

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

PHEBURANE 483 mg/g, granulat

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert gram granulat inneholder 483 mg natriumfenylbutyrat.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Granulat.

Hvitt til offwhite granulat.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

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

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

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

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

Behandlingskontroll

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

Ernæringsbehandling

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

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

Arginintilskudd er nødvendig hos pasienter som har fått diagnostisert mangel på argininosuksinatsyntetase, i en dose på 0,4-0,7 g/kg/døgn eller 8,8-15,4 g/m²/døgn.

Hvis kaloritilskudd er indisert, anbefales et proteinfritt produkt.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

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

Administrasjonsmåte

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

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Innhold av klinisk viktige elektrolytter

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

Andre hensyn

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

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 124 mg natrium per gram med granulat. Dette tilsvarer 6,2 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium for voksne. Maksimal daglig dose av dette legemidlet inneholder 2,5 g natrium per 20 gram med granulat. Dette tilsvarer 125 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak på 2 gram natrium for voksne. PHEBURANE er ansett som «natriumrik». Personer som er på en saltfattig diett bør ta spesielt hensyn til dette.

- Dette legemidlet inneholder 768 mg sukrose per gram med granulat. Dette må tas med i vurderingen for pasienter med diabetes mellitus. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose-malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig administrasjon med probenecid kan påvirke renal utskillelse av det konjugerte produktet av natriumfenylbutyrat. Det har blitt publisert rapporter om hyperammonemi induisert av haloperidol og av valproat. Kortikosteroider kan forårsake nedbrytning av vevsprotein og kan derfor øke plasmakonsentrasjonen av ammoniakk. Hyppigere overvåking av plasmakonsentrasjonen av ammoniakk anbefales dersom disse legemidlene må brukes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon for menn og kvinner

Sikker prevensjon må benyttes av fertile kvinner.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data fra bruk av natriumfenylbutyrat hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Pheburane er kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3). Fruktbare kvinner må bruke sikker prevensjon under behandlingen.

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

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

Bivirkningene omfattet hovedsakelig lidelser i kjønnsorganer og gastrointestinale sykdommer.

Bivirkningstabell

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

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

Disse symptomene er overensstemmende med akkumulering av fenylacetat, som viste dosebegrensende neurotoksisitet ved intravenøs administrering av doser på opptil 400 mg/kg/døgn. Symptomene på neurotoksisitet var hovedsakelig somnolens, slapphet og svimmelhet. Mindre vanlige symptomer var forvirring, hodepine, dysgeusi, hypakusi, desorientering, svekket hukommelse og forverring av eksisterende neuropati .

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

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

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

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

Pediatrisk populasjon

Ureasyklusforstyrrelser *som debuterer neonatalt*, var tidligere nesten alltid dødelig i løpet av første leveår, selv om pasientene ble behandlet med peritoneal dialyse og essensielle aminosyrer eller nitrogenfrie aminosyreanaloger. Med hemodialyse, bruk av alternative utskillelsesveier for overskuddsnitrogen (natriumfenylbutyrat, natriumbenzoat og natriumfenylacetat), proteinreduert diett og i noen tilfeller tilskudd av essensielle aminosyrer har overlevelsen hos nyfødte som ble

diagnostisert etter fødselen (men i løpet av første levemåned), økt til nesten 80 %; de fleste dødsfallene forekom under en episode av akutt hyperammonemisk encefalopati. Pasienter med neonatal debut av sykdommen hadde høy insidens av mental retardasjon.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

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

Absorpsjon

Fenylbutyrat absorberes raskt under faste. Etter en enkelt oral dose på 5 g natriumfenylbutyrat, i form av tabletter, påvises målbare plasmakonsentrasjoner av fenylbutyrat 15 minutter etter dosering. Gjennomsnittlig tid til maksimalkonsentrasjon er 1 time, og gjennomsnittlig maksimalkonsentrasjon er 195 mcg/ml. Eliminasjonshalveringstid ble anslått til 0,8 timer. Effekten av mat på absorpsjonen er ikke kjent.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet for fenylbutyrat er 0,2 l/kg.

Biotransformasjon

Etter en enkel dose med 5 g natriumfenylbutyrat, i form av granulat, ble målbare plasmakonsentrasjoner av fenylacetat og fenylacetylglutamin påvist henholdsvis 30 og 60 minutter etter dosering. Gjennomsnittlig tid til maksimalkonsentrasjon nås, er henholdsvis 3,55 og 3,23 timer, og gjennomsnittlig maksimalkonsentrasjon er henholdsvis 45,3 og 62,8 mikrog/ml. Eliminasjonshalveringstid ble anslått til henholdsvis 1,3 og 2,4 timer.

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

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

Hos friske frivillige ble det funnet forskjeller basert på kjønn i farmakokinetiske parametere av fenylbutyrat og fenylacetat (AUC og C_{maks}. ca. 30 - 50 % større hos kvinner), men ikke for

fenylacetylglutamin. Dette kan skyldes at natriumfenylbutyrat er lipofilt, noe som fører til forskjeller i distribusjonsvolum mellom menn og kvinner.

Ekskresjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

Natriumfenylbutyrat gav negativt resultat i to mutagenisitetstester, dvs. Ames test og mikronukleustest. Resultatene tilsier at natriumfenylbutyrat ikke induserer mutagene effekter med eller uten metabolsk aktivering i Ames test. Resultatene fra mikronukleustesten tyder på at natriumfenylbutyrat ikke ble ansett for å ha produsert noen klastogene effekter hos rotter behandlet ved toksiske og ikke-toksiske dosenivåer (undersøkt 24 og 48 timer etter en enkel oral dose på 878 til 2800 mg/kg).

Karsinogenisitet- og fertilitetsstudier er ikke gjennomført med natriumfenylbutyrat.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Sukkerkuler (sukrose og maisstivelse)

Hypromellose

Etylcellulose N7

Makrogol 1500

Povidon K25

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Skal brukes innen 45 dager etter at den er åpnet.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ikke relevant.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Hver kartong inneholder en flaske.

En kalibrert måleskje medfølger.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/822/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31 juli 2013

Dato for siste fornyelse: 21 mars 2018

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

PHEBURANE 350 mg/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml mikstur, oppløsning inneholder 350 mg natriumfenylbutyrat.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

PHEBURANE 350 mg/ml mikstur, oppløsning

Hver gram dose natriumfenylbutyrat inneholder 5,7 mg aspartam og 124 mg (5,4 mmol) natrium.

Smakstopping med solbær

Hver dråpe smakstopping med solbær inneholder 26,55 mg propylenglykol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning.

Klar, fargeløs til svakt gul væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

PHEBURANE er indisert som tilleggsbehandling ved kronisk behandling av ureasyklusforstyrrelser, som involverer mangler på karbamylfosfatsyntetase, ornitintranskarbamylase eller argininsuksinatsyntetase.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

PHEBURANE-behandlingen bør overvåkes av en lege med erfaring i behandling av ureasyklusforstyrrelser.

Dosering

Den daglige dosen bør justeres individuelt i henhold til pasientens proteintoleranse og det daglige proteininntaket som trengs for å fremme vekst og utvikling.

Den vanlige totale daglige dosen av natriumfenylbutyrat i klinisk erfaring er:

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

Sikkerhet og effekt av doser over 20 g/dag av natriumfenylbutyrat er ikke fastslått.

Terapeutisk monitorering

Plasmanivåer av ammoniakk, arginin, essensielle aminosyrer (spesielt forgrenede aminosyrer), karnitin og serumproteiner bør holdes innenfor normale grenser. Plasmaglutamin bør holdes på nivåer under 1000 mikromol/l.

Ernæringsbehandling

PHEBURANE må kombineres med diettproteinrestriksjon og, i noen tilfeller, tilskudd av essensielle aminosyrer og karnitin.

Tilskudd av citrullin eller arginin er nødvendig hos pasienter diagnostisert med nyfødt form for karbamylfosfatsyntetase eller ornitintranskarbamylasemangel i en dose på 0,17 g/kg/dag eller 3,8 g/m²/dag.

Arginintilskudd er nødvendig for pasienter diagnostisert med mangel på argininsuksinatsyntetase i en dose på 0,4-0,7 g/kg/dag eller 8,8-15,4 g/m²/dag.

Hvis kaloritilskudd er indisert, anbefales et proteinfritt produkt.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Siden metabolisme og utskillelse av natriumfenylbutyrat involverer lever og nyrer, bør PHEBURANE brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon

Den vanlige totale daglige dosen av natriumfenylbutyrat hos pediatriske pasienter i klinisk erfaring er:

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

Administrasjonsmåte

PHEBURANE mikstur, oppløsning er til oral bruk.

Den totale daglige dosen bør deles i like mengder og gis sammen med hvert måltid eller mating (f.eks. 4-6 ganger daglig hos små barn).

En CE-merket doseringssprøyte med en flaskeadapter (PIBA) er tilgjengelig for nøyaktig måling av den foreskrevne dosen av miksturen. PIBA gjør det mulig å koble doseringssprøyten til flasken og å dosere PHEBURANE mikstur, oppløsning.

Kun doseringssprøyten som følger med PHEBURANE mikstur, oppløsning, skal brukes til å måle en dose av PHEBURANE mikstur, oppløsning. Ingen andre enheter/skjeer/sprøyter skal brukes til å administrere PHEBURANE mikstur, oppløsning.

Sprøyten er gradert i gram natriumfenylbutyrat (fra 0,5 g til 3,0 g natriumfenylbutyrat).

Merknad til forskriver: Dosering er beskrevet i mg eller gram hvor: 0,5 g natriumfenylbutyrat = 1,43 ± 0,18 ml mikstur, oppløsning og 3,0 g natriumfenylbutyrat = 8,58 ± 0,37 ml mikstur, oppløsning.

PHEBURANE mikstur, oppløsning kan også administreres via nasogastriske eller gastrostomislanger.

Instruksjoner for oral administrasjon og administrasjon via nasogastrisk eller gastrostomislange er gitt i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Innhold av klinisk viktige elektrolytter

- Hvert gram PHEBURANE mikstur, oppløsning (2,86 ml PHEBURANE mikstur, oppløsning) inneholder 124 mg (5,4 mmol) natrium. Maksimal daglig dose av natriumfenylbutyrat er 20 g (57,14 ml PHEBURANE mikstur, oppløsning), dette ville gi en tilknyttet mengde på: 2,5 g (108 mmol) natrium per 20 g natriumfenylbutyrat, som er den maksimale daglige dosen. PHEBURANE bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt eller alvorlig nyreinsuffisiens, og ved kliniske tilstander der det er natriumretensjon med ødem.
- Serumkalium bør overvåkes under behandling siden renal utskillelse av fenylacetylglutamin kan indusere tap av kalium i urinen.

Generelle betraktninger

- Selv under behandling kan akutt hyperammonemisk encefalopati forekomme hos en rekke pasienter.
- PHEBURANE mikstur, oppløsning anbefales ikke til behandling av akutt hyperammonemi, som er et medisinsk nødstilfelle.

Hjelpestoffer med kjent effekt

PHEBURANE 350 mg/ml mikstur, oppløsning

- Dette legemidlet inneholder 124 mg (5,4 mmol) natrium per g dose natriumfenylbutyrat, tilsvarende 6,2 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak på 2 g natrium for en voksen. Maksimal daglig dose av dette legemidlet inneholder 2,5 g natrium, tilsvarende 125 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak på 2 g natrium for en voksen. PHEBURANE mikstur, oppløsning anses å ha høyt natriuminhold. Dette bør spesielt tas i betraktning for de som er på en saltfattig diett.
- Dette legemidlet inneholder 5,7 mg aspartam per g dose natriumfenylbutyrat. Aspartam er en kilde til fenylalanin. Det kan være skadelig for personer som har fenylketonuri (PKU), en sjelden genetisk lidelse der fenylalanin bygger seg opp fordi kroppen ikke kan fjerne det på riktig måte. Verken prekliniske eller kliniske data er tilgjengelige for å vurdere bruk av aspartam (E951) hos spedbarn under 12 ukers alder.

Smakstopping med solbær

Smakstopping med solbær inneholder 26,55 mg propylenglykol per dråpe.

Rådfør deg med lege eller apotek før du gir barnet dette legemidlet dersom barnet ditt er under 4 uker gammelt, spesielt hvis barnet får andre legemidler som inneholder propylenglykol eller alkohol.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig administrering av probenecid kan påvirke renal utskillelse av konjugeringsproduktet av natriumfenylbutyrat. Det er publisert rapporter om hyperammonemi induisert av haloperidol og

valproat. Kortikosteroider kan forårsake nedbrytning av kroppsprotein og dermed øke plasmanivået av ammoniakk. Hyppigere overvåking av plasmanivået av ammoniakk anbefales når disse legemidlene må brukes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data fra bruk av natriumfenylbutyrat hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3). PHEBURANE er kontraindisert under graviditet (seseksjon 4.3). Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandlingen.

Amming

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

Fertilitet

Det er ingen bevis tilgjengelig for effekten av natriumfenylbutyrat på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

I kliniske studier med natriumfenylbutyrat opplevde 56 % av pasientene minst én bivirkning, og 78 % av disse bivirkningene ble vurdert som ikke relatert til natriumfenylbutyrat. Bivirkninger involverte hovedsakelig reproduksjons- og gastrointestinalsystemet.

Bivirkningstabell

I tabellen nedenfor er alle bivirkninger listet opp nedenfor, etter organklasser og frekvens. Frekvens defineres som svært vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke vurderes fra de tilgjengelige dataene). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	anemi, trombocytopeni, leukopeni, leukocytose, trombocytose
	Mindre vanlige	aplastisk anemi, ekkymose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	metabolsk acidose, alkalose, nedsatt appetitt
Psykiatriske lidelser	Vanlige	depresjon, irritabilitet
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	synkope, hodepine
Hjertesykdommer	Vanlige	ødem
	Mindre vanlige	arytmi
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	abdominalsmerter, oppkast, kvalme, forstoppelse, dysgeusi
	Mindre vanlige	pankreatitt, magesår, rektal blødning, gastritt
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	utslett, unormal kroppslukt
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	renal tubulær acidose
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Svært vanlige	amenoré, uregelmessig menstruasjon
Undersøkelser	Vanlige	Redusert kalium, albumin, totalt protein og fosfat i blodet. Økt alkalisk fosfatase i blodet, transaminaser, bilirubin, urinsyre, klorid, fosfat og natrium. Økt vekt

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Et sannsynlig tilfelle av toksisk reaksjon på natriumfenylbutyrat (450 mg/kg/dag) ble rapportert hos en 18 år gammel anorektisk kvinnelig pasient som utviklet en metabolsk encefalopati assosiert med melkesyreacidose, alvorlig hypokalemi, pancytopeni, perifer nevropati og pankreatitt. Hun kom seg etter dosereduksjon bortsett fra tilbakevendende pankreatitt-episoder som til slutt førte til seponering av behandlingen.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Ett tilfelle av overdosering forekom hos et 5 måneder gammelt spedbarn med en utilsiktet enkeltdose på 10 g (1 370 mg/kg). Pasienten utviklet diaré, irritabilitet og metabolsk acidose med hypokalemi. Pasienten kom seg innen 48 timer etter symptomatisk behandling.

Disse symptomene samsvarer med akkumulering av fenylacetat, som viste dosebegrensende nevrotoksisitet ved intravenøs administrering i doser opptil 400 mg/kg/dag. Manifestasjoner av nevrotoksisitet var hovedsakelig somnolens, tretthet og ørhet. Mindre hyppige manifestasjoner var forvirring, hodepine, dysgeusi, hypoakusis, desorientering, svekket hukommelse og forverring av en eksisterende nevropati.

Ved overdosering bør behandlingen seponeres og støttende tiltak igangsettes. Hemodialyse eller peritonealdialyse kan være gunstig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses og stoffskiftemidler ATC-kode: A16AX03

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Natriumfenylbutyrat er et pro-legemiddel og metaboliseres raskt til fenylacetat. Fenylacetat er en metabolsk aktiv substans som konjugeres med glutamin via acetylering for å danne fenylacetylglutamin som deretter utskilles av nyrene. På molar basis er fenylacetylglutamin sammenlignbart med urea (som hver inneholder 2 mol nitrogen) og er derfor en alternativ bærer for utskillelse av nitrogenavfall.

Klinisk effekt og sikkerhet

Basert på studier av utskillelse av fenylacetylglutamin hos pasienter med ureasyklusforstyrrelser, er det mulig å estimere at mellom 0,12 og 0,15 g fenylacetylglutamin-nitrogen produseres for hvert gram natriumfenylbutyrat som administreres. Som en konsekvens reduserer natriumfenylbutyrat forhøyede plasmanivåer av ammoniakk og glutamin hos pasienter med ureasyklusforstyrrelser. Det er viktig at diagnosen stilles tidlig og behandlingen igangsettes umiddelbart for å forbedre overlevelsen og det kliniske utfallet.

Hos pasienter med *sent oppstått mangel*, inkludert kvinner som er heterozygote for ornitintranskarbamylasemangel, som kom seg etter hyperammonemisk encefalopati og deretter ble behandlet kronisk med diettproteinrestriksjon og natriumfenylbutyrat, var overlevelsesraten 98 %. Flertallet av pasientene som ble testet, hadde en IQ i gjennomsnittlig til lav gjennomsnittlig/grenselinje mentalt tilbakestående område. Deres kognitive ytelse forble relativt stabil under fenylbutyratbehandling. Reversering av eksisterende nevrologisk svekkelse er ikke sannsynlig ved behandling, og nevrologisk forverring kan fortsette hos noen pasienter.

PHEBURANE mikstur, oppløsning kan være nødvendig hele livet dersom ikke ortotrop levertransplantasjon velges.

Pediatrisk populasjon

Tidligere var *neonatal debut* av ureasyklusforstyrrelser nesten universelt dødelig i løpet av det første leveåret, selv når de ble behandlet med peritonealdialyse og essensielle aminosyrer eller deres nitrogenfrie analoger. Med hemodialyse, bruk av alternative nitrogenavfallsutskillelsesveier (natriumfenylbutyrat, natriumbenzoat og natriumfenylacetat), diettproteinrestriksjon og, i noen tilfeller, essensielt aminosyretilskudd, økte overlevelsesraten hos nyfødte diagnostisert etter fødselen (men innen den første levemåned) til nesten 80 %. De fleste dødsfallene som forekom under en episode med akutt hyperammonemisk encefalopati. Pasienter med neonatal debut hadde en høy forekomst av mental retardasjon.

Hos pasienter diagnostisert under svangerskapet og behandlet før enhver episode av hyperammonemisk encefalopati, var overlevelsen 100 %, men selv hos disse pasientene viste mange senere kognitiv svekkelse eller andre nevrologiske mangler.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er kjent at enylbutyrat oksideres til fenylacetat som enzymatisk konjugeres med glutamin og danner fenylacetylglutamin i lever og nyre. Fenylacetat hydrolyseres også av esteraser i lever og blod.

Plasma- og urinkonsentrasjoner av fenylbutyrat og dets metabolitter er oppnådd hos fastende normale voksne som fikk en enkeltdose på 5 g natriumfenylbutyrat og fra pasienter med ureasylusforstyrrelser, hemoglobinopatier og cirrhose som fikk enkeltdoser og gjentatte perorale doser på opptil 20 g/dag (ukontrollerte studier). Fordelingen av fenylbutyrat og dets metabolitter er også undersøkt hos kreftpasienter etter intravenøs infusjon av natriumfenylbutyrat (opptil 2 g/m²) eller fenylacetat.

Absorpsjon

Fenylbutyrat absorberes raskt under fasting. Under inntak av mat i den åpne, farmakokinetiske enkeltdosestudien (CPA 537-21), etter en enkelt oral dose på 5 g natriumfenylbutyrat, i form av mikstur, ble målbare plasmanivåer av fenylbutyrat detektert 10 minutter etter dosering. Gjennomsnittlig tid til toppkonsentrasjon var 0,5 time og gjennomsnittlig toppkonsentrasjon 150,44 µg/ml. Eliminasjonshalveringstiden ble estimert til 0,63 timer.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet for fenylbutyrat er 0,2 l/kg.

Biotransformasjon

Etter en enkeltdose på 5 g natriumfenylbutyrat, i form av granulat, ble målbare plasmanivåer av fenylacetat og fenylacetylglutamin påvist henholdsvis 30 og 60 minutter etter dosering. Gjennomsnittlig tid til toppkonsentrasjon var henholdsvis 3,55 og 3,23 timer, og gjennomsnittlig toppkonsentrasjon var henholdsvis 45,3 og 62,8 µg/ml. Eliminasjonshalveringstiden ble estimert til henholdsvis 1,3 og 2,4 timer.

Studier med høye intravenøse doser fenylacetat viste ikke-lineær farmakokinetikk karakterisert ved mettbart metabolisme til fenylacetylglutamin. Gjentatt dosering med fenylacetat viste tegn på en induksjon av clearance.

Hos de fleste pasienter med ureasylusforstyrrelser eller hemoglobinopatier som fikk forskjellige doser fenylbutyrat (300-650 mg/kg/dag opptil 20 g/dag), kunne det ikke påvises plasmanivå av fenylacetat etter faste over natten. Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon kan omdannelsen av fenylacetat til fenylacetylglutamin være relativt langsommere. Tre cirrotiske pasienter (av 6) som fikk gjentatt oral administrasjon av natriumfenylbutyrat (20 g/dag i tre doser) viste vedvarende plasmanivåer av fenylacetat på den tredje dagen som var fem ganger høyere enn de som ble oppnådd etter den første dosen.

Hos normale frivillige ble det funnet kjønnsforskjeller i de farmakokinetiske parametrene for fenylbutyrat og fenylacetat (AUC og C_{max} ca. 30-50 % større hos kvinner), men ikke fenylacetylglutamin. Dette kan skyldes lipofilisiteten til natriumfenylbutyrat og påfølgende forskjeller i distribusjonsvolum.

Ekskresjon

Omtrent 80-100 % av legemidlet utskilles via nyrene i løpet av 24 timer som det konjugerte legemidlet, fenylacetylglutamin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prenatal eksponering av rotteunger for fenylacetat (den aktive metabolitten av fenylbutyrat) produserte lesjoner i kortikale pyramideceller; dendrittryggraden var lengre og tynnere enn normalt og redusert i antall (se pkt. 4.6).

Når høye doser fenylacetat (190 – 474 mg/kg) ble gitt subkutant til rotteunger, ble det observert redusert proliferasjon og økt tap av nevroner, samt en reduksjon i CNS-myeelin. Modning av cerebral synaps ble forsinket og antall fungerende nerveterminaler i cerebrum ble redusert, noe som resulterte i nedsatt hjernevekst. (Se avsnitt 4.6.)

Natriumfenylbutyrat var negativt i 2 mutagenisitetstester, dvs. Ames-testen og mikronukleustesten. Resultatene indikerer at natriumfenylbutyrat ikke induserte noen mutagene effekter i Ames-testen med eller uten metabolsk aktivering. Mikronukleustestresultater indikerer at natriumfenylbutyrat ikke ble ansett å ha gitt noen klastogen effekt hos rotter behandlet med toksiske eller ikke-toksiske dosenivåer (undersøkt 24 og 48 timer etter en enkelt oral administrering på 878 til 2800 mg/kg).

Karsinogenitets- og fertilitetsstudier er ikke utført med natriumfenylbutyrat.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mikstur, oppløsning

vann, rensset
aspartam (E 951)
sukralose
glyserol
hydroksyetylcellulose

Smakstoppinger

Smakstopping med solbær

Solbær- og myntearoma, inneholder propylenglykol (E 1520).

Smakstopping med sitronmynte

Sitron- og myntearoma.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke aktuelt.

6.3 Holdbarhet

Mikstur, oppløsning

Uåpnet flaske: 3 år
Etter første åpning: 4 uker

Smakstoppinger

Uåpnet flaske: 3 år
Etter første åpning: 4 uker

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ravfarget glassflaske som inneholder 100 ml og er lukket med barnesikret lokk av plast.

Hver pakning inneholder:

- En gul glassflaske som inneholder 100 ml PHEBURANE mikstur, oppløsning,
- En ravfarget glassflaske som inneholder 3 ml smakstopping med sitron/mynte.
- En ravfarget glassflaske som inneholder 3 ml smakstopping med solbær.
- En doseringssprøyte fra 0,5 g til 3 g med 0,25 trinn med påmontert flaskeadapter (PIBA). Graderingen av doseringssprøyten gjenspeiler gram natriumfenylbutyrat.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

PHEBURANE mikstur, oppløsning er klar til bruk.

Oral administrasjon

1. Flasken med PHEBURANE mikstur, oppløsning skal åpnes ved å trykke ned på hetten og vri den til venstre.
2. Den CE-merkede doseringssprøyten er festet til flaskeadapteren.
3. Flaskeadapteren skal plasseres/skyves inn i halsen på den åpne flasken mens sprøyten er i den.
4. Flasken skal snus opp ned.
5. Den angitte dosen av PHEBURANE (se pkt. 4.2) skal tas fra flasken (tilsvarende antall gram natriumfenylbutyrat som foreskrevet og i henhold til mengden som skal gis med det respektive måltidet) ved bruk av doseringssprøyten.
6. Doseringssprøyten med PHEBURANE skal tas ut av flaskeadapteren, og mengden PHEBURANE mikstur, oppløsning skal deretter overføres fra doseringssprøyten til et glass som inneholder minimum 20 ml vann.
7. PHEBURANE mikstur, oppløsning smaker nøytralt. For å forbedre smaken, kan en dråpe av den foretrukne smakstopping tilsettes til oppløsningen i glasset, virvles forsiktig, og deretter drikkes (Hvis en dråpe smakstopping ikke gir ønsket smaksintensitet, kan pasienten bruke 2 dråper).
8. Flasken med PHEBURANE mikstur, oppløsning skal lukkes, uten å fjerne flaskeadapteren som er satt inn i flaskehalsen.

Klargjøring for nasogastrisk slange- eller gastrostomislangeadministrasjon

PHEBURANE mikstur, oppløsning kan administreres med tuber med en diameter på 2 mm (7-8 French) eller større.

Hos pasienter som må motta natriumfenylbutyrat, permanent eller på bestemte tidspunkter på dagtid (f.eks. om natten) via en nasogastrisk slange eller gastrostomislange/-knapp, kan disse rutene brukes til å administrere PHEBURANE mikstur, oppløsning i henhold til instruksjonene nedenfor:

1. Trinn 1 til 5 av oral administrasjon ovenfor skal følges.
2. Miksturen med PHEBURANE er klar til bruk, og ingen fortynning er nødvendig.
3. Når det brukes via nasogastrisk/gastrostomislange, skal ikke smakstopping tilsettes.
4. Spissen av sprøyten fylt med legemidlet skal settes inn på spissen av nasogastrisk/gastrostomislangen.
5. Stempelet på doseringssprøyten for å administrere dosen av PHEBURANE mikstur, oppløsning i nasogastrisk/gastrostomislangen skal brukes.

6. Slangen skal skylles én gang med tilstrekkelig mengde lunkent vann og tømmes etter administrasjonen. For voksne bør 20 ml lunkent vann brukes. For barn som veier mindre enn 20 kg og nyfødte, bruk 3 ml vann.

Avfallshåndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/822/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

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

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nederland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

ESKE OG ETIKETT FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

PHEBURANE 483 mg/g granulat
natriumfenylbutyrat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert gram granulat inneholder 483 mg natriumfenylbutyrat

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

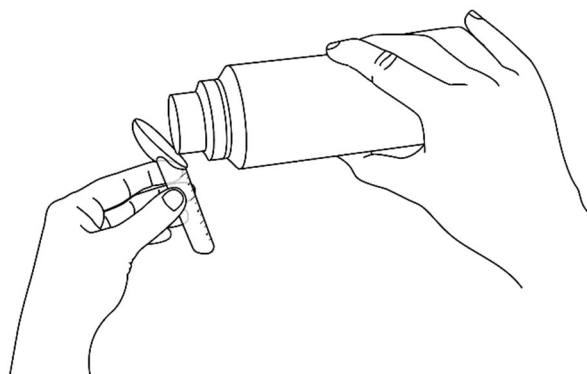
Inneholder natrium og sakkarose.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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



6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Skal brukes innen 45 dager etter at den er åpnet.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/822/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

PHEBURANE 483 mg/g granulat{bare for kartong}

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC

SN

NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN OG DEN INDRE EMBALLASJEN

YTTERESKE OG ETIKETT FLASKE 100 ML

1. LEGEMIDLETS NAVN

PHEBURANE 350 mg/ml mikstur, oppløsning
natriumfenylbutyrat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml mikstur, oppløsning inneholder 350 mg natriumfenylbutyrat

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder aspartam og natrium.

Eske: Smakstoppingen med solbær inneholder propylenglykol.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Mikstur, oppløsning

Kartong

En flaske med 100 ml mikstur, oppløsning
En flaske med 3 ml smak av sitron og mynte
En flaske med 3 ml topping med solbærsmak
En doseringssprøyte + flaskeadapter

Flaskeetikett

100 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Bruk bare den medfølgende doseringssprøyten.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Kastes 4 uker etter anbrudd.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/822/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Eske:

PHEBURANE 350 mg/ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FLASKEETIKETT FOR SMAKSTOPPING MED SOLBÆR

1. LEGEMIDLETS NAVN

Smakstopping med solbær til Pheburane 350 mg/ml mikstur, oppløsning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

Kastes 4 uker etter anbrudd.

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

3 ml

6. ANNET

Solbærsmak som inneholder propylenglykol (E1520).

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FLASKEETIKETT FOR SMAKSTOPPING MED SITRON-MINT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Smakstopping med sitronmynte til Pheburane 350 mg/ml mikstur, oppløsning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

Kastes 4 uker etter anbrudd.

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

3 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

PHEBURANE 483 mg/g, granulat Natriumfenylbutyrat

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva PHEBURANE er og hva det brukes mot

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

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

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

2. Hva du må vite før du bruker PHEBURANE

Bruk ikke PHEBURANE:

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker PHEBURANE hvis du:

- lider av kongestiv hjertesvikt (en type hjertesykdom der hjertet ikke kan pumpe nok blod rundt i kroppen) eller redusert nyrefunksjon.
- har redusert nyre- eller leverfunksjon, siden PHEBURANE utskilles fra kroppen gjennom nyrer og lever.

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

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

Snakk med lege eller lege eller apotek om du er i tvil.

Andre legemidler og PHEBURANE

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

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

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

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

Graviditet og amming

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

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

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

PHEBURANE inneholder natrium og sukrose

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

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

3. Hvordan du bruker PHEBURANE

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

Dosering

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

Administrasjonsmåte

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

PHEBURANE skal tas sammen med en proteinfattig diett.

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

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

Å måle dosen:

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

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

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

Dersom du tar for mye av PHEBURANE

Pasienter som har tatt svært høye doser av natriumfenylbutyrat opplevde:

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

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

Dersom du har glemt å ta PHEBURANE

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

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

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

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer PHEBURANE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av PHEBURANE

Virkestoffet er natriumfenylbutyrat.

Hvert gram granulat inneholder 483 mg natriumfenylbutyrat.

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

Hvordan PHEBURANE ser ut og innholdet i pakningen

PHEBURANE granulat er hvitt til offwhite.

Granulatet er pakket i en plastflaske med barnesikker lukking og et tørkemiddel.

Hver flaske inneholder 174 g granulat.

Hver kartong inneholder 1 flaske.

En kalibrert måleskje medfølger.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nederland

Manufacturer

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nederland

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Lucane Pharma

Polska

Lucane Pharma

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

FrostPharma AB
Puh/Tel: +35 875 32 51 209
info@frostpharma.com

Sverige

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

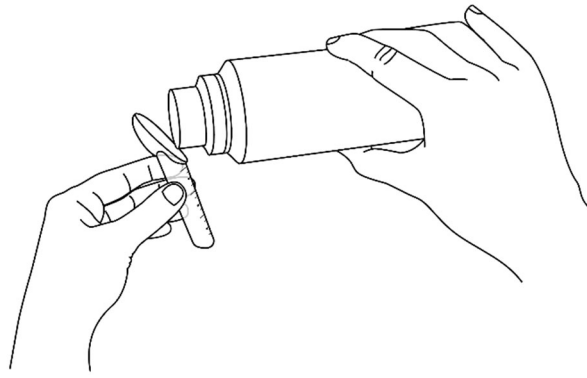
United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

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

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



Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

PHEBURANE 350 mg/ml mikstur, oppløsning natriumfenylbutyrat

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva PHEBURANE er og hva det brukes mot

PHEBURANE inneholder virkestoffet natriumfenylbutyrat som brukes til å behandle pasienter med forstyrrelser i ureasyklusen. Disse sjeldne forstyrrelsene skyldes mangel på visse leverenzymmer som er nødvendige for å eliminere nitrogenavfall i form av ammoniakk.

Nitrogen er en byggstein av proteiner, som er en viktig del av maten vi spiser. Etter hvert som kroppen bryter ned protein etter å ha spist, akkumuleres avfall av nitrogen, i form av ammoniakk, fordi kroppen ikke kan eliminere det. Ammoniakk er spesielt giftig for hjernen og fører i alvorlige tilfeller til redusert bevissthet og koma.

PHEBURANE hjelper kroppen med å eliminere nitrogenavfall, noe som reduserer mengden ammoniakk i kroppen din. PHEBURANE mikstur, oppløsning må imidlertid brukes sammen med en diett med redusert proteininnhold, som er utformet spesielt for deg av legen og ernæringsfysiologen. Du må følge denne dietten nøye.

2. Hva du må vite før du bruker PHEBURANE

Bruk ikke PHEBURANE dersom du:

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker PHEBURANE hvis du:

- lider av kongestiv hjertesvikt (en type hjertesykdom der hjertet ikke kan pumpe nok blod rundt i kroppen) eller nedsatt nyrefunksjon.
- har nedsatt nyre- eller leverfunksjon, siden PHEBURANE mikstur elimineres fra kroppen gjennom nyre og lever.

PHEBURANE vil ikke forhindre at det oppstår et akutt overskudd av ammoniakk i blodet, en tilstand som vanligvis fører til en medisinsk nødsituasjon. Hvis dette skjer, vil du utvikle symptomer som kvalme, oppkast, forvirring og du vil trenge akutt medisinsk hjelp.

Dersom du skal ta laboratorieprøver, er det viktig å minne legen på at du tar PHEBURANE mikstur siden natriumfenylbutyrat kan påvirke visse prøveresultater (som nivå av elektrolytter eller protein i blodet, eller prøver av leverfunksjon).

Snakk med lege eller apotek dersom du er i tvil.

Andre legemidler og PHEBURANE

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

Det er spesielt viktig å informere legen din dersom du bruker legemidler som inneholder:

- valproat (et legemiddel mot epilepsi).
- haloperidol (brukes ved visse psykotiske lidelser).
- kortikosteroider (legemidler som brukes til å lindre betente områder av kroppen),
- probenecid (for behandling av hyperurikemi, høye nivåer av urinsyre i blodet, assosiert med urinsyre gikt).

Disse legemidlene kan endre virkningen av PHEBURANE, og du vil trenge å ta blodprøver hyppigere. Hvis du er usikker på om legemidlene inneholder disse stoffene, bør du snakke med lege eller apotek.

Graviditet og amming

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

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, **må du bruke sikker prevensjon under behandling med PHEBURANE**. Snakk med legen din for mer informasjon.

Bruk ikke PHEBURANE hvis du ammer, fordi dette legemidlet kan gå over i morsmelk og kan skade barnet ditt.

Kjøring og bruk av maskiner

PHEBURANE mikstur, oppløsning påvirker sannsynligvis ikke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

PHEBURANE mikstur, oppløsning inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 124 mg (5,4 mmol) natrium (finnes i bordsalt) i hvert gram natriumfenylbutyrat. Dette tilsvarer 6,2 % av anbefalt maksimalt daglig inntak av natrium gjennom dietten for en voksen.

Maksimal daglig dose av dette legemidlet inneholder 2,5 g natrium. Dette tilsvarer 125 % av anbefalt maksimalt daglig inntak av natrium gjennom dietten for en voksen.

Snakk med lege eller apotek dersom du trenger 3 g eller mer daglig i en lengre periode, spesielt hvis du har blitt rådet til å følge en saltfattig (natrium) diett.

PHEBURANE mikstur, oppløsning inneholder aspartam

Dette legemidlet inneholder 5,7 mg aspartam per g natriumfenylbutyrat. Aspartam er en kilde til fenylalanin. Fenylalanin kan være skadelig hvis du har PKU (fenylketonuri, Føllings sykdom), en sjelden, arvelig sykdom der kroppen ikke klarer å bryte ned aminosyren fenylalanin som derfor hopper seg opp..

Smakstopping med solbær inneholder propylenglykol

Dette legemidlet inneholder 26,55 mg propylenglykol per dråpe.

Snakk med lege eller apotek før du gir barnet dette legemidlet dersom barnet ditt er under 4 uker gammelt. Dette gjelder spesielt hvis barnet får andre legemidler som inneholder propylenglykol eller alkohol.

3. Hvordan du bruker PHEBURANE mikstur, oppløsning

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

Dosering

Den daglige dosen av PHEBURANE mikstur, oppløsning vil være basert på kroppsvekt eller kroppsoverflate og justeres i henhold til hvor mye protein du tolererer og diett. Du vil trenge regelmessige blodprøver for å bestemme riktig daglig dose. Legen din vil fortelle deg hvor mye væske du skal ta.

Administrasjonsmåte

PHEBURANE mikstur, oppløsning skal tas sammen med måltider.

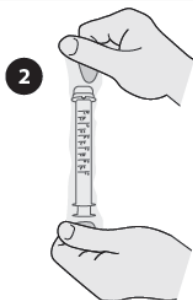
Bruk kun doseringssprøyten som følger med PHEBURANE mikstur, oppløsning til å måle en dose av PHEBURANE mikstur, oppløsning. Ikke bruk andre enheter/skjeer/sprøyter for å administrere en dose. Sprøyten varierer fra 0,5 g til 3 g i trinn på 0,25. Graderingen av doseringssprøyten gjenspeiler gram natriumfenylbutyrat. Følg instruksjonene nedenfor for å administrere PHEBURANE mikstur:

Oral administrasjon

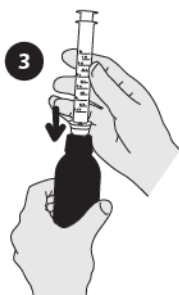
1. Åpne flasken med PHEBURANE mikstur, oppløsning ved å trykke ned på hetten og vri til venstre.



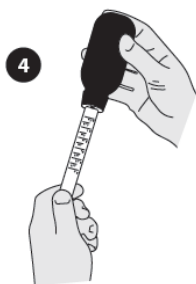
2. Ta den CE-merkede doseringssprøyten med flaskeadapter fra posen.



3. Plasser (skyv) adapteren i flaskehalsen mens sprøyten er i adapteren.



4. Snu flasken.



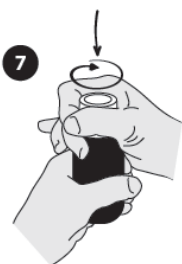
5. Ta den angitte mengden PHEBURANE mikstur, oppløsning fra flasken (tilsvarende antall gram natriumfenylbutyrat som foreskrevet av legen din) ved bruk av doseringssprøyten.



6. Ta doseringssprøyten med PHEBURANE mikstur, oppløsning ut av adapteren og overfør mengden PHEBURANE mikstur, oppløsning i doseringssprøyten i et glass som inneholder minimum 20 ml vann.



7. Lukk flasken med PHEBURANE mikstur, oppløsning uten å fjerne flaskeadapteren som er satt inn i flaskehalsen.



8. Tilsett **en dråpe** av ønsket smakstopping (solbær eller sitronmynte) til innholdet i glasset med vann; virvle forsiktig, og drikk deretter. (Hvis en dråpe smakstopping ikke gir ønsket intensiteten på smaken, kan du bruke 2 dråper.)



9. Etter hver administrering vaskes sprøyten kun med kaldt til lunkent vann.



PHEBURANE mikstur, oppløsning må tas sammen med en spesiell diett med redusert proteininnhold.

Du bør ta PHEBURANE mikstur, oppløsning sammen med hvert måltid eller mating. Hos små barn kan dette være 4 til 6 ganger per dag.

PHEBURANE mikstur, oppløsning kan også administreres via nasogastriske eller gastrostomislanger. PHEBURANE mikstur, oppløsning kan administreres med tuber med en diameter på 2 mm (7-8 French) eller større. Bruk den medfølgende oralsprøyten til å måle opp dosen og følg instruksjonene nedenfor:

Klargjøring for administrering med nasogastrisk slange eller gastrostomislange

1. Følg trinn 1 til trinn 5 i *oral administrasjons*.
2. Miksturen med Pheburane er klar til bruk og ingen fortynning er nødvendig.
3. Når det brukes via nasogastri/gastrostomi, **skal ikke smakstopping tilsettes**.
4. Sett spissen av sprøyten fylt med legemidlet på spissen av nasogastrisk/gastrostomislange.
5. Bruk stempelet på doseringssprøyten til å administrere forskrevet dose PHEBURANE mikstur, oppløsning i nasogastrisk/gastrostomislange.
6. Etter hver administrering skal slangen skylles én gang med tilstrekkelig mengde lunkent vann og tømmes ut. For voksne bør 20 ml lunkent vann brukes. For barn som veier mindre enn 20 kg og nyfødte, bruk 3 ml vann.

Du må ta dette legemidlet og følge en diett gjennom hele livet.

Dersom du tar for mye av PHEBURANE mikstur, oppløsning

Pasienter som har tatt svært høye doser natriumfenylbutyrat opplevde:

- søvnighet, tretthet, ørhet og mindre hyppig forvirring,
- hodepine,
- smaksendringer (smaksforstyrrelser),
- nedsatt hørsel,
- desorientering,
- svekket hukommelse,
- forverring av eksisterende nevrologiske tilstander.

Hvis du opplever noen av disse symptomene, bør du umiddelbart kontakte legen din eller nærmeste legevakt for støttende behandling.

Dersom du har glemt å ta PHEBURANE mikstur, oppløsning

Du bør ta en dose så snart som mulig med ditt neste måltid. Sørg for at det er minst 3 timer mellom to doser. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

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

4. Mulige bivirkninger

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

Hvis vedvarende oppkast oppstår, bør du kontakte legen din umiddelbart.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)
uregelmessig menstruasjon og opphør av menstruasjon hos fertile kvinner.
Hvis du er seksuelt aktiv og menses stopper helt, må du ikke anta at dette skyldes PHEBURANE mikstur. Hvis dette skjer, må du diskutere det med legen din, fordi fravær av menstruasjon kan skyldes graviditet (se avsnittet "Graviditet og amming" ovenfor) eller overgangsalder.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 100 personer)
endringer i antall blodceller (røde blodceller, hvite blodceller og blodplater), endringer i mengden bikarbonat i blodet, redusert appetitt, depresjon, irritabilitet, hodepine, besvimelse, væskeretensjon (hevelse), smaksforstyrrelser, magesmerter, oppkast, kvalme, forstoppelse, unormal huddør, utslett, unormal nyrefunksjon, vektøkning, endrede laboratorietestverdier.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 1 000 personer)
mangel på røde blodceller på grunn av benmargssvikt, blåmerker, endret hjerterytme, rektal blødning, betennelse i magen, magesår, betennelse i bukspyttkjertelen.

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer PHEBURANE mikstur, oppløsning

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke PHEBURANE etter utløpsdatoen som er angitt på esken og flaskeetiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Når flasken med PHEBURANE mikstur, oppløsning er åpnet, må du bruke legemidlet innen 4 uker etter åpning. Flasken skal kastes selv om den ikke er tom.

Når smaksflasken først er åpnet, må du bruke den innen 4 uker etter åpning. Flasken skal kastes selv om den ikke er tom.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av PHEBURANE mikstur, oppløsning

- Det virkestoffet er natriumfenylbutyrat. Hver ml væske inneholder 350 mg natriumfenylbutyrat.

- Andre innholdsstoffer er: rensset vann, aspartam (E 951), sukralose (E 955), glyserol (E 422), hydroksyetylcellulose (E 1525) (Se avsnitt 2 ”PHEBURANE mikstur, oppløsning inneholder aspartam”).

Smakstoppinger:

- Smakstopping med solbær bestående av solbær- og myntearoma, som inneholder propylenglykol (E 1520).
- Smakstopping med sitron og mynte.

Hvordan PHEBURANE ser ut og innholdet i pakningen

PHEBURANE mikstur, oppløsning er klar, fargeløs til svakt gul væske.

Hver pakning inneholder:

- En ravfarget glassflaske som inneholder 100 ml mikstur, oppløsning og som er lukket med en barnesikret plasthette.
- En doseringssprøyte med intervall fra 0,5 g til 3 g med 0,25 trinn for å måle dosen i gram natriumfenylbutyrat.
- Flaskeadapter.
- En ravfarget glassflaske som inneholder 3 ml smakstopping med sitron/mynte.
- En ravfarget glassflaske som inneholder 3 ml smakstopping med solbær.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Lucane Pharma

(Eurocept International BV)

Tél/Tel: +31 35 528 39 57

info@lucanepharma.com

Lietuva

Lucane Pharma

(Eurocept International BV)

Tel: +31 35 528 39 57

info@lucanepharma.com

България

Lucane Pharma

(Eurocept International BV)

Тел.: +31 35 528 39 57

info@lucanepharma.com

Luxembourg/Luxemburg

Lucane Pharma

(Eurocept International BV)

Tél/Tel: +31 35 528 39 57

info@lucanepharma.com

Česká republika

Lucane Pharma

(Eurocept International BV)

Tél/Tel: +31 35 528 39 57

info@lucanepharma.com

Magyarország

Lucane Pharma

(Eurocept International BV)

Tel: +31 35 528 39 57

info@lucanepharma.com

Danmark

Lucane Pharma

(Eurocept International BV)

Tlf: +31 35 528 39 57

info@lucanepharma.com

Malta

Lucane Pharma

(Eurocept International BV)

Tel: +31 35 528 39 57

info@lucanepharma.com

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)

Τηλ: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)

Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Polska

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

Portugal

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

România

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)

Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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

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