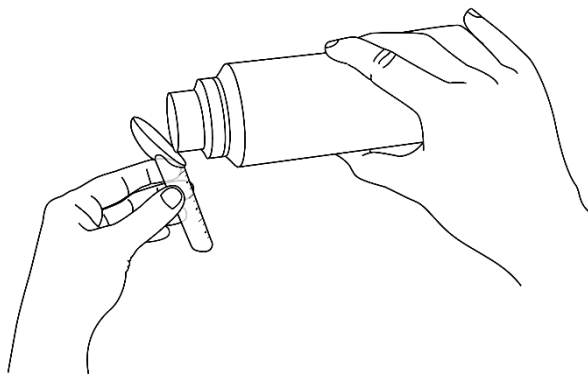
Tel: +46 824 36 60

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

**Denna bipacksedel ändrades senast .**

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

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



## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **PHEBURANE 350 mg/ml oral lösning** natriumfenylbutyrat

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel eftersom den innehåller viktig information för dig.**

- Spara denna bipacksedel. Du kan behöva läsa den igen.
- Rådfråga din läkare eller apotekspersonal om du har ytterligare frågor.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Du ska inte ge det vidare till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du får biverkningar. Detta inkluderar eventuella biverkningar som inte nämns i denna bipacksedel. Se avsnitt 4.

#### **Vad finns i denna bipacksedel**

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

#### **1. Vad PHEBURANE är och vad det används för**

PHEBURANE innehåller den aktiva substansen natriumfenylbutyrat som används för att behandla patienter med rubbningar i ureaomsättningen. Dessa sällsynta sjukdomar beror på en brist på vissa leverenzymmer som är nödvändiga för att göra sig av med överskottskväve i form av ammoniak.

Kväve är proteinernas byggsten, som är en viktig del av maten vi äter. När kroppen bryter ner protein efter att ha ätit, ansamlas överskottskväve i form av ammoniak eftersom kroppen inte kan göra sig av med den. Ammoniak är särskilt giftigt för hjärnan och kan i svåra fall leda till sänkt medvetandegrad och till koma.

PHEBURANE hjälper kroppen att göra sig av med överskottskväve, vilket minskar mängden ammoniak i kroppen. PHEBURANE oral lösning måste emellertid användas tillsammans med en proteinreducerad kost med som utformas speciellt för dig av läkaren och dietisten. Du måste följa denna kost noggrant.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar PHEBURANE**

##### **Ta inte PHEBURANE om du:**

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

##### **Varningar och försiktighet**

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

- lider av kronisk hjärtsvikt (en typ av hjärtsjukdom där hjärtat inte kan pumpa runt tillräckligt med blod i kroppen) eller nedsatt njurfunktion.
- har nedsatt njur- eller leverfunktion, eftersom PHEBURANE oral lösning utsöndras från kroppen via njuren och levern.

PHEBURANE förhindrar inte helt att ett akut överskott av ammoniak i blodet uppkommer, ett tillstånd som vanligtvis är ett akut medicinskt tillstånd. Om detta händer kommer du att utveckla symtom som illamående, kräkningar, förvirring och du kommer att behöva akut medicinsk vård.

Om du behöver laboratorietester är det viktigt att påminna din läkare om att du tar PHEBURANE oral lösning eftersom natriumfenylbutyrat kan påverka resultaten av vissa laboratorietester (t.ex. tester av blodelektrolyter eller protein, eller tester av leverfunktionen)

Om du är osäker rådfråga du din läkare eller apotekspersonal.

### **Andra läkemedel och PHEBURANE**

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

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

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

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

### **Graviditet och amning**

Använd inte PHEBURANE om du är gravid, eftersom detta läkemedel kan skada ditt ofödda barn.

Om du är en kvinna som kan bli gravid **måste du använda tillförlitliga preventivmedel under behandlingen med PHEBURANE**. Kontakta din läkare för mer information.

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

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Det är osannolikt att PHEBURANE oral lösning påverkar din förmåga till framföra fordon eller att använda maskiner.

### **PHEBURANE oral lösning innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller 124 mg (5,4 mmol) natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) i varje gram dos natriumfenylbutyrat. Detta motsvarar 6,2 % det högsta rekommenderat dagliga intaget av natrium för vuxna.

Den maximala dagliga dosen av detta läkemedel innehåller 2,5 g natrium, motsvarande 125 % det rekommenderade maximala dagliga intaget av natrium för en vuxen.

Tala med din läkare eller apotekspersonal om du behöver 3 eller fler gram dagligen under en längre period, särskilt om du har fått rådet att följa en saltfattig (natriumfattig) kost.

### **PHEBURANE oral lösning innehåller aspartam**

Detta läkemedel innehåller 5,7 mg aspartam per gram dos av natriumfenylbutyrat. Aspartam är en källa till fenylalanin. Det kan vara skadligt om du har fenylketonuri (PKU), en sällsynt, ärftlig sjukdom som leder till ansamling av höga halter av fenylalanin i kroppen..

### **Smaksättningen med svartvinbär innehåller propylenglykol**

Detta läkemedel innehåller 26,55 mg propylenglykol per droppe.

Om ditt barn är yngre än 4 veckor, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du ger dem detta läkemedel, i synnerhet om barnet får andra läkemedel som innehåller propylenglykol eller alkohol.

### 3. Hur du tar PHEBURANE oral lösning

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

#### Dos

Den dagliga dosen av PHEBURANE oral lösning beror på din kroppsvikt eller kroppsyta och anpassas efter din förmåga att tåla proteiner och din kost. Du kommer att behöva ta regelbundna blodprover för att bestämma den korrekta dagliga dosen. Din läkare kommer att tala om för dig hur mycket vätska du ska inta.

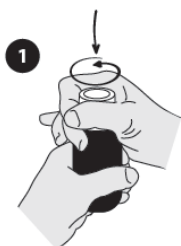
#### Administreringssätt

PHEBURANE oral lösning ska tas i samband med måltid.

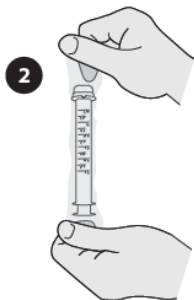
Endast den doseringsspruta som medföljer PHEBURANE oral lösning ska användas för att mäta upp en dos av PHEBURANE oral lösning. Använd inte några andra enheter/skedar/sprutor för att inta en dos. Sprutan varierar från 0,5 g till 3 g i steg om 0,25. Graderingen på doseringssprutan står för antal gram natriumfenylbutyrat. Följ anvisningarna nedan för att inta PHEBURANE oral lösning:

Administrering för oral användning (intag via munnen)

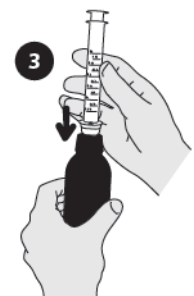
1. Öppna flaskan med PHEBURANE oral lösning genom att trycka ned locket och vrida det åt vänster.



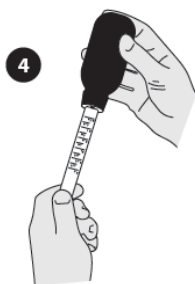
2. Ta ut den CE-märkta doseringssprutan med ansluten flaskadapter ur dospåsen.



3. Placera (tryck på) adaptern i flaskhalsen medan sprutan är fast i adaptern.



4. Vänd på flaskan.



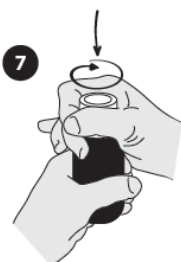
5. Ta den mängden PHEBURANE oral lösning som behövs från flaskan (motsvarande antalet gram natriumfenylbutyrat enligt din läkares ordination) med hjälp av doseringssprutan.



6. Ta ut doseringssprutan med PHEBURANE oral lösning ur adaptern och håll mängden PHEBURANE oral lösning från doseringssprutan i ett glas med minst 20 ml vatten.



7. Stäng flaskan med PHEBURANE oral lösning utan att ta bort flaskadaptern som sitter i flaskhalsen.



8. Tillsätt **en droppe** av smaksättningen (svarta vinbär eller citron och mint) till innehållet i glaset med vatten; rör försiktigt och drick sedan (om en droppe smaksättning inte ger tillräckligt med smak kan du använda 2 droppar).  
Vid användning av en förpackning utan smaksättning, rör försiktigt och drick.



9. Tvätta endast sprutan med kallt till ljust vatten efter varje användning.



PHEBURANE oral lösning måste tas med en särskild proteinreducerad kost.

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

PHEBURANE oral lösning kan även ges via en sond som går genom näsan till magen (nasogastrisk sond) eller en sond som går genom magen (bukan) till tarmarna (gastrostomisonde). PHEBURANE oral lösning kan användas med slangar med en diameter på 2 mm (7–8 franska) och större. Använd den medföljande orala sprutan för att mäta upp din dos och följ anvisningarna nedan:

#### Förberedelse för intag via nasogastrisk sond eller gastrostomisonde

1. Följ steg 1 till steg 5 i *Administreringssätt för oral användning*;
2. Den orala lösningen av PHEBURANE är klar att användas och ingen spädning krävs;
3. Vid användning via nasogastrisk/gastrostomisonde **ska inte smaksättningen tillsättas**;
4. För in spetsen på sprutan fylld med läkemedlet på spetsen av nasogastriska/gastrostomisonden;
5. Använd doseringssprutans kolv för att ge den föreskrivna dosen PHEBURANE oral lösning i nasogastriska/gastrostomisonden;
6. Efter varje intag ska slangen spolats en gång med tillräcklig volym ljust vatten och rinna av. För vuxna bör 20 ml ljust vatten användas. För barn som väger mindre än 20 kg och för nyfödda använder du 3 ml vatten.

Du måste ta detta läkemedel och följa en diet under hela ditt liv.

#### **Om du har tagit för stor mängd av PHEBURANE oral lösning**

Patienter som har tagit mycket höga doser natriumfenylbutyrat upplevde:

- sömnhet, trötthet, yrsel och mindre ofta förvirring;
- huvudvärk;
- smakförändringar (smakstörningar);
- nedsatt hörsel;
- förvirring;
- försämrat minne;
- försämring av befintliga neurologiska tillstånd.

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

#### **Om du har glömt att ta PHEBURANE oral lösning**

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

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### 4. Eventuella biverkningar

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

Om upprepade kräkningar uppträder ska du kontakta din läkare omedelbart.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

oregelbundna menstruationer och uteblivna menstruationer hos fertila kvinnor.

Om du är sexuellt aktiv och din menstruation upphör helt ska du inte anta att detta orsakas av PHEBURANE oral lösning. Om detta inträffar, rådfråga din läkare, eftersom utebliven menstruation kan bero på graviditet (se avsnittet ”Graviditet och amning” ovan) eller av klimakteriet.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 100 personer)

förändringar i antalet blodkroppar (röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar), förändringar i mängden bikarbonat i blodet, minskad aptit, depression, irritabilitet, huvudvärk, svimning, vätskeansamling (svullnad), smakförändringar (smakstörningar), magont, kräkningar, illamående, förstoppning, onormal hudlukt, utslag, onormal njurfunktion, viktökning, förändrade laboratorietestvärden.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 1 000 personer)

brist på röda blodkroppar på grund av benmärgssvikt, blåmärken, förändrad hjärtrytm, ändtarmsblödning, inflammation i magen, magsår, inflammation i bukspottkörteln.

#### Rapportering av biverkningar

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

#### 5. Hur PHEBURANE oral lösning ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte PHEBURANE oral lösning efter utgångsdatumet som anges på kartongen och flaskans etikett efter UTGÅNG. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månaden.

När flaskan med PHEBURANE oral lösning har öppnats måste du använda läkemedlet inom 4 veckor efter öppnandet. Flaskan ska kasseras även om den inte är tom.

När flaskan med smaksättning har öppnats måste du använda den inom 4 veckor efter öppnandet. Flaskan ska kasseras även om den inte är tom.

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel får inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga din apotekspersonal hur man kastar läkemedel som du inte längre använder. Dessa åtgärder kommer att bidra till att skydda miljön.

#### 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Det finns 2 typer av förpackningar, nämligen en förpackning med och en utan smaksättning

#### Innehållsdeklaration för PHEBURANE oral lösning

- Den aktiva substansen är natriumfenylbutyrat. Varje ml oral lösning innehåller 350 mg natriumfenylbutyrat.
- Övriga innehållsämnen är: renat vatten, aspartam (E951), sukralos (E955), glycerol (E422), hydroxietylcellulosa (E1525) (se avsnitt 2 ”PHEBURANE oral lösning innehåller aspartam”).

Förpackningen med smaksättning innehåller även

- Smaksättning med svartvinbär bestående av svartvinbärs- och mintsma, innehåller propylenglykol (E1520).
- Smaksättningen med citron och mint består av citron- och mintsma.

### **Utseende och förpackningsstorlekar för PHEBURANE oral lösning**

PHEBURANE oral lösning är en klar, färglös till blekgul vätska.

Varje förpackning innehåller:

- En brunfärgad glasflaska med 100 ml PHEBURANE oral lösning,
- En doseringsspruta varierar från 0,5 g till 3 g i steg om 0,25 med ansluten flaskadapter (PIBA). Graderingen av doseringssprutan återspeglar gram natriumfenylbutyrat.

Förpackningen med smaksättning innehåller även

- En brunfärgad glasflaska med 3 ml smaksättning med citron och mint.
- En brunfärgad glasflaska med 3 ml smaksättning med svartvinbär.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Nederländerna

För ytterligare information om detta läkemedel, kontakta den lokala representanten för innehavaren av godkännandet för försäljning:

#### **België/Belgique/Belgien**

Lucane Pharma

(Eurocept International BV)

Tél/Tel: +31 35 528 39 57

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

#### **Lietuva**

FrostPharma AB

Tel: +46 824 36 60

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

Tel: +31 35 528 39 57

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

#### **Česká republika**

Lucane Pharma

(Eurocept International BV)

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**

FrostPharma AB

Tlf: +46 824 36 60

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

**Nederland**

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

**Eesti**

FrostPharma AB  
Tel: +46 824 36 60  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Norge**

FrostPharma AB  
Tlf: +46 824 36 60  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Ελλάδα**

Lucane Pharma  
(Eurocept International BV)  
Τηλ: +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)

**España**

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)

**Frankrike**

Lucane Pharma  
Tél: + 33 153 868 750  
[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)

**Hrvatska**

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)

**Slovenija**

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

**Ísland**

FrostPharma AB  
Simi: +46 824 36 60  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.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**

FrostPharma AB  
Pub/Tel: +46 824 36 60  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Κύπρος**

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

**Sverige**

FrostPharma AB  
Tel: +46 824 36 60  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Latvija**

FrostPharma AB  
Tel: +46 824 36 60  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Denna bipacksedel reviderades senast**

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

Där finns även länkar till andra webbplatser om sällsynta sjukdomar och behandlingar.