

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PHEBURANE 483 mg/g Granulat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Gramm Granulat enthält 483 mg Natrium(4-phenylbutanoat).

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Jedes Gramm Natrium(4-phenylbutanoat) enthält 124 mg (5,4 mmol) Natrium und 768 mg Sucrose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat

Weißes bis weißliches Granulat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

PHEBURANE ist als Zusatztherapie bei der Langzeitbehandlung von Stoffwechselstörungen des Harnstoffzyklus indiziert. Zu derartigen Erkrankungen gehören Carbamylphosphatsynthetase-Mangel, Ornithintranscarbamylase-Mangel sowie Argininosuccinatsynthetase-Mangel.

Der Einsatz ist bei allen Patienten indiziert, bei denen sich ein kompletter Enzymmangel bereits im *Neugeborenenalter* (innerhalb der ersten 28 Lebenstage) manifestiert hat. Bei Patienten mit einer *spätmanifesten Form* (inkompletter Enzymdefekt, der sich nach dem ersten Lebensmonat manifestiert) besteht dann eine Indikation für den Einsatz, wenn in der Anamnese eine hyperammonämische Enzephalopathie besteht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit PHEBURANE sollte nur unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der über entsprechende Erfahrung in der Behandlung von Störungen des Harnstoffzyklus verfügt.

Dosierung

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

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

- 450–600 mg/kg/Tag bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 20 kg.
- 9,9–13,0 g/m²/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht über 20 kg sowie bei Heranwachsenden und Erwachsenen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dosen über 20 g/Tag Natriumphénylbutyrat sind nicht nachgewiesen.

Therapeutische Überwachung

Die Konzentration von Ammoniak, Arginin, essentiellen Aminosäuren (insbesondere verzweigt-kettigen Aminosäuren), Carnitin und Serumproteinen im Plasma sollte innerhalb des Normalbereichs gehalten wer-

den. Der Glutaminspiegel im Plasma sollte unter 1.000 µmol/l gehalten werden.

Ernährung

Zusätzlich zu der Gabe von PHEBURANE muss eine proteinreduzierte Diät eingehalten werden, und in einigen Fällen müssen ergänzend essentielle Aminosäuren und Carnitin gegeben werden.

Bei Patienten, die an einem *frühmanifesten* Mangel an Carbamylphosphatsynthetase oder Ornithintranscarbamylase leiden, ist die Substitution von Citrullin oder Arginin in einer Dosierung von 0,17 g/kg/Tag oder 3,8 g/m²/Tag erforderlich.

Patienten mit einem Argininosuccinatsynthetase-Mangel müssen Arginin in einer Dosierung von 0,4–0,7 g/kg/Tag oder 8,8–15,4 g/m²/Tag erhalten.

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

Besondere Patientengruppen

Nieren- und Leberinsuffizienz

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

Art der Anwendung

PHEBURANE sollte oral gegeben werden. Wegen seiner langsamen Auflösung sollte PHEBURANE nicht über eine Nasensonde oder eine Gastrostomiesonde gegeben werden.

Die tägliche Gesamtdosis sollte verteilt auf gleiche Einzeldosen zu jeder Mahlzeit oder bei jedem Füttern gegeben werden (z. B. 4–6 Mal täglich bei kleinen Kindern). Das Granulat kann mit einem Getränk (Wasser, Fruchtsaft, proteinfreie Säuglingsnahrung) direkt geschluckt oder auf einen Löffelsteine Nahrung (Kartoffelpüree oder Apfelmus) gestreut werden; in diesem Fall ist die sofortige Einnahme wichtig, damit die Geschmacksmaskierung erhalten bleibt.

Die Dosis PHEBURANE wird in Gramm Natriumphénylbutyrat angegeben. Es ist ein kalibrierter Messlöffel beigelegt, mit dem bis zu 3 g Natriumphénylbutyrat in Schritten von 250 mg abgemessen werden können.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gehalt an klinisch relevanten Elektrolyten

- PHEBURANE enthält 124 mg (5,4 mmol) Natrium pro Gramm Natrium(4-phenylbutanoat), entsprechend 2,5 g (108 mmol) Natrium pro 20 g Natrium(4-phenylbutanoat), was der maximalen Tagesdosis entspricht. PHEBURANE sollte daher bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz 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 wird nicht für die Behandlung von akuter Hyperammonämie empfohlen; dieser Zustand ist ein medizinischer Notfall.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

- Dieses Arzneimittel enthält 124 mg Natrium pro Gramm Natriumphénylbutyrat, entsprechend 6,2% der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Die maximale Tagesdosis dieses Arzneimittels entspricht 125% der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.
- PHEBURANE wird als natriumreich angesehen. Dies ist besonders bei Personen unter natriumarmer Diät zu berücksichtigen.
- Dieses Arzneimittel enthält 768 mg Sucrose pro Gramm Natriumphénylbutyrat. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Probenecid kann die Ausscheidung des konjugierten Produkts von Natrium(4-phenylbutanoat) über die Nieren verändern. Es existieren veröffentlichte Arbeiten über Hyperammonämien, die durch Haloperidol oder Valproat ausgelöst wurden. Kortikoide können den Abbau von körpereigenem Protein in Gang setzen und auf diese Weise zu einer Erhöhung der Konzentration von Ammoniak im Plasma führen. Wenn eines dieser Arzneimittel gegeben werden muss, ist eine engmaschigere Überwachung der Konzentration von Ammoniak im Plasma angezeigt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Methode der 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 483 mg/g Granulat

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 aus Tierversuchen haben gezeigt, dass Natrium(4-phenylbutanoat) (Metaboliten) in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Natrium(4-phenylbutanoat) (Metaboliten) beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Die Anwendung von 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 Versuchen mit Natrium(4-phenylbutanoat) trat bei 56 % der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf und bei 78 % dieser unerwünschten Ereignisse wurde davon ausgegangen, dass sie nicht mit Natrium(4-phenylbutanoat) in Verbindung standen.

Von den Nebenwirkungen waren im Wesentlichen die Geschlechtsorgane und der Gastrointestinaltrakt betroffen.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden in der nachstehenden Tabelle nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeit wird wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$; $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$), selten ($> 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Eine wahrscheinliche toxische Reaktion auf Natrium(4-phenylbutanoat) (450 mg/kg/Tag) wurde von einer 18 Jahre alten anorektischen Patientin gemeldet, die eine metabolische Enzephalopathie in Verbindung mit Laktatazidose, schwerer Hypokaliämie, Panzytopenie, peripherer Neuropathie und Pankreatitis entwickelte. Nach einer Dosisreduktion erholte sich die Patientin bis auf rezidivierende Pankreatitis-Episoden, die schließlich das Absetzen der Behandlung erforderlich machten.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Häufig	Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Leukozytose, Thrombozythämie
	Gelegentlich	aplastische Anämie, Ecchymose
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Häufig	metabolische Azidose, Alkalose, verminderter Appetit
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Häufig	Depression, Reizbarkeit
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig	Synkope, Kopfschmerzen
<i>Herzerkrankungen</i>	Häufig	Ödem
	Gelegentlich	Arrhythmie
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Häufig	Magenschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Dysgeusie
	Gelegentlich	Pankreatitis, Ulkus, rektale Blutungen, Gastritis
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Häufig	Hautausschlag, abnormaler Hautgeruch
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Häufig	Renal tubuläre Azidose
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Sehr häufig	Amenorrhoe, unregelmäßige Menstruation
<i>Untersuchungen</i>	Häufig	Erniedrigte Blutwerte für Kalium, Albumin, Gesamtprotein und Phosphat. Erhöhte Blutwerte für alkalische Phosphatase, Transaminasen, Bilirubin, Harnsäure, Chlorid, Phosphat und Natrium. Gewichtszunahme

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 mit einer versehentlichen Einzeldosis von 10 g (1370 mg/kg) ein. Bei dem Patienten traten Diarrhöe, Irritabilität und metabolische Azidose mit Hypokaliämie auf. Der Patient erholte sich innerhalb von 48 Stunden nach einer symptomatischen Behandlung.

Diese Symptome gehen mit der Akkumulation von Phenylacetat einher, das bei einer intravenösen Anwendung von Dosen bis zu 400 mg/kg/Tag eine dosisbegrenzende Neurotoxizität zeigte. Diese manifestierte sich hauptsächlich in Schläfrigkeit, Ermüdung und Benommenheit; weniger häufig waren Verwirrung, Kopfschmerzen, Dysgeusie, Hypakusis, Desorientierung, beeinträchtigtes Erinnerungsvermögen und Verschlimmerung einer bestehenden Neuropathie.

Im Falle einer Überdosierung unterbrechen Sie sofort die Behandlung und leiten Sie unterstützende Maßnahmen ein. 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: A16A X03.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Natrium(4-phenylbutanoat) ist ein Prodrug und wird im Körper schnell zu Phenylacetat verstoffwechselt. Phenylacetat ist eine metabolisch aktive Verbindung, die durch Acetylierung mit Glutamin zu Phenylacetylglutamin konjugiert, das über die Nieren ausgeschieden wird. Stöchiometrisch gesehen ist Phenylacetylglutamin mit Harnstoff vergleichbar (beide Verbindungen enthalten 2 Stickstoffatome); Phenylacetylglutamin eignet sich daher als alternativer Träger zur Ausscheidung von überschüssigem Stickstoff.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Auf der Basis von Untersuchungen über die Ausscheidung von Phenylacetylglutamin bei Patienten mit Störungen des Harnstoffzyklus kann angenommen werden, dass für jedes Gramm eingenommenes Natrium(4-phenylbutanoat) zwischen 0,12 und 0,15 g Phenylacetylglutamin-Stickstoff produziert werden. Auf diese Weise ist Natrium(4-phenylbutanoat) in der Lage, eine erhöhte Konzentration von Ammoniak und Glutamin im Blut von Patienten mit Störungen des Harnstoffzyklus zu senken. Es ist von Bedeutung, dass die Diagnose frühzeitig gestellt und die Behandlung sofort begonnen wird, um die Überlebenschancen und das klinische Ergebnis zu verbessern.

Bei Patienten mit einer *spätmanifesten* Form der Erkrankung (einschließlich weiblicher Patienten mit der heterozygoten Form des Ornithintranscarbamylase-Mangels), die sich von einer hyperammonämischen Enzephalopathie erholten und danach dauerhaft mit Natrium(4-phenylbutanoat) und einer proteinreduzierten Diät behandelt wurden, 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. Während der Phenylbutyrattherapie blieb ihre kognitive Leistungsfähigkeit vergleichsweise stabil. Bereits bestehende neurologische Defizite sind auch bei Behandlung kaum reversibel und bei einigen Patienten kann eine weitere Verschlechterung des neurologischen Zustandes auftreten.

PHEBURANE muss unter Umständen lebenslang gegeben werden, sofern keine orthotope Lebertransplantation vorgenommen wird.

Kinder und Jugendliche

Die Prognose der *frühmanifesten Form* der Erkrankung mit Auftreten der ersten Symptome im Neugeborenenalter war früher fast immer infaust, und die Krankheit führte selbst bei Behandlung mit Peritonealdialyse und essentiellen Aminosäuren oder mit deren stickstofffreien Analoga innerhalb des ersten Lebensjahres zum Tode. Durch Hämodialyse, die Ausnutzung alternativer Wege der Stickstoffausscheidung (Natrium(4-phenylbutanoat), Natriumbenzoat und Natriumphenylacetat), proteinreduzierte Kost und eventuell Substitution von essentiellen Aminosäuren war es möglich, die Überlebensrate Neugeborener bei postpartal (jedoch innerhalb des ersten Lebensmonats) diagnostizierten Erkrankungen auf 80% zu erhöhen. Die Todesfälle ereigneten sich hauptsächlich im Verlauf einer akuten hyperammonämischen Enzephalopathie. Bei den an einer *frühmanifesten 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 in Leber und Niere enzymatisch mit Glutamin konjugiert wird, wobei Phenylacetylglutamin entsteht. Phenylacetat wird daneben auch durch Esterasen in der Leber und im Blut hydrolysiert.

Die Konzentrationen von Phenylbutyrat und seiner Metaboliten in Plasma und Urin wurden nach Gabe einer Einzeldosis von 5 g Natrium(4-phenylbutanoat) bei nüchternen gesunden Erwachsenen und bei Patienten mit Störungen des Harnstoffzyklus, des

Hämoglobinstoffwechsels und mit Leberzirrhose nach Einzelgabe sowie wiederholten Gaben von oralen Dosen von bis zu 20 g/Tag ermittelt (nicht kontrollierte Studien). Das Verhalten von Phenylbutyrat und seinen Metaboliten wurde ebenfalls bei Krebspatienten nach intravenöser Gabe von Natrium(4-phenylbutanoat) (bis zu 2 g/m²) oder Phenylacetat untersucht.

Resorption

Im nüchternen Zustand wird Phenylbutyrat schnell resorbiert. Nach einer oralen Einzeldosis von 5 g Natrium(4-phenylbutanoat) in Granulatform wurden 15 Minuten nach der Einnahme messbare Plasmakonzentrationen von Phenylbutyrat festgestellt. Zwischen der Einnahme und dem Erreichen des maximalen Plasmaspiegels verging im Mittel 1,0 Stunde, und die mittlere Höchstkonzentration betrug 195 µg/ml. Die Eliminationshalbwertszeit wurde auf 0,8 Stunden geschätzt.

Der Einfluss von Nahrung auf die Resorption ist bisher nicht bekannt.

Verteilung

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

Biotransformation

Nach einer Einzeldosis von 5 g Natrium(4-phenylbutanoat) in Granulatform wurden messbare Plasmakonzentrationen von Phenylacetat und Phenylacetylglutamin 30 bzw. 60 Minuten nach der Einnahme festgestellt. Von der Einnahme bis zum Erreichen der Höchstkonzentration vergingen durchschnittlich 3,55, bzw. 3,23 Stunden. Die mittleren Höchstkonzentrationen betrugen 45,3, bzw. 62,8 µg/ml. Die Eliminationshalbwertszeit wurde auf 1,3, bzw. 2,4 Stunden geschätzt.

Studien mit hohen intravenösen Dosen Phenylacetat haben gezeigt, dass die Pharmakokinetik nicht linear ist. Die Verstoffwechslung zu Phenylacetylglutamin ist saturierbar. Bei wiederholter Gabe von Phenylacetat ergaben sich Hinweise auf eine Clearance-Induktion.

Bei der Mehrheit von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen oder Hämoglobinopathien war nach unterschiedlichen Dosen Phenylbutyrat (300–650 mg/kg/Tag bis zu 20 g/Tag) am nächsten Morgen nach nächtlichem Fasten kein Phenylacetat im Plasma nachweisbar. Bei Patienten mit gestörter Leberfunktion kann die Umwandlung von Phenylacetat zu Phenylacetylglutamin verlangsamt sein. Bei drei von sechs Patienten mit Leberzirrhose, die wiederholt mit Natrium(4-phenylbutanoat) (20 g/Tag oral in drei Einzeldosen) behandelt wurden, lagen die mittleren Phenylacetatkonzentrationen im Plasmaspiegel am dritten Tag fünfmal höher als nach den ersten Gaben.

Bei gesunden Freiwilligen fanden sich geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der pharmakokinetischen Parameter von Phenylbutyrat und Phenylacetat (AUC und C_{max} ca. 30–50% größer bei Frauen). Für Phenylacetylglutamin fanden sich jedoch keine derartigen Unterschiede. Dies ist möglicherweise durch die Lipophilie von Natrium(4-phenylbutanoat) und die da-

durch bedingten Unterschiede im Verteilungsvolumen zu erklären.

Elimination

Das Medikament wird innerhalb von 24 Stunden zu ungefähr 80–100% in Form des konjugierten Produktes Phenylacetylglutamin über die Nieren ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die pränatale Exposition von Rattenföten mit Phenylacetat (dem aktiven Metaboliten von Phenylbutyrat) führte zu Läsionen in den Pyramidenzellen der Hirnrinde, die dendritischen Dornen waren länger und dünner und in der Anzahl verringert (siehe Abschnitt 4.6).

Bei subkutaner Gabe von Phenylacetat in hoher Dosierung (190–474 mg/kg) an junge Ratten kam es zu einer verringerten Proliferation und zu einem gesteigerten Verlust von Neuronen sowie zu einer Verminderung des Myelingehtes im ZNS. Die Reifung von zerebralen Synapsen war verzögert und die Anzahl funktionsfähiger Nervenendigungen im Gehirn reduziert, was zu einem beeinträchtigten Hirnwachstum 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 bzw. 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

Zucker-Stärke-Pellets (Sucrose und Maisstärke),
 Hypromellose,
 Ethylcellulose N7,
 Macrogol 1500,
 Povidon K25.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
 Nach dem Anbruch innerhalb von 45 Tagen zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht zutreffend.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit kindergesichertem Verschluss und Trockenmittel, mit 174 g Granulat.

PHEBURANE 483 mg/g Granulat

Jeder Umkarton enthält eine Flasche.
Ein kalibrierter Messlöffel ist beigelegt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Wird das Granulat mit festen Nahrungsmitteln oder Flüssigkeit gemischt, muss es sofort nach dem Mischen eingenommen werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eurocept International BV
Traggans 5
1244 RL Ankeveen
die Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/822/001

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

