

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PHEBURANE 350 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Milliliter Lösung zum Einnehmen enthält 350 mg Natrium(4-phenylbutanoat)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
PHEBURANE 350 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Jede Grammdosis Natrium(4-phenylbutanoat) enthält 5,7 mg Aspartam und 124 mg (5,4 mmol) Natrium.

Topping mit Schwarze-Johannisbeer-Aroma

Jeder Tropfen Topping mit Schwarze-Johannisbeer-Aroma enthält 26,55 mg Propylenglycol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

Klare, farblose bis hellgelbe Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

PHEBURANE ist als Zusatztherapie bei der Langzeitbehandlung von Störungen des Harnstoffzyklus indiziert, die mit einem Mangel an Carbamylphosphat-Synthetase, Ornithin-Transcarbamylase oder Argininosuccinat-Synthetase einhergehen.

Es ist bei allen Patienten mit *neonatal manifester* Erkrankung (vollständiger Enzymmangel, der innerhalb der ersten 28 Lebens-tage auftritt) indiziert. Es ist auch bei Patienten mit *spät manifester* Erkrankung (partieller Enzymmangel, der nach dem ersten Lebensmonat auftritt) und hyperammonämischer Enzephalopathie in der Anamnese indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit PHEBURANE sollte von einem in der Behandlung von Störungen des Harnstoffzyklus erfahrenen Arzt überwacht werden.

Dosierung

Die Tagesdosis wird individuell unter Berücksichtigung der Proteintoleranz und der für das Wachstum und die Entwicklung benötigten täglichen Proteinzufuhr des Patienten berechnet.

Nach den bisherigen klinischen Erfahrungen beträgt die normale Tagesgesamt-dosis Natrium(4-phenylbutanoat):

- 450–600 mg/kg/Tag bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern mit einem Gewicht unter 20 kg.
- 9,9–13 g/m²/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht über 20 kg, Jugendlichen und Erwachsenen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dosen über 20 g Natrium(4-phenylbutanoat) pro Tag sind nicht nachgewiesen.

Therapeutische Überwachung

Die Plasmaspiegel von Ammoniak, Arginin, essentiellen Aminosäuren (insbesondere verzweigt-kettigen Aminosäuren), Carnitin und Serumproteinen sollten im Normbereich gehalten werden. Der Glutaminspiegel im Plasma sollte auf einem Wert unter 1 000 µmol/l eingestellt werden.

Ernährung

Die Anwendung von PHEBURANE muss mit einer Einschränkung der Proteinzufuhr aus der Nahrung und in einigen Fällen mit einer Nahrungsergänzung mit essentiellen Aminosäuren und Carnitin kombiniert werden.

Bei Patienten mit diagnostizierter *neonatal manifester* Form eines Carbamylphosphat-Synthetase- oder Ornithin-Transcarbamylase-Mangels ist eine Citrullin- oder Arginin-Supplementierung in einer Dosis von 0,17 g/kg/Tag oder 3,8 g/m²/Tag erforderlich.

Bei Patienten mit diagnostiziertem Argininosuccinat-Synthetase-Mangel ist eine Arginin-Supplementierung in einer Dosis von 0,4–0,7 g/kg/Tag oder 8,8–15,4 g/m²/Tag erforderlich.

Wenn eine Kaloriensubstitution erforderlich ist, wird ein proteinfreies Produkt empfohlen.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz

Da Metabolisierung und Ausscheidung von Natrium(4-phenylbutanoat) über die Leber und die Nieren erfolgen, sollte PHEBURANE bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Nach den bisherigen klinischen Erfahrungen beträgt die normale Tagesgesamt-dosis Natrium(4-phenylbutanoat) bei Kindern und Jugendlichen:

- 450–600 mg/kg/Tag bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern mit einem Gewicht unter 20 kg.
- 9,9–13 g/m²/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht über 20 kg.

Art der Anwendung

PHEBURANE Lösung zum Einnehmen ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Tagesgesamt-dosis sollte in gleiche Mengen aufgeteilt und zu jeder Mahlzeit oder Fütterung gegeben werden (z. B. 4- bis 6-mal pro Tag bei Kleinkindern).

Die Packung enthält eine Dosierspritze mit einem Flaschenadapter (Press-in-Bottle-Adapter, PIBA) zur genauen Abmessung der verordneten Dosis der Lösung zum Einnehmen. Der PIBA ermöglicht das Anbringen der Dosierspritze an die Flasche und die Dosierung von PHEBURANE Lösung zum Einnehmen.

Zum Abmessen einer Dosis von PHEBURANE Lösung zum Einnehmen sollte nur die mit PHEBURANE Lösung zum Einnehmen gelieferte Dosierspritze verwendet werden. Zum Anwenden von PHEBURANE Lösung zum Einnehmen sollten keine anderen Vorrichtungen oder Spritzen und keine Löffel verwendet werden.

Die Spritze hat eine Graduierung in Gramm Natrium(4-phenylbutanoat) (von 0,5 g bis 3 g Natrium(4-phenylbutanoat)).

PHEBURANE Lösung zum Einnehmen kann auch über eine transnasale Sonde oder Gastrostomiesonde zugeführt werden.

Hinweise zur oralen Anwendung und zur Zufuhr über eine transnasale Sonde oder Gastrostomiesonde siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft.
- Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gehalt an klinisch relevanten Elektrolyten

- Jedes Gramm PHEBURANE Lösung zum Einnehmen (2,86 ml PHEBURANE Lösung zum Einnehmen) enthält 124 mg (5,4 mmol) Natrium. Die maximale Tagesdosis von Natrium(4-phenylbutanoat) beträgt 20 g (57,14 ml PHEBURANE Lösung zum Einnehmen), was mit der Zufuhr folgender Menge einhergeht: 2,5 g (108 mmol) Natrium je 20 g Natrium(4-phenylbutanoat), was der maximalen täglichen Dosis entspricht. Daher sollte PHEBURANE bei Patienten mit Stauungsinsuffizienz oder schwerer Niereninsuffizienz sowie bei mit Natriumretention und Ödembildung einhergehenden klinischen Zuständen nur mit Vorsicht angewendet werden.
- Während der Behandlung muss eine Überwachung der Kaliumserumspiegel erfolgen, da die renale Ausscheidung von Phenylacetylglutamin zu einem Kaliumverlust über den Urin führen kann.

Allgemeine Erwägungen

- Selbst unter der Behandlung kann bei einem Teil der Patienten eine akute hyperammonämische Enzephalopathie auftreten.
- PHEBURANE Lösung zum Einnehmen wird nicht für die Behandlung einer akuten Hyperammonämie empfohlen; diese Erkrankung ist ein medizinischer Notfall.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

PHEBURANE 350 mg/ml Lösung zum Einnehmen

- Dieses Arzneimittel enthält 124 mg (5,4 mmol) Natrium pro Grammdosis Natrium(4-phenylbutanoat), entsprechend 6,2% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Die maximale Tagesdosis dieses Arzneimittels enthält 2,5 g Natrium, entsprechend 125% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. PHEBURANE Lösung zum Einnehmen gilt als natriumreich. Dies ist besonders bei Personen unter natrium- armer Ernährung zu berücksichtigen.

- Dieses Arzneimittel enthält 5,7 mg Aspartam pro Grammdosis Natrium(4-phenylbutanoat). Aspartam ist eine Phenylalaninquelle. Es kann schädlich für Personen mit Phenylketonurie (PKU) sein, einer seltenen genetischen Erkrankung, bei der sich Phenylalanin einlagert, weil

der Körper es nicht ausreichend entfernen kann. Zur Beurteilung der Anwendung von Aspartam (E 951) bei Säuglingen unter 12 Wochen liegen weder präklinische noch klinische Daten vor.

Topping mit Schwarze-Johannisbeer-Aroma

Das Topping mit Schwarze-Johannisbeer-Aroma enthält 26,55 mg Propylenglycol je Tropfen.

Wenn das Baby weniger als 4 Wochen alt ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie ihm dieses Arzneimittel verabreichen, insbesondere wenn das Baby andere Arzneimittel erhält, die Propylenglycol oder Alkohol enthalten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid kann die renale Ausscheidung des Konjugationsprodukts von Natrium(4-phenylbutanoat) beeinträchtigen. Es liegen veröffentlichte Berichte über Hyperammonämien vor, die durch Haloperidol oder Valproat hervorgerufen wurden. Kortikosteroide können zum Abbau von Körperproteinen führen und dadurch den Ammoniakspiegel im Plasma erhöhen. Wenn diese Arzneimittel angewendet werden müssen, wird eine häufigere Überwachung des Ammoniakspiegels im Plasma empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen wirksame Methoden zur Schwangerschaftsverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur eine begrenzte Anzahl von Daten aus der Anwendung von Natrium(4-phenylbutanoat) bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). PHEBURANE ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden.

Stillzeit

Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten vom Tier haben gezeigt, dass Natrium(4-phenylbutanoat)/dessen Metaboliten in die Milch ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt ob Natrium(4-phenylbutanoat)/dessen Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das Neugeborene/Kleininder kann nicht ausgeschlossen werden. PHEBURANE ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Zu den Auswirkungen von Natrium(4-phenylbutanoat) auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

PHEBURANE hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien mit Natrium(4-phenylbutanoat) trat bei 56 % der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf, und 78 % dieser unerwünschten Ereignisse wurden als nicht mit Natrium(4-phenylbutanoat) in Zusammenhang stehend beurteilt. Unerwünschte Wirkungen betrafen hauptsächlich das Fortpflanzungssystem und das gastrointestinale System.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind alle Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeit ist definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmender Schwere aufgeführt.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Eine wahrscheinliche toxische Reaktion auf Natrium(4-phenylbutanoat) (450 mg/kg/Tag) wurde bei einer 18-jährigen anorektischen Patientin berichtet, die eine metabolische

Enzephalopathie in Verbindung mit Laktatazidose, schwerer Hypokaliämie, Panzytopenie, peripherer Neuropathie und Pankreatitis entwickelte. Nach einer Reduktion der Dosis erholte sich die Patientin, mit Ausnahme rekurrenter Pankreatitis-Episoden, die schließlich das Absetzen der Behandlung erforderlich machten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ein Fall einer Überdosierung trat bei einem 5 Monate alten Kleinkind nach einer versehentlichen Einzeldosis von 10 g (1 370 mg/kg) ein. Der Patient entwickelte Durchfall, Reizbarkeit und metabolische Azidose mit Hypokaliämie und erholte sich nach symptomatischer Behandlung innerhalb von 48 Stunden.

Diese Symptome stehen im Einklang mit der Anreicherung von Phenylacetat, das bei intravenöser Gabe in Dosen von bis zu 400 mg/kg/Tag eine dosislimitierende Neurotoxizität zeigte. Diese äußerte sich hauptsächlich durch Schläfrigkeit, Müdigkeit und Benommenheit, seltener durch Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Dysgeusie, Hypoakusis, Orientierungslosigkeit, Gedächtnisstörungen

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Leukozytose, Thrombozytose
	Gelegentlich	Aplastische Anämie, Ekchymose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Metabolische Azidose, Alkalose, verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Depression, Reizbarkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Synkope, Kopfschmerzen
Herzerkrankungen	Häufig	Ödem
	Gelegentlich	Arrhythmie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Bauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Dysgeusie
	Gelegentlich	Pankreatitis, Magengeschwür, rektale Blutung, Gastritis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hautausschlag, abnormaler Hautgeruch
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Renal-tubuläre Azidose
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig	Amenorrhoe, unregelmäßige Menstruation
Untersuchungen	Häufig	Verminderte Kalium-, Albumin-, Gesamtprotein- und Phosphatwerte im Blut. Erhöhte(s) alkalische Phosphatase, Transaminasen, Bilirubin, Harnsäure, Chlorid, Phosphat und Natrium im Blut. Gewichtszunahme

und Verschlimmerung einer bereits bestehenden Neuropathie.

Im Falle einer Überdosierung ist die Behandlung abzubrechen, und es sind unterstützende Maßnahmen einzuleiten. Eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse sind unter Umständen von Vorteil.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16AX03.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Natrium(4-phenylbutanoat) ist ein Prodrug, das im Körper schnell zu Phenylacetat metabolisiert wird. Phenylacetat ist eine metabolisch aktive Verbindung, die durch Acetylierung mit Glutamin zu Phenylacetylglutamin konjugiert wird, das dann über die Nieren ausgeschieden wird. Stöchiometrisch gesehen ist Phenylacetylglutamin mit Harnstoff vergleichbar (jedes enthält 2 Mol Stickstoff) und stellt daher einen alternativen Träger für die Stickstoffausscheidung dar.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Basierend auf Studien zur Ausscheidung von Phenylacetylglutamin bei Patienten mit Störung des Harnstoffzyklus werden für jedes verabreichte Gramm Natrium(4-phenylbutanoat) schätzungsweise zwischen 0,12 und 0,15 g Phenylacetylglutamin-Stickstoff gebildet. Daher kann Natrium(4-phenylbutanoat) bei Patienten mit Störung des Harnstoffzyklus erhöhte Ammoniak- und Glutamin-Plasmaspiegel senken. Es ist wichtig, dass die Diagnose frühzeitig gestellt und die Behandlung sofort eingeleitet wird, um die Überlebenschance und das klinische Ergebnis zu verbessern.

Bei Patienten mit *spät manifestem Mangel*, einschließlich Frauen mit heterozygotem Ornithin-Transcarbamylase-Mangel, die sich von einer hyperammonämischen Enzephalopathie erholten und dann eine Langzeitbehandlung mit Natrium(4-phenylbutanoat) mit Einschränkung der Proteinzufuhr über die Ernährung erhielten, betrug die Überlebensrate 98 %. Die Mehrheit der getesteten Patienten wies einen IQ-Wert im Durchschnitts- oder niedrigen Durchschnittsbereich bzw. im Grenzbereich zur geistigen Retardierung auf. Ihre kognitive Leistung blieb während der Phenylbutyrat-Therapie relativ stabil. Bereits bestehende neurologische Defizite sind auch bei Behandlung kaum reversibel, und bei einigen Patienten kann eine weitere Verschlechterung des neurologischen Zustandes auftreten.

Die Anwendung von PHEBURANE Lösung zum Einnehmen kann lebenslang erforderlich sein, sofern keine elektive orthotope Lebertransplantation vorgenommen wird.

Kinder und Jugendliche

Die *neonatal manifeste* Form von Störungen des Harnstoffzyklus verlief früher selbst bei Behandlung mit Peritonealdialyse und essentiellen Aminosäuren oder mit deren stick-

stofffreien Analoga fast immer innerhalb des ersten Lebensjahres tödlich. Durch Hämodialyse, Verwendung alternativer Stickstoffausscheidungswege (Natrium(4-phenylbutanoat), Natriumbenzoat und Natriumphenylacetat), Einschränkung der diätetischen Proteinzufuhr und in einigen Fällen durch Nahrungsergänzung mit essentiellen Aminosäuren stieg die Überlebensrate bei Neugeborenen, die nach der Geburt (jedoch innerhalb des ersten Monats) diagnostiziert wurden, auf fast 80 %, wobei die meisten Todesfälle im Rahmen einer Episode einer akuten hyperammonämischen Enzephalopathie auftraten. Bei den an einer neonatal manifesten Form der Erkrankung leidenden Patienten zeigte sich jedoch eine hohe Inzidenz von geistiger Retardierung.

Bei Patienten, deren Krankheit im Verlauf der Schwangerschaft diagnostiziert wurde und die bereits vor dem ersten Auftreten einer hyperammonämischen Enzephalopathie behandelt wurden, betrug die Überlebensrate 100 %, aber selbst bei diesen Patienten kam es mit der Zeit bei vielen zu geistigen Behinderungen oder anderen neurologischen Defiziten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es ist bekannt, dass Phenylbutyrat zu Phenylacetat oxidiert wird, welches dann in Leber und Niere enzymatisch mit Glutamin zu Phenylacetylglutamin konjugiert wird. Phenylacetat wird außerdem von Esterasen in Leber und Blut hydrolysiert.

Bei normalen Erwachsenen nach Nahrungskarenz, die eine Einzeldosis von 5 g Natrium(4-phenylbutanoat) erhielten, sowie bei Patienten mit Störung des Harnstoffzyklus, Hämoglobinopathie oder Leberzirrhose, die einzelne und wiederholte orale Dosen von bis zu 20 g/Tag erhielten, wurden die Plasma- und Urinkonzentrationen von Phenylbutyrat und seinen Metaboliten ermittelt (unkontrollierte Studien). Der Verbleib von Phenylbutyrat und seinen Metaboliten wurde auch bei Krebspatienten nach intravenöser Infusion von Natrium(4-phenylbutanoat) (bis zu 2 g/m²) oder Phenylacetat untersucht.

Resorption

Phenylbutyrat wird im Nüchternzustand schnell resorbiert. Nach Nahrungsaufnahme wurden in der offenen pharmakokinetischen Einzeldosisstudie (CPA 537-21) 10 Minuten nach der Einnahme einer oralen Einzeldosis von 5 g Natrium(4-phenylbutanoat) als Lösung zum Einnehmen messbare Plasmaspiegel von Phenylbutyrat festgestellt. Die mittlere Zeit bis zur Höchstkonzentration betrug 0,5 Stunden und die mittlere Höchstkonzentration 150,44 µg/ml. Die Eliminationshalbwertszeit wurde auf 0,63 Stunden geschätzt.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Phenylbutyrat beträgt 0,2 l/kg.

Biotransformation

30 bzw. 60 Minuten nach der Einnahme einer Einzeldosis von 5 g Natrium(4-phenylbutanoat) als Granulat wurden messbare Spiegel von Phenylacetat bzw. Phenylacetylglutamin im Plasma festgestellt. Die mittlere Zeit bis zur Höchstkonzentration betrug 3,55 bzw.

3,23 Stunden und die mittlere Höchstkonzentration betrug 45,3 bzw. 62,8 µg/ml. Die Eliminationshalbwertszeit wurde auf 1,3 bzw. 2,4 Stunden geschätzt.

Studien mit hohen intravenösen Dosen von Phenylacetat zeigten eine nichtlineare Pharmakokinetik, die durch eine sättigbare Verstoffwechslung zu Phenylacetylglutamin gekennzeichnet war. Bei wiederholter Gabe von Phenylacetat zeigte sich eine Induktion der Clearance.

Bei der Mehrzahl der Patienten mit Störung des Harnstoffzyklus oder Hämoglobinopathie, die verschiedene Dosen Phenylbutyrat (300–650 mg/kg/Tag bis zu 20 g/Tag) erhielten, war nach Fasten über Nacht kein Phenylacetat im Plasma nachweisbar. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erfolgt die Umwandlung von Phenylacetat zu Phenylacetylglutamin unter Umständen langsamer. Drei Patienten mit Leberzirrhose (von 6), die drei Dosen Natrium(4-phenylbutanoat) (20 g/Tag) oral erhielten, wiesen am dritten Tag Plasmaspiegel von Phenylacetat auf, die anhaltend fünfmal höher waren als nach der ersten Dosis.

Bei normalen Freiwilligen fanden sich geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der pharmakokinetischen Parameter von Phenylbutyrat und Phenylacetat (AUC und C_{max} waren bei Frauen etwa 30–50 % höher), nicht jedoch von Phenylacetylglutamin. Dies könnte auf die Lipophilie von Natrium(4-phenylbutanoat) und die daraus resultierenden Unterschiede im Verteilungsvolumen zurückzuführen sein.

Elimination

Ungefähr 80–100 % des Arzneimittels werden innerhalb von 24 Stunden als konjugiertes Produkt Phenylacetylglutamin über die Nieren ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die pränatale Exposition von Rattenföten gegenüber Phenylacetat (dem aktiven Metaboliten von Phenylbutyrat) führte zu Läsionen in kortikalen Pyramidenzellen; dendritische Dornfortsätze waren länger und dünner als normal und in ihrer Anzahl reduziert (siehe Abschnitt 4.6).

Bei subkutaner Verabreichung von hoher Dosen Phenylacetat in hoher Dosierung (190–474 mg/kg) an junge Ratten wurden eine verringerte Proliferation und ein erhöhter Verlust von Neuronen sowie eine Verringerung des Myelingehtes im ZNS beobachtet. Die Reifung der zerebralen Synapsen war verzögert und die Anzahl funktionsfähiger Nervenendigungen im Großhirn war reduziert, was zu einem beeinträchtigten Gehirnwachstums führte (siehe Abschnitt 4.6).

Natrium(4-phenylbutanoat) war negativ in zwei Mutagenitätstests, d. h. im Ames-Test und im Mikrokern-Test. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Natrium(4-phenylbutanoat) im Ames-Test mit oder ohne metabolische Aktivierung keine mutagenen Wirkungen induzierte. Den Ergebnissen des Mikrokern-Tests zufolge hatte Natrium(4-phenylbutanoat) bei Ratten nach Gabe toxischer oder nicht-toxischer Dosen keine klastogene Wirkung (untersucht 24 und

48 Stunden nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 878 bis 2 800 mg/kg).

Studien zur Kanzerogenität und Fertilität wurden mit Natrium(4-phenylbutanoat) nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lösung zum Einnehmen

Gereinigtes Wasser
Aspartam (E 951)
Sucralose
Glycerol
Hydroxyethylcellulose

Aroma-Toppings

Topping mit Schwarze-Johannisbeer-Aroma

Schwarze-Johannisbeer-Aroma und Pfefferminz-Aroma, enthält Propylenglycol (E 1520).

Topping mit Zitronen-Pfefferminz-Aroma

Zitronen-Aroma und Pfefferminz-Aroma.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Lösung zum Einnehmen

Ungeöffnete Flasche: 3 Jahre
Nach Anbruch: 4 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche mit 100 ml Inhalt, verschlossen mit einer kindergesicherten Kunststoffschutzkappe

Jede Packung enthält:

- Eine Braunglasflasche mit 100 ml PHEBURANE Lösung zum Einnehmen.
- Eine Braunglasflasche mit 3 ml Topping mit Zitronen-Pfefferminz-Aroma.
- Eine Braunglasflasche mit 3 ml Topping mit Schwarze-Johannisbeer-Aroma.
- Eine Dosierspritze für 0,5 g bis 3 g in Schritten von 0,25 g mit angebrachtem Flaschenadapter (PIBA). Die Graduierung der Dosierspritze bezieht sich auf die Anzahl an Gramm Natrium(4-phenylbutanoat).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung zum Einnehmen von PHEBURANE ist gebrauchsfertig.

Anwendung zum Einnehmen

1. Die Flasche mit PHEBURANE Lösung zum Einnehmen öffnen, indem die Schutzkappe nach unten gedrückt und nach links gedreht wird.
2. Die Dosierspritze mit CE-Zeichen am Flaschenadapter befestigen.
3. Den Flaschenadapter samt daran befestigter Spritze in den Hals der geöffneten Flasche stecken/schieben.
4. Die Flasche umdrehen.

5. Die erforderliche Dosis PHEBURANE (siehe Abschnitt 4.2) mithilfe der Dosierspritze aus der Flasche aufziehen (entsprechend der verordneten Gramm Natrium(4-phenylbutanoat) und entsprechend der mit der jeweiligen Mahlzeit anzuwendenden Menge).

6. Die Dosierspritze mit PHEBURANE vom Flaschenadapter lösen und die Menge der PHEBURANE Lösung zum Einnehmen anschließend aus der Dosierspritze in ein Glas mit mindestens 20 ml Wasser geben.

7. PHEBURANE Lösung zum Einnehmen schmeckt neutral. Zur Verbesserung des Geschmacks kann dem Glas Wasser ein Tropfen des bevorzugten Aroma-Toppings zugegeben werden. Vorsichtig schwenken und dann einnehmen (wenn ein Tropfen des Aroma-Toppings nicht für die gewünschte Geschmacksintensität sorgt, könnten 2 Tropfen verwendet werden).

8. Die Flasche mit PHEBURANE Lösung zum Einnehmen wieder verschließen, ohne den in den Flaschenhals eingesetzten Flaschenadapter zu entfernen.

Vorbereitung für die Gabe über eine transnasale Sonde oder Gastrostomiesonde

PHEBURANE Lösung zum Einnehmen kann über Schläuche mit einem Durchmesser von mindestens 2 mm (7–8 French) zugeführt werden.

Bei Patienten, die Natrium(4-phenylbutanoat) dauerhaft oder zu bestimmten Zeiten tagsüber (z. B. nachts) über eine transnasale Sonde oder eine Gastrostomiesonde/einen Button erhalten müssen, kann PHEBURANE Lösung zum Einnehmen nach den folgenden Anweisungen angewendet werden:

1. Es sind Schritt 1 bis 5 der vorstehend beschriebenen Vorgehensweise bei oraler Anwendung zu befolgen.
2. PHEBURANE Lösung zum Einnehmen ist gebrauchsfertig und muss nicht verdünnt werden.
3. Bei Zufuhr über eine transnasale Sonde/Gastrostomiesonde darf kein Aroma-Topping zugegeben werden.
4. Die Spitze der mit dem Arzneimittel gefüllten Spritze auf die Spitze der transnasalen Sonde/Gastrostomiesonde aufstecken.
5. Es sollte der Kolben der Dosierspritze für die Zufuhr der Dosis der PHEBURANE Lösung zum Einnehmen über die transnasale Sonde/Gastrostomiesonde verwendet werden.
6. Den Schlauch einmal mit einer ausreichenden Menge lauwarmem Wasser spülen und nach der Gabe auslaufen lassen. Bei Erwachsenen sollten 20 ml lauwarmes Wasser verwendet werden. Bei Kindern unter 20 kg und Neugeborenen 3 ml Wasser verwenden.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eurocept International BV
Trappans 5
1244 RL Ankeveen
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/822/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
31. Juli 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. März 2018

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

