

BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

PHEBURANE granulat, 483 mg/g

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert gram af granulatet indeholder 483 mg natriumphenylbutyrat.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert gram natriumphenylbutyrat indeholder 124 mg (5,4 mmol) natrium og 768 mg saccharose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Granulat

Hvidt til let gulligt granulat.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

PHEBURANE er indiceret som adjuvant behandling til den kroniske kontrol af urinstofcyklusdefekter, som involverer mangel på carbamylphosphatsyntetase, ornithintranscarbamylase eller argininosuccinatsyntetase.

Det er indiceret til alle patienter med neonatalt indsættende sygdom (komplet enzymmangel, som viser sig inden for 28 dage post partum). Det er også indiceret til patienter med sent indsættende sygdom (partiell enzymmangel, som viser sig efter den første måned post partum), som har tidligere tilfælde af hyperammonæmisk encefalopati.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med PHEBURANE bør kontrolleres af en læge med erfaring inden for behandling af urinstofcyklusdefekter.

Dosering

Den daglige dosis bør justeres individuelt svarende til patientens proteintolerance og den daglige indtagelse af kostprotein, som er nødvendig for at fremme vækst og udvikling.

Den normale daglige dosis natriumphenylbutyrat i kliniske undersøgelser er:

- 450-600 mg/kg/dag til børn, som vejer mindre end 20 kg.
- 9,9-13,0 g/m²/dag til børn, som vejer mere end 20 kg, samt unge og voksne.

Sikkerheden og effekten ved doser over 20 g/dag er ikke undersøgt.

Terapeutisk kontrol:

Plasmakoncentrationerne af ammoniak, arginin, essentielle aminosyrer (især aminosyrer med forgrenede sidegrupper), carnitin og serumproteiner skal holdes inden for normalområderne. Plasmaglutamin skal holdes på koncentrationer under 1 000 µmol/l.

Koststyring:

PHEBURANE skal kombineres med indskrænkning i fødens indhold af protein og i nogle tilfælde suppleres med essentielle aminosyrer og carnitin.

Citrullin- eller arginintilskud er nødvendigt til patienter, som har fået diagnosticeret neonatalt indsættende mangel på carbamylphosphatsyntetase eller ornithintranscarbamylase med en dosering på 0,17 g/kg/dag eller 3,8 g/m²/dag.

Arginintilskud er nødvendigt til patienter, som har fået diagnosticeret mangel på argininosuccinatsyresyntetase med en dosering på 0,4-0,7 g/kg/dag eller 8,8-15,4 g/m²/dag.

Hvis kaloritilskud er påkrævet, anbefales et proteinfrit produkt.

Særlige populationer

Nedsat nyre- og leverfunktion

Da metaboliseringen og udskillelsen af natriumphenylbutyrat inddrager leveren og nyrene, bør der udvises forsigtighed ved anvendelse af PHEBURANE hos patienter med lever- eller nyreinsufficiens.

Administration

PHEBURANE administreres oralt. På grund af sin langsomme opløsning bør PHEBURANE ikke administreres gennem nasogastrisk sonde eller gastrostomisonde.

Den totale daglige dosis bør deles i lige store mængder, som gives ved hvert måltid eller madning (f.eks. 4-6 gange dagligt til små børn). Granulatet kan synkes straks med væske (vand, frugtsaft, proteinfri modermælkserstatning) eller drysses på en skefuld fast føde (kartoffelmos eller æblemos). I sidstnævnte tilfælde er det vigtigt, at det bliver indtaget straks for at bevare smagsmaskeringen.

Der medfølger en måleske, som afmåler op til 3 g natriumphenylbutyrat med en graduering på 250 mg.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Graviditet.
- Amning.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Indhold af klinisk vigtige elektrolytter

- PHEBURANE indeholder 124 mg (5,4 mmol) natrium pr. gram natriumphenylbutyrat, hvilket svarer til 2,5 g (108 mmol) natrium pr. 20 g natriumphenylbutyrat, som er den maksimale daglige dosis. PHEBURANE skal derfor anvendes med forsigtighed til patienter med kongestiv hjerteinsufficiens eller svær nyreinsufficiens og ved kliniske tilstande, hvor der foreligger natriumretention med ødemdannelse.
- Serum-kalium bør overvåges i behandlingsforløbet, idet den renale udskillelse af phenylacetylglutamin kan fremkalde tab af kalium via urinen.

Generelle betragtninger

- Selv under behandling kan akut hyperammonæmisk encefalopati opstå hos nogle patienter.
- PHEBURANE anbefales ikke til behandling af akut hyperammonæmi, som er en akut tilstand.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

- Dette lægemiddel indeholder 124 g natrium pr. gram, hvilket er ækvivalent med 6,2% af WHO's maksimalt anbefalede daglige indtag af natrium. Den maksimale daglige dosis af dette lægemiddel er ækvivalent med 125% af WHO's maksimalt anbefalede daglige indtag af natrium.

- PHEBURANE anses for at have et højt natrium-indhold, Dette bør især tages i betragtning hos patienter på en diæt med lavt saltindhold.
- Lægemidlet indeholder 768 mg saccharose pr. gram. Dette bør tages i betragtning hos patienter med diabetes mellitus. Patienter med sjældne arvelige sygdomme med fruktoseintolerans, glukose-galaktosemalabsorption eller sukrase-isomaltase-insufficiens bør ikke anvende dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig indgift af probenecid kan påvirke den renale udskillelse af konjugeringsproduktet af natriumphenylbutyrat. Der er publiceret rapporter om hyperammoniæmi, som var udløst af haloperidol og valproat. Kortikosteroider kan medføre nedbrydning af vævsprotein og på denne måde øge plasmakoncentrationen af ammoniak. En hyppigere kontrol af plasmakoncentrationen af ammoniak tilrådes, når disse præparater skal anvendes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/Antikonception til mænd og kvinder
Effektiv antikonception skal bruges af kvinder i den fertile alder.

Graviditet

Der findes ingen eller kun begrænsede data vedrørende brugen af natriumphenylbutyrat hos gravide kvinder. Undersøgelser hos dyr har vist reproduktiv toksicitet (se pkt. 5.3). Pheburane er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Kvinder i den fertile alder skal bruge en effektiv antikonception.

Amning

Tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data hos dyr har vist udskillelse af natriumphenylbutyrat/metabolitter i modermælk (se pkt. 5.3). Det vides ikke, om natriumphenylbutyrat/metabolitter udskilles i human modermælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Pheburane er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der foreligger ingen tilgængelige data vedrørende virkningen af natriumphenylbutyrat på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

PHEBURANE har ubetydelig indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I kliniske forsøg med natriumphenylbutyrat oplevede 56 % af patienterne mindst én uønsket hændelse, og det blev antaget, at 78 % af disse uønskede hændelser ikke var relateret til natriumphenylbutyrat.

Uønskede hændelser involverede hovedsagelig det reproduktive og det gastrointestinale system.

Tabel over uønskede hændelser

I nedenstående tabel er uønskede hændelser inddelt efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste uønskede hændelser skal anføres først.

Systemorganklasse	Hypighed	Uønsket hændelse
<i>Blod og lymfesystem</i>	Almindelig	anæmi, trombocytopeni, leukopeni, leukocytose, trombocytose
	Ikke almindelig	aplastisk anæmi, ekkymose
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Almindelig	metabolisk acidose, alkalose, nedsat appetit
<i>Psyriske lidelser</i>	Almindelig	depression, irritabilitet
<i>Nervesystemet</i>	Almindelig	synkope, hovedpine,
<i>Hjerte</i>	Almindelig	ødem
	Ikke almindelig	arytmi
<i>Mave-tarmkanalen</i>	Almindelig	abdominalsmerter, opkastning, kvalme, konstipation, dysgeusi
	Ikke almindelig	pankreatitis, ulcus pepticum, rektalblødning, gastritis
<i>Hud og subkutane væv</i>	Almindelig	udslæt, unormalt hudlugt
<i>Nyrer og urinveje</i>	Almindelig	renal tubulær acidose
<i>Det reproduktive system og mammae</i>	Meget almindelig	amenoré, uregelmæssig menstruation
<i>Undersøgelser</i>	Almindelig	nedsat indhold i blodet af kalium, albumin, total protein og fosfat, forhøjet indhold i blodet af alkalisk fosfatase, transaminaser, bilirubin, urinsyre, chlorid, fosfat og natrium, vægtøgning

Beskrivelse af udvalgte uønskede hændelser

Et sandsynligt tilfælde af en toksisk reaktion mod natriumphenylbutyrat (450 mg/kg/dag) er indberettet for en 18-årig anorektisk kvinde, der udviklede metabolisk encefalopati associeret med lactacidose, alvorlig hypokalæmi, pancytopeni, perifer neuropati og pankreatitis. Hun kom sig, efter at dosis blev reduceret, med undtagelse af tilbagevendende episoder af pankreatitis, der slutteligt førte til, at behandlingen blev seponeret.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Et enkelt tilfælde af overdosering indtraf hos et 5 måneders gammelt spædbarn med en utilsigtet enkelt dosis på 10 g (1 370 mg/kg). Patienten udviklede diaré, irritabilitet og metabolisk acidose med hypokalæmi. Patienten blev rask i løbet af 48 timer efter symptomatisk behandling.

Disse symptomer er konsistente med akkumulering af phenylacetat, som viste dosisbegrænsende neurotoksicitet, når det blev administreret intravenøst ved doser på op til 400 mg/kg/dag. Neurotoksicitet var fortrinsvis manifesteret ved somnolens, træthed og svimmelhed. Mindre hyppige manifestationer var konfusion, hovedpine, smagsforstyrrelser, hørenedsættelse, desorientering, svækket hukommelse og forværring af allerede eksisterende neuropati.

I tilfælde af overdosering seponeres behandlingen, og symptomatisk behandling gives. Hæmodialyse og peritonealdialyse kan have effekt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Fordøjelsesorganer og stofskifte, Andre stofskiftesygdomme, ATC-kode: A16AX03.

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske virkninger

Natriumphenylbutyrat er et prodrug og metaboliseres hurtigt til phenylacetat. Phenylacetat er en metabolisk aktiv substans, som konjugeres med glutamin ved acetylering for at danne phenylacetylglutamin, som derefter udskilles af nyrerne. På molær basis er natriumphenylbutyrat sammenlignelig med urinstof (indeholder begge 2 mol nitrogen). Derfor er phenylacetylglutamin et alternativt middel til udskillelse af restkvælstof.

Klinisk virkning og sikkerhed

Baseret på undersøgelser af udskillelsen af phenylacetylglutamin hos patienter med urinstofcyklusdefekter er det muligt at skønne, at der dannes mellem 0,12 og 0,15 g phenylacetylglutaminkvælstof, for hvert gram natriumphenylbutyrat, der er indgivet. Som følge heraf reducerer natriumphenylbutyrat forhøjede plasmaammoniak- og glutaminkoncentrationer hos patienter med urinstofcyklusdefekt. Det er vigtigt, at diagnosen stilles tidligt, og at behandlingen indsættes straks for at forbedre overlevelsen og det kliniske udfald.

Hos patienter med *sent indsættende mangel*, herunder kvinder, der var heterozygot for ornithintranscarbamylase-mangel og var restitueret efter hyperammonæmisk encefalopati og derefter sat i kronisk behandling med proteinfattig kost og natriumphenylbutyrat, var overlevelsesprocenten 98 %. Hos størstedelen af de testede patienter var IQ middel eller i underkanten af middel/grænsende til retardering. Patienternes kognitive præstationer forblev relativt uændrede under behandlingen med phenylbutyrat. Eksisterende neurologisk funktionsnedsættelse kan ikke forventes ophævet ved behandling, og hos nogle patienter må forventes neurologisk forværring.

Livslang behandling med PHEBURANE kan være nødvendig, medmindre der vælges ortotrop levertransplantation.

Pædiatrisk population

Tidligere var den *neonatalt indsættende form* af urinstofcyklusdefekt næsten altid dødelig inden for det første leveår, selv når det blev behandlet med peritonealdialyse og essentielle aminosyrer eller disses kvælstoffrie analoger. Med hæmodialyse, brug af alternative udskillelsesveje for kvælstofaffald (natriumphenylbutyrat, natriumbenzoat og natriumphenylacetat), restriktiv proteinindtagelse med føden og i nogle tilfælde tilskud af essentielle aminosyrer, steg overlevelsen for nyfødte, som blev diagnosticeret efter fødslen (men inden for den første levemåned), til næsten 80 %, hvor de fleste dødsfald skete under et tilfælde med akut hyperammonæmisk encefalopati. Patienter med den neonatalt indsættende sygdom havde en høj hyppighed af mental retardering.

Hos patienter, som blev diagnosticeret under svangerskabet og behandlet, før der forekom anfald af hyperammonæmisk encefalopati, var overlevelsen 100 %, men selv hos disse patienter viste de fleste i efterforløbet kognitiv svækkelse eller andre neurologiske defekter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Man ved, at phenylbutyrat bliver oxyderet til phenylacetat, som enzymatisk konjugeres med glutamin for at danne phenylacetylglutamin i leveren og nyren. Phenylacetat bliver desuden hydrolyseret af esteraser i lever og blod.

Plasma og urinkoncentrationer af phenylbutyrat og dets metabolitter er blevet målt på fastende raske voksne, efter at de havde fået en enkelt dosis på 5 g natriumphenylbutyrat og fra patienter med urinstofcyklusdefekter, hæmoglobinopati og levercirrhose, som fik enkelte og gentagne doser peroralt på op til 20 g/dag (ukontrollerede forsøg). Fordelingen af phenylbutyrat og dets metabolitter har også været undersøgt hos cancerpatienter efter intravenøs infusion af natriumphenylbutyrat (op til 2 g/m²) eller phenylacetat.

Absorption

Phenylbutyrat bliver hurtigt absorberet ved faste. Efter en enkelt oral dosis på 5 g natriumphenylbutyrat i form af granulat blev der påvist målbare koncentrationer i plasma af phenylbutyrat 15 minutter efter indgift. Den gennemsnitlige tid til maksimumkoncentration var 1 time,

og den gennemsnitlige maksimumkoncentration var 195 µg/ml. Halveringstiden blev skønnet til at være 0,8 time.

Fødeindtagelsens betydning for absorptionen er ukendt.

Distribution

Distributionsvolumen for phenylbutyrat er 0,2 l/kg.

Biotransformation

Efter en enkelt dosis på 5 g natriumphenylbutyrat i granulatform blev der påvist målelige plasmakoncentrationer af phenylacetat og phenylacetylglutamin henholdsvis 30 og 60 minutter efter indgift. Den gennemsnitlige tid til maksimumkoncentration var henholdsvis 3,55 og 3,23 timer, og de gennemsnitlige maksimumkoncentrationer var henholdsvis 45,3 og 62,8 µg/ml. Halveringstiden blev skønnet til at være henholdsvis 1,3 og 2,4 timer.

Forsøg med indgift af høje doser phenylacetat intravenøst viste ikke-lineær farmakokinetik, der var karakteriseret ved saturabel metabolisme til phenylacetylglutamin. Gentagen indgift med phenylacetat viste tegn på fremkaldelse af clearance.

Hos størstedelen af patienter med urinstofdefekter eller hæmoglobinopater, der fik forskellige doser phenylbutyrat (300-650 mg/kg/dag op til 20 g/dag), kunne plasmakoncentrationen af phenylacetat ikke påvises efter faste til dagen efter. Hos patienter med svækket leverfunktion kan omdannelsen af phenylacetat til phenylacetylglutamin være relativt langsommere. Tre cirrhosepatienter (ud af 6), som fik gentagen peroral indgift af natriumphenylbutyrat (20 g/dag i tre doser), viste på tredjedagen vedvarende plasmakoncentrationer af phenylacetat som var fem gange højere end de, som blev opnået efter den første dosis.

Hos raske frivillige forsøgspersoner blev der fundet en forskel mellem kønnene i de farmakokinetiske parametre for phenylbutyrat og phenylacetat (AUC og C_{max} omkring 30-50 % større for kvinder), men ikke for phenylacetylglutamin. Dette kan skyldes lipofiliteten af natriumphenylbutyrat og en deraf betinget forskel i distributionsvolumen.

Udskillelse

Cirka 80-100 % af medicinen udskilles af nyrene inden for 24 timer som det konjugerede produkt phenylacetylglutamin.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prænatal eksponering af rotteunger for phenylacetat (den aktive metabolit af phenylbutyrat) producerede læsioner i kortikale pyramidale celler; dendritiske rygsøjler var længere og tyndere end normalt og reduceret i antal (se pkt. 4.6).

Når der blev givet høje doser af phenylacetat (190 - 474 mg/kg) subkutant til rotteunger, blev der observeret en nedsat proliferation og et øget tab af neuroner såvel som en reduktion af CNS myelin. Modningen af hjernesynapse var retarderet og antallet af fungerende nerveterminaler i storhjerne var reduceret, hvilket resulterede i svækket hjernevækst. (se pkt. 4.6).

Natriumphenylbutyrat var negativ i 2 mutagentest, dvs. Ames test og mikronukleustesten. Resultaterne indikerer, at natriumphenylbutyrat ikke inducerer nogen mutagen effekt ved Ames test med eller uden metabolisk aktivering. Resultaterne af mikronukleustesten viser, at natriumphenylbutyrat ikke fremkaldte nogen klastogen effekt hos rotter, der blev behandlet med toksiske eller non-toksiske doser (undersøgt 24 og 48 timer efter en enkelt oral administration af 878 til 2 800 mg/kg).

Der er ikke udført undersøgelser af karcinogenicitet og fertilitet med natriumphenylbutyrat.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Saccharosekugler (saccharose og majsstivelse),
hypromellose,
ethylcellulose N7,
macrogol 1500,
povidon K25.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.
Skal anvendes inden 45 dage efter anbrud af emballagen.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ikke relevant.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HDPE-flaske med børnesikker lukning og tørremiddel, indeholdende 174 g granulat.
Hver karton indeholder 1 flaske.

Der medfølger en inddelt måleske.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Når granulatet blandes med fast føde eller væske, er det vigtigt, at det indtages straks efter opblanding.

Ikke anvendte lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/822/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 31 juli 2013
Dato for seneste fornyelse: 23 marts 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Lucane Pharma
172 rue de Charonne
75011 Paris
Frankrig

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Holland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

KARTON OG ETIKET TIL FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

PHEBURANE granulat, 483 mg/g.
natriumphenylbutyrat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert g granulat indeholder 483 mg natriumphenylbutyrat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

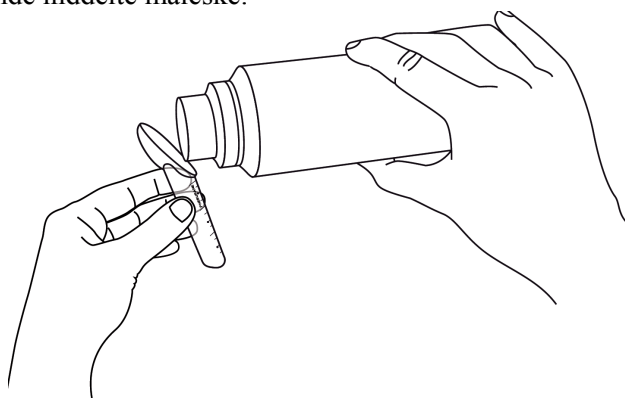
Indeholder natrium og saccharose.
Se indlægssedlen for mere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat.
Karton: 1 flaske med 174 g granulat.
Flaske: 174 g granulat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.
Brug kun den medfølgende inddelte måleske.



6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Skal anvendes inden for 45 dage efter anbrud af emballagen.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/822/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

PHEBURANE 483 mg/g {Kun karton}

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren
PHEBURANE granulat, 483 mg/g
Natriumphenylbutyrat

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteketspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicin til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apoteketspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage PHEBURANE
3. Sådan skal du tage PHEBURANE
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

PHEBURANE indeholder det aktive stof phenylbutyrat, som anvendes til behandling af patienter i alle aldre, der lider af forstyrrelser i urinstofcyklus. Disse sjældne sygdomme skyldes mangel på visse leverenzymmer, som er nødvendige til udskillelse af kvælstofholdige affaldsstoffer i form af ammoniak.

Kvælstof er en af byggestenene i proteiner og er en væsentlig del af den kost vi spiser. Da kroppen nedbryder protein, efter at man har indtaget det, vil kvælstof ophobes i form af ammoniak, fordi kroppen ikke kan udskille det. Ammoniak er specielt giftigt for hjernen, og fører i alvorlige tilfælde til bevidsthedsforstyrrelser og koma.

PHEBURANE hjælper kroppen med at fjerne de kvælstofholdige affaldsstoffer og dermed reducere mængden af ammoniak i kroppen. PHEBURANE skal imidlertid bruges sammen med en lavproteindiæt, som udarbejdes specielt til dig af en læge eller en kostvejleder. Du skal følge denne diæt nøje.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage PHEBURANE

Tag ikke PHEBURANE:

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for phenylbutyrat eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6)
- hvis du er gravid
- hvis du ammer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteket, før du tager PHEBURANE:

- hvis du lider af kongestivt hjertesvigt (en hjertesygdom, hvor hjertet ikke kan pumpe tilstrækkeligt med blod rundt i kroppen) eller nedsat nyrefunktion
- hvis du har nedsat nyre- eller leverfunktion, da PHEBURANE udskilles af kroppen gennem nyrerne og leveren.

PHEBURANE kan ikke forhindre, at blodets indhold af ammoniak akut bliver for højt, en tilstand, der som regel udgør en medicinsk nødsituation. Hvis det sker, vil du få symptomer i form af kvalme, opkastning og forvirring, og du skal have øjeblikkelig lægehjælp.

Hvis du skal have taget blodprøver, er det vigtigt, at du fortæller lægen, at du tager PHEBURANE, da natriumphenylbutyrat kan påvirke resultaterne af visse blodprøver (såsom blodets indhold af elektrolytter og protein samt leverfunktionsprøver).

Kontakt lægen eller apoteket, hvis der er noget, du vil vide.

Brug af anden medicin sammen med PHEBURANE

Fortæl det til lægen eller på apoteket, hvis du tager anden medicin eller for nylig har taget anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Det er især vigtigt, at du fortæller det til din læge, hvis du tager medicin, som indeholder:

- valproat (et antiepileptisk lægemiddel)
- haloperidol (der anvendes til behandling af visse psykotiske lidelser)
- kortikosteroider (lægemidler, som anvendes til at lindre betændelsestilstande i kroppen)
- probenecid (til behandling af forhøjet indhold af urinsyre i blodet i forbindelse med gigt (hyperurikæmi)).

Disse lægemidler kan ændre virkningen af PHEBURANE, og du vil have behov for hyppigere at få taget blodprøver. Spørg din læge eller på apoteket, hvis du er usikker på, om din medicin indeholder disse stoffer.

Graviditet og amning

Tag ikke PHEBURANE, hvis du er gravid, da denne medicin kan skade det ufødte barn.

Hvis du er kvinde, og du kan blive gravid, **skal du bruge en sikker form for svangerskabsforebyggelse under behandlingen med PHEBURANE**. Tal med lægen herom.

Tag ikke PHEBURANE, hvis du ammer, da denne medicin kan passere over i modermælken og skade dit barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

PHEBURANE forventes ikke at påvirke din evne til at køre bil og betjene maskiner.

PHEBURANE indeholder natrium og saccharose.

Dette lægemiddel indeholder 124 mg (5,4 mmol) natrium pr. g natriumphenylbutyrat. Fortæl det til din læge eller apotekspersonalet, hvis du har brug for 3 gram eller mere pr. dag i en længere periode, især hvis du er blevet rådet til at følge en diæt med lavt indhold af salt (natrium).

Dette lægemiddel indeholder 768 mg saccharose pr. g natriumphenylbutyrat. Dette skal tages i betragtning, hvis du har sukkersyge. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage PHEBURANE

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Dosering

Den daglige dosis PHEBURANE beregnes på baggrund af din legemsvægt eller legemsoverflade og justeres efter din proteinbalance og kost. Du skal regelmæssigt have taget blodprøver for at finde den korrekte daglige dosis. Din læge vil fortælle dig, hvor meget granulat du skal tage.

Indgivelsesmåde

Du skal tage PHEBURANE gennem munden. Da PHEBURANE opløses langsomt, skal det ikke gives gennem en gastrostomi (en sonde, som går gennem maveskindet direkte ind i mavesækken) eller gennem en nasogastrisk sonde (en sonde, som går gennem næsen til mavesækken).

PHEBURANE skal tages sammen med en særlig lavproteindiæt.

Du skal tage PHEBURANE sammen med hvert måltid eller madning. Dette kan for små børn være 4 til 6 gange om dagen.

Der medfølger en inddelt måleske, som kan afmåle op til 3 gram natriumphenylbutyrat. Brug kun denne måleske til at afmåle dosis.

Sådan afmåles dosis:

- Linjerne på skeen angiver mængden (i gram natriumphenylbutyrat). Tag den mængde, lægen har ordineret.
- Hæld granulatet direkte i skeen som vist på tegningen (på yderkartonen og nederst på side 2 af denne indlægsseddel).
- Bank skeen mod bordet, så overfladen af granulatet bliver vandret, og fyld efter om nødvendigt.

Granulatet kan indtages straks med væske (vand, frugtsaft, proteinfri modermælkserstatning) eller drysses på en skefuld fast føde (kartoffelmos eller æblemos). Hvis du blander granulatet med mad, er det vigtigt at tage det straks. Derved undgås, at granulatet afgiver smag.

Du skal tage dette lægemiddel og holde diæt hele livet.

Hvis du har taget for meget PHEBURANE

Patienter, der har taget meget store doser natriumphenylbutyrat, oplever:

- søvnighed, træthed, svimmelhed og mindre hyppigt forvirring
- hovedpine
- smagsforstyrrelser
- nedsat hørelse
- desorientering
- svækket hukommelse
- forværring af eksisterende neurologiske tilstande.

Hvis du oplever et af de nævnte symptomer, bør du straks kontakte din læge eller skadestuen på nærmeste hospital for at få understøttende behandling.

Hvis du har glemt at tage PHEBURANE:

Du skal tage en dosis så hurtigt som muligt sammen med dit næste måltid. Der skal være mindst 3 timer mellem to doser. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis du får gentagne opkastninger, skal du straks kontakte lægen.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af hver 10 behandlede):
Uregelmæssige menstruation og ophør af menstruation hos fødedygtige kvinder.

Hvis du er seksuelt aktiv, og dine menstruationer standser helt, må du ikke antage, at det skyldes PHEBURANE. Fortæl det til din læge, hvis dette sker, da menstruationsophør enten kan skyldes, at du er gravid (se afsnittet herover om graviditet og amning), eller i overgangsalderen.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af hver 100 behandlede): Ændringer i antallet af blodlegemer (røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader), ændringer i mængden af bikarbonat i blodet, nedsat appetit, depression, irritabilitet, hovedpine, besvimelse, væskeophobning (hævelse), ændringer i smagen (smagsforstyrrelser), mavesmerter, opkastning, kvalme, forstoppelse, unormal kropslugt, udslæt, unormal nyrefunktion, vægtstigning, ændrede resultater af laboratorieanalyser.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af hver 1 000 behandlede): Mangel på røde blodlegemer som følge af knoglemarvssvigt, blå mærker, ændret hjerterytme, blødning fra endetarmen, inflammation i maven, mavesår, betændelse i bugspytkirtlen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke PHEBURANE efter den udløbsdato, der står på pakningen og flaskeetiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

PHEBURANE skal anvendes inden 45 dage efter åbning af emballagen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

PHEBURANE indeholder:

Det aktive stof er natriumphenylbutyrat.

Ét gram granulat indeholder 483 mg natriumphenylbutyrat.

Øvrige indholdsstoffer er saccharosekugler (saccharose og majsstivelse, se afsnit 2 "PHEBURANE indeholder saccharose"), hypromellose, ethylcellulose N7, macrogol 1500, povidon K25.

Udseende og pakningsstørrelse

PHEBURANE granulat er hvidt til gulligt.

Granulatet er pakket i plastflasker med børnesikret låg og tørremiddel.

Hver flaske indeholder 174 g granulat.

Hver karton indeholder 1 flaske.

Der medfølger en inddelt måleske.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Eurocept International BV

Trappans 5

1244 RL Ankeveen

Holland

Fremstiller

Lucane Pharma
172 rue de Charonne
75011 Paris
Frankrig

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret:

Du kan finde yderligere information om PHEBURANE på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

