

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

PHEBURANE 483 mg/g granulat

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje gram granulat innehåller 483 mg natriumfenylbutyrat.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Granulat.

Vitt till benvitt granulat.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Dosering

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

Den vanliga totala dygnsdosen av natriumfenylbutyrat vid klinisk användning är:

- 450–600 mg/kg/dag till nyfödda, spädbarn och barn med en vikt under 20 kg,
- 9,9–13,0 g/m²/dag till barn med en vikt över 20 kg, ungdomar och vuxna.

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

Behandlingskontroll:

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

Nutritionsbehandling:

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

Citrullin- eller arginintillägg behövs för patienter med neonatal debut av karbamylfosfatsyntetas- eller ornitintranskarnamylasbrist med en dos om 0,17 g/kg/dag eller 3,8 g/m²/dag.

Arginintillskott behövs för patienter med diagnostiserad brist på argininsuccinatsyntetas med en dos om 0,4–0,7 g/kg/dag eller 8,8–15,4 g/m²/dag.

Om kaloritillskott är indicerat rekommenderas en proteinfri produkt.

Särskilda populationer

Njur- och leverinsufficiens

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

Administreringssätt

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Innehåll av kliniskt viktiga elektrolyter

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

Allmänna överväganden

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

Hjälpämnen med känd effekt

- Detta läkemedel innehåller 124 mg natrium per gram natriumfenylbutyrat, motsvarande 6,2% av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag av natrium.
- Den maximala dagliga dosen av detta läkemedel motsvarar 125% av det maximala dagliga intag WHO rekommenderar för natrium. PHEBURANE anses ha en hög natriumhalt. Detta bör särskilt beaktas hos patienter som ordinerats saltfattig kost.
- Detta läkemedel innehåller 768 mg sackaros per gram natriumfenylbutyrat. Detta bör beaktas hos patienter med diabetes mellitus. Patienter med sällsynta ärftliga sjukdomar med fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist bör inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/Födelsekontroll hos män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmedel.

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

Effekten av natriumfenylbutyrat på fertiliteten är ej dokumenterad.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Biverkningarna omfattade främst reproduktionsorganen och magtarmkanalen.

Tabell över biverkningar

I nedanstående tabell listas alla biverkningar med avseende på organsystem och frekvens. Frekvens definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

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

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

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

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

Pediatrisk population

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Plasma- och urinkoncentrationer av fenylbutyrat och dess metaboliter har bestämts hos fastande friska vuxna försökspersoner efter en engångsdos av 5 g natriumfenylbutyrat och hos patienter med störningar i ureaomsättningen, hemoglobinopatier och cirros som erhållit orala engångsdoser och upprepade doser upp till 20 g/dag (okontrollerade studier). Fördelningen av fenylbutyrat och dess metaboliter har också studerats hos cancerpatienter efter intravenös infusion av natriumfenylbutyrat (upp till 2 g/m²) eller fenylacetat.

Absorption

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

Distribution

Distributionsvolymen för fenylbutyrat är 0,2 liter/kg.

Metabolism

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

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

Hos majoriteten av patienter med rubbningar i ureaomsättningen eller med hemoglobinopatier, vilka fick olika doser av fenylbutyrat (300–650 mg/kg/dag upp till 20 g/dag), kunde inget fenylacetat i plasma detekteras efter fasta över natten. Omvandlingen av fenylacetat till fenylacetylglutamin kan vara långsammare hos patienter med nedsatt leverfunktion i jämförelse med patienter med normal

leverfunktion. Tre cirrospatienter (av 6) som erhöill upprepade orala doser av natriumfenylbutyrat (20 g/dag i tre doser) hade på tredje dagen kvarstående plasmanivåer av fenylacetat, vilka var fem gånger högre än de som uppnåddes efter första dosen.

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

Utsöndring

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

Carcinogenicitets- och fertilitetsstudier har inte utförts med natriumfenylbutyrat.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

sockerkulor (sackaros och majsstärkelse),
hypromellos,
etylcellulosa N7,
makrogol 1500,
povidon K25.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Ska användas inom 45 dagar efter att förpackningen öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Ej relevant.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

En kalibrerad doseringssked medföljer.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
NEDERLÄNDERNA

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/822/001

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: Juli 31, 2013
Förnyat godkännande: Mars 21, 2018

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-12-10

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