

## Pheburane 483 mg/g Granulat

NordMedica SA

Die Wirksamkeit und Sicherheit von PHEBURANE wurden von Swissmedic nur summarisch geprüft. Die Zulassung von PHEBURANE stützt sich auf AMMONAPS mit Stand der Information vom Juli 2019, welches denselben Wirkstoff enthält und in der EU zugelassen ist.

### Zusammensetzung

#### Wirkstoffe

Natriumphenylbutyrat.

#### Hilfsstoffe

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

Ein Gramm Granulat enthält 59.8 mg Natrium und 371 mg Saccharose, dies entspricht 124 mg Natrium und 768 mg Saccharose pro Gramm Natriumphenylbutyrat.

### Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Weisses bis weissliches Granulat.

1 Gramm Granulat enthält 483 mg Natriumphenylbutyrat

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

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 Lebensstage) 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.

### Dosierung/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.

#### Dosisanpassung/Titration

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

#### Übliche Dosierung

Nach den bisherigen klinischen Erfahrungen beträgt die totale Tagesdosis Natriumphenylbutyrat:

- 450 - 600 mg/kg/Tag bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 20 kg.
- 9,9 - 13,0 g/m<sup>2</sup>/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht über 20 kg sowie bei Heranwachsenden und Erwachsenen.

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

#### Therapeutische Überwachung

Die Konzentration von Ammoniak, Arginin, essentiellen Aminosäuren (insbesondere verzweigtkettigen Aminosäuren), Carnitin und Serumproteinen im Plasma sollte innerhalb des Normalbereichs gehalten werden. Der Glutaminspiegel im Plasma sollte unter 1.000 µmol/l gehalten werden.

#### Spezielle Dosierungsanweisungen

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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/Tag erhalten.

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

#### Kinder und Jugendliche

Dosierungsanweisung für Kinder und Jugendliche siehe unter Kapitel «Übliche Dosierung».

#### 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 Säuglingsfertiernahrung) direkt geschluckt oder auf einen Löffel feste Nahrung (Kartoffelpüree oder Apfelmus) gestreut werden; in diesem Fall ist die sofortige Einnahme wichtig, damit die Geschmacksmaskierung erhalten bleibt.

Die Dosis von PHEBURANE wird in Gramm Natriumphenylbutyrat angegeben. Ein kalibrierter Messlöffel ist beigegefügt. Mit diesem können bis zu 3 g Natriumphenylbutyrat in Schritten von 0.25 g abgemessen werden.

### Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe.
- Schwangerschaft
- Stillzeit

### Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

PHEBURANE gilt als natriumreich. Dies sollte insbesondere bei Patienten mit natriumarmer Diät berücksichtigt werden.

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.

Dieses Arzneimittel enthält 124 mg (5,4 mmol) Natrium pro Gramm Natriumphenylbutyrat, entsprechend 6,2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Die maximale tägliche Dosis dieses Arzneimittels (2,5 g (108 mmol) Natrium pro 20 g Natriumphenylbutyrat) entspricht 125 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme.

Da die Metabolisierung und Ausscheidung von Natriumphenylbutyrat über die Leber und die Nieren erfolgen, sollte PHEBURANE bei Patienten mit Leber- oder

Niereninsuffizienz nur mit äusserster 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.

PHEBURANE enthält Saccharose. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

#### *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.

#### **Interaktionen**

##### *Pharmakodynamische Interaktionen*

Die gleichzeitige Gabe von Probenecid kann die Ausscheidung des konjugierten Produkts von Natriumphenylbutyrat 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.

#### **Schwangerschaft/Stillzeit**

##### *Schwangerschaft*

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Methode der Schwangerschaftsverhütung anwenden.

Es gibt keine hinreichenden Daten zur Anwendung bei Schwangeren.

In tierexperimentellen Studien fand sich eine Reproduktionstoxizität (nähere Angaben unter dem Kapitel «Präklinische Daten»). Die Bedeutung dieser Ergebnisse für schwangere Frauen ist nicht bekannt; PHEBURANE ist deshalb in der Schwangerschaft kontraindiziert.

##### *Stillzeit*

Es wurde nicht bestimmt, ob Phenylacetat beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird, und daher ist die Verwendung von PHEBURANE während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Rubrik «Präklinische Daten»).

##### *Fertilität*

Zu den Auswirkungen von Natriumphenylbutyrat auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

#### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

PHEBURANE hat einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen.

#### **Unerwünschte Wirkungen**

In klinischen Versuchen mit Natriumphenylbutyrat trat bei 56% der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf und bei 78% dieser unerwünschten Ereignisse wurde davon ausgegangen, dass sie nicht mit Natriumphenylbutyrat in Verbindung standen.

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1'000$ ,  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10'000$ ,  $< 1/1'000$ )

Sehr selten ( $< 1/10'000$ )

##### *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*

*Sehr häufig:* Amenorrhoe, unregelmässige Menstruation.

##### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

*Häufig:* Hautausschlag, abnormaler Hautgeruch.

##### *Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

*Häufig:* Renal tubuläre Azidose.

##### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

*Häufig:* Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Leukozytose, Thrombozythämie.

*Gelegentlich:* aplastische Anämie, Ecchymose.

##### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

*Häufig:* Magenschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Dysgeusie.

*Gelegentlich:* Pankreatitis, Ulkus, rektale Blutungen, Gastritis.

##### *Erkrankungen des Nervensystems*

*Häufig:* Synkope, Kopfschmerzen.

##### *Herzkrankungen*

*Häufig:* Ödem.

*Gelegentlich:* Arrhythmie.

##### *Psychiatrische Erkrankungen*

*Häufig:* Depression, Reizbarkeit.

##### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

*Häufig:* metabolische Azidose, Alkalose, verminderter Appetit.

##### *Untersuchungen*

*Häufig:* Erniedrigte Blutwerte für Kalium, Albumin, Gesamtprotein und Phosphat, Erhöhte Blutwerte für alkalische Phosphatase, Transaminasen, Bilirubin, Harnsäure, Chlorid, Phosphat und Natrium, Gewichtszunahme

##### *Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*

Eine wahrscheinliche toxische Reaktion auf Natriumphenylbutyrat (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.

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIVIS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

### **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.

### **Anzeichen und Symptome**

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.

### **Behandlung**

Im Falle einer Überdosierung unterbrechen Sie sofort die Behandlung und leiten Sie unterstützende Massnahmen ein. Eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse sind unter Umständen von Vorteil.

### **Eigenschaften/Wirkungen**

#### **ATC-Code**

A16AX03.

#### **Wirkungsmechanismus**

#### **Pharmakodynamik**

Natriumphenylbutyrat 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**

Auf der Basis von Untersuchungen über die Ausscheidung von Phenylacetylglutamin bei Patienten mit Störungen des Harnstoffzyklus kann angenommen werden, dass für jedes Gramm eingenommenes Natriumphenylbutyrat zwischen 0,12 und 0,15 g Phenylacetylglutamin-Stickstoff produziert werden. Auf diese Weise ist Natriumphenylbutyrat 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 Natriumphenylbutyrat 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 (Natriumphenylbutyrat, 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.

#### **Pharmakokinetik**

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 Natriumphenylbutyrat 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 Natriumphenylbutyrat (bis zu 2 g/m<sup>2</sup>) oder Phenylacetat untersucht.

#### **Absorption**

Im nüchternen Zustand wird Phenylbutyrat schnell resorbiert. Nach einer oralen Einzeldosis von 5 g Natriumphenylbutyrat 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.

#### **Distribution**

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

#### **Metabolismus**

Nach einer Einzeldosis von 5 g Natriumphenylbutyrat 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 betragen 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 Natriumphenylbutyrat (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 Natriumphenylbutyrat und die dadurch 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.

**Präklinische Daten**

**Mutagenität**

Natriumphenylbutyrat war negativ in zwei Mutagenitätstests, d.h. im Ames-Test und im Micronucleus-Test. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Natriumphenylbutyrat im Ames-Test mit bzw. ohne metabolische Aktivierung keine mutagenen Wirkungen induzierte.

Nach den Ergebnissen des Micronucleus-Tests hatte Natriumphenylbutyrat bei mit toxischen und nicht toxischen Dosen behandelten Ratten keine klastogenen Wirkungen (Untersuchung 24 und 48 h nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 878 bis 2800 mg/kg).

**Karzinogenität**

Studien zur Kanzerogenität und Fertilität wurden mit Natriumphenylbutyrat nicht durchgeführt.

**Reproduktionstoxizität**

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 Rubrik «Schwangerschaft, Stillzeit»).

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 Rubrik «Schwangerschaft, Stillzeit»).

**Sonstige Hinweise**

**Haltbarkeit**

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

**Haltbarkeit nach Anbruch**

Nach Anbruch innerhalb von 45 Tagen verwenden.

**Besondere Lagerungshinweise**

Nicht über 30°C lagern und ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

**Hinweise für die Handhabung**

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

**Zulassungsnummer**

67263 (Swissmedic)

**Zulassungsinhaberin**

Nordmedica SA, Agno

**Stand der Information**

Ausländisches Vergleichsarzneimittel: November 2020

Ohne sicherheitsrelevante Ergänzungen von Swissmedic: April 2020

29912 / 24.11.2021

| Produkt<br>Beschreibung                                         | Firma<br>Kleinste Packung      | Preis<br>CHF | Abgabekat.<br>Rückerstattungskat. |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------|-----------------------------------|
| <b>PHEBURANE Gran 483 mg/g</b><br>A16AX03 Natrium phenylbutyrat | NordMedica SA<br>Flasche 174 g | 510.05       | <b>B</b><br>SL: 10% (LIM)         |