

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА
ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PHEBURANE 483 mg/g гранули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един грам гранули съдържа 483 mg натриев фенилбутират (sodium phenylbutyrate).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всеки грам натриев фенилбутират съдържа 124 mg (5,4 mmol) натрий и 768 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули

Бели до почти бели гранули

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

PHEBURANE е показан като помощна терапия при продължителното лечение на нарушения в урейния цикъл, включващи недостиг на карбамилфосфатсинтетаза, орнитин транскарбамилаза или аргининсукцинат синтетаза.

Показан е при всички пациенти с *неонатално начало* на заболяването (пълен ензимен дефицит, изявяващ се през първите 28 дни от живота). Също така е показан при пациенти с *късно начало* на заболяването (частичен ензимен дефицит, проявяващ се след първия месец от раждането), при които има анамнеза за хиперамониемична енцефалопатия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с PHEBURANE трябва да се провежда от лекар с опит в лечението на нарушения в цикъла на уреята.

Дозировка

Дневната доза трябва да се определя индивидуално според поносимостта на пациента към протеини и дневния прием на белтъчини в диетата, необходим за стимулиране на растежа и развитието.

Обичайната обща дневна доза натриев фенилбутират според клиничния опит е:

- 450 – 600 mg/kg/ден за новородени, кърмачета и деца с тегло под 20 kg.
- 9,9 – 13,0 g/m²/ден за деца с тегло над 20 kg, юноши и възрастни.

Безопасността и ефикасността на дози над 20 g/ден натриев фенилбутират не са установени.

Терапевтично наблюдение

Плазмените нива на амонияка, аргинина, есенциалните аминокиселини (особено аминокиселините с разклонени вериги), карнитина и серумните протеини трябва да се

поддържат в нормалните граници. Глутаминът в плазмата трябва да се поддържа на нива под 1 000 $\mu\text{mol/l}$.

Хранителен режим

PHEBURANE трябва да се комбинира с ограничения в приеманите с храната протеини и в някои случаи с добавки на есенциални аминокиселини и карнитин.

Допълнителен прием на цитрулин или аргинин се изисква за пациенти с *неонатална форма* на карбамилфосфатсинтетазна или орнитин транскарбамилазна недостатъчност с дозировка от 0,17 g/kg/ден или 3,8 g/m²/ ден.

Допълнителен прием на аргинин се изисква за пациенти с диагноза дефицит на аргининсукцинат синтетазата с дозировка от 0,4 - 0,7 g/kg/ден или 8,8 – 15,4 g/m²/ден.

Ако се назначава допълнителен прием на калории, препоръчително е да се използва продукт без протеини.

Специални популации

Бъбречно и чернодробно увреждане

Тъй като в метаболизма и екскрецията на натриевия фенилбутират участват черният дроб и бъбреците, PHEBURANE трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност.

Начин на приложение

PHEBURANE трябва да се прилага перорално. Поради бавното разтваряне PHEBURANE не трябва да се прилага чрез назогастрални или гастростомни тръби.

Общата дневна доза трябва да бъде разделена на равни количества, приемани по време на всяко хранене (например, 4-6 пъти дневно при малки деца). Гранулите може да се поглъщат директно с напитка (вода, плодови сокове, храни за кърмачета без протеини) или да се поръсят върху една супена лъжица нетечни храни (като картофено пюре или пасирани ябълки). В този случай е важно да се приемат незабавно, за да се запази маскирането на вкуса..

Дозата PHEBURANE е изразена в грамове натриев фенилбутират. Предоставена е калибрирана мерителна лъжичка. Тя разпределя до 3 g натриев фенилбутират чрез деления от 250 mg.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Бременност.
- Кърмене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Съдържание на клинично важни електролити

- PHEBURANE съдържа 124 mg (5,4 mmol) натрий за грам натриев фенилбутират, което съответства на 2,5 g (108 mmol) натрий за 20 g натриев фенилбутират, което е максималната дневна доза. Следователно PHEBURANE трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност или тежка бъбречна недостатъчност, както и при клинични състояния, при които има задръжка на натрий с отоци.

- По време на лечението трябва да се наблюдава нивото на калия в серума, тъй като бъбречната екскреция на фенилацетилглутамин може да предизвика загуба на калий с урината.

Общи съображения

- Дори и по време на терапията при определен брой пациенти може да се появи остра хиперамониемична енцефалопатия.
- PHEBURANE не се препоръчва за терапия на остра хиперамониемия, която изисква спешна медицинска помощ.

Помощни вещества с известно действие

- Този лекарствен продукт съдържа 124 (5,4 mmol) mg натрий на грам натриев фенилбутират, което се равнява на 6,2% от препоръчаната от СЗО максимална дневна доза от 2 g натрий за възрастен. Максималната дневна доза на този лекарствен продукт съдържа 2,5 g натрий на 20 грама натриев фенилбутират, което се равнява на 125% от препоръчаната от СЗО максимална дневна доза от 2 g натрий за възрастен.
- PHEBURANE се счита за лекарствен продукт с високо съдържание на натрий. Това трябва да бъде взето под внимание по-специално за тези, които са на диета с ниско съдържание на сол.
- Този лекарствен продукт съдържа 768 mg захароза на грам натриев фенилбутират. Това трябва да се вземе под внимание при пациенти със захарен диабет. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приемане с пробенецид може да засегне бъбречната екскреция на конюгирания метаболит на натриевия фенилбутират. Публикувани са съобщения за предизвикана от халоперидол и валпроат хиперамониемия. Кортикостероидите могат да повишат разграждането на протеините в организма, като по този начин увеличат нивата на амоняка в плазмата. Когато прилагането на тези лекарствени продукти е наложително, се препоръчва по-често наблюдение на нивата на амоняка в плазмата.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да вземат ефективни мерки за контрацепция.

Бременност

Няма данни или има ограничени такива за употребата на натриев фенилбутират при бременни жени. Проучванията върху животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Pheburane е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението.

Кърмене

Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на натриев фенилбутират/метаболити в млякото (вж. точка 5.3). Не е известно дали натриевият фенилбутират/метаболитите се екскретират в майчиното мляко. Не може да бъде изключен рискът за новородените/кърмачетата. Pheburane е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на натриевия фенилбутират върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

PNEBURANE повлиява в незначителна степен способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При клиничните изпитвания с натриев фенилбутират 56 % от пациентите са имали поне една нежелана лекарствена реакция, като 78 % от тези нежелани реакции са преценени като неотнасящи се към натриевия фенилбутират.

Нежеланите лекарствени реакции касаят основно репродуктивната и гастроинтестиналната системи.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

В таблицата по-долу всички нежелани лекарствени реакции са изброени според системно-органната класификация и по честота. Честотата се определя като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Честота	Нежелана лекарствена реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	анемия, тромбоцитопения, левкопения, левкоцитоза, тромбоцитоза
	Нечести	апластична анемия, екхимоза
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	метаболитна ацидоза, алкалоза, намален апетит
Психични нарушения	Чести	депресия, раздразнителност
Нарушения на нервната система	Чести	синкоп, главоболие
Сърдечни нарушения	Чести	едем
	Нечести	аритмия
Стомашино-чревни нарушения	Чести	коремни болки, повръщане, гадене, запек, дисгеузия
	Нечести	панкреатит, пептична язва, ректален кръвоизлив, гастрит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	обрив, неестествена миризма на кожата
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	ренална тубулна ацидоза
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Много чести	аменорея, нередовна менструация
Изследвания	Чести	Намалени стойности в кръвта на калия, албумина, общия белтък и фосфатите. Увеличени нива в кръвта на алкалната фосфатаза, трансаминазите, билирубина, пикочната киселина, хлоридите, фосфатите и натрия. Увеличено тегло.

Описание на избрани нежелани реакции

Вероятен случай на токсична реакция към натриев фенилбутират (450 mg/kg/ден) беше съобщен при 18-годишна пациентка с анорексия, която разви метаболитна енцефалопатия, свързана с лактоацидоза, тежка хипокалиемия, панцитопения, периферна невропатия и панкреатит. Тя се възстанови след намаляване на дозировката, с изключение на пристъпи на рекурентен панкреатит, което в крайна сметка води до прекъсване на терапията.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Един случай на свръхдоза е наблюдаван при 5-месечно бебе с инцидентно приета единична доза от 10 g (1370 mg/kg). Пациентът развива диария, раздразнителност и метаболитна ацидоза с хипокалиемия. Пациентът се възстановява в рамките на 48 часа след симптоматично лечение.

Тези симптоми са в резултат на натрупването на фенилацетат, който показва ограничаваща дозировката невротоксичност при интравенозно приложение на дози до 400 mg/kg/ден. Проявите на невротоксичност са главно сънливост, умора и леко замайване. По-редки прояви са обърканост, главоболие, дисгеузия, хипоакузис, дезориентация, нарушена памет и обостряне на вече съществуваща невропатия.

В случай на предозиране лечението трябва да се прекъсне и да се приложат поддържащи мерки. Хемодиализата или перитонеалната диализа могат да са от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти за храносмилателния тракт и метаболизма, различни продукти за храносмилателния тракт и метаболизма, АТС код: A16AX03.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Натриевият фенилбутират е предлекарство и бързо се метаболизира до фенилацетат. Фенилацетатът е метаболитно активно вещество, което се конюгира с глутамина чрез ацетилиране, за да образува фенилацетилглутамин, който след това се отделя от бъбреците. На моларна основа фенилацетилглутаминът е сравним с уреята (и двете съединения съдържат по 2 мола азот) и затова осигурява алтернативен път за екскрецията на отпадъчния азот.

Клинична ефикасност и безопасност

Въз основа на проучванията върху екскрецията на фенилацетилглутамин при пациенти с разстройства в цикъла на уреята е възможно да се изчисли, че на всеки приет грам натриев фенилбутират се произвеждат между 0,12 и 0,15 g азотен фенилацетилглутамин. Като следствие, натриевият фенилбутират намалява повишените плазмени нива на амونياка и глутамина при пациенти с разстройства в цикъла на уреята. Важно е да се отбележи, че ранната диагноза и незабавното започване на лечението подобряват преживяемостта и крайния изход.

При пациентите с *късно проявена недостатъчност*, включително при жени, хетерозиготни по отношение на орнитин транскарбамилазната недостатъчност, които са се възстановили от хиперамониемична енцефалопатия и след това са лекувани продължително време чрез

ограничение в хранителния прием на протеини и с натриев фенилбутират, процентът на преживяемост е 98 %. Мнозинството от изследваните пациенти имат коефициент на интелигентност в границите на средна до нискостепенна/гранична умствена изостаналост. Познавателната им способност остава относително стабилна по време на лечението с фенилбутират. Няма вероятност терапията да доведе до обратно развитие на вече съществуващо неврологично увреждане, а при някои пациенти влошаването на неврологичния статус може да продължи.

Може да се наложи приемането на PHEBURANE да продължи пожизнено, освен ако не се избере провеждане на ортотопна трансплантация на черен дроб.

Педиатрична популация

В миналото *неонаталното проявление* на разстройства в цикъла на уреята е било почти винаги с летален изход през първата година от живота на новородените, дори след лечение с перитонеална диализа и есенциални аминокиселини или техните безазотни аналози. С въвеждане на хемодиализата, употребата на алтернативните пътища за екскреция на отпадъчния азот (натриев фенилбутират, натриев бензоат и натриев фенилацетат), ограничаването на приема на протеини в храната и, в някои случаи, допълнителният прием на есенциални аминокиселини, процента на преживяемост при новородените, диагностицирани след раждането (но през първия месец от живота) нараства до почти 80 %, като повечето смъртни случаи настъпват при остра хиперамониемична енцефалопатия. Сред пациентите с неонатално проявление обаче се наблюдава висока честота на забавено умствено развитие.

При пациентите, диагностицирани по време на бременността и лекувани преди появата на пристъп на хиперамониемична енцефалопатия, преживяемостта е 100 %, но дори и сред тези пациенти, впоследствие при голям брой от тях, се проявяват нарушения в познавателните способности или други неврологични дефекти.

5.2 Фармакокинетични свойства

За фенилбутирата е известно, че се окислява до фенилацетат, който се конюгира ензимно с глутамин, за да образува фенилацетилглутамин в черния дроб и бъбреците. Също така фенилацетатът се хидролизира от естерази в черния дроб и кръвта.

Концентрациите на фенилбутират и неговите метаболити в плазмата и урината са определени при здрави възрастни, приели на гладно единична доза от 5 g натриев фенилбутират, и при пациенти с разстройства в цикъла на уреята, хемоглобинопатии и цироза, приели единична и многократни перорални дози до 20 g/ден (неконтролирани изпитвания). Диспозицията на фенилбутирата и неговите метаболити са проучени и при раково болни пациенти след интравенозна инфузия на натриев фенилбутират (до 2 g/m²) или фенилацетат.

Абсорбция

Фенилбутиратът се абсорбира бързо при прием на гладно. След единична доза от 5 g натриев фенилбутират, приет перорално под формата на гранули, се откриват измерими нива на фенилбутирата в плазмата 15 минути след приема на дозата. Средното време до пиковата концентрация е 1 час, а средната пикова концентрация е 195 µg/ml. Периодът на полуелиминиране е приблизително 0,8 часа.

Не е известен ефектът, който приемът на храна има върху абсорбцията.

Разпределение

Обемът на разпределение на фенилбутирата е 0,2 l/kg.

Биотрансформация

След единична доза от 5 g натриев фенилбутират под формата на гранули, измерими нива на фенилацетат и фенилацетилглутамин в плазмата се откриват съответно на 30 и 60 минути след приемане на дозата. Средното време до пиковата концентрация е съответно 3,55 и

3,23 часа, а средната пикова концентрация е съответно 45,3 и 62,8 µg/ml. Периодът на полуелиминиране се изчислява съответно на 1,3 и 2,4 часа.

Проучвания с високи интравенозни дози фенилбутират показват нелинейна фармакокинетика, характеризираща се с метаболизъм на насищане до фенилацетилглутамин. Има доказателства за индуциране на клирънс при приемане на повтарящи се дози фенилацетат.

При мнозинството пациенти с нарушения на урейния цикъл или хемоглобинопатии, приемащи различни дози фенилбутират (300 - 650 mg/kg/ден до 20 g/ден), обаче, не се откриват плазмени нива на фенилацетат при сутрешни изследвания на гладно. При пациенти с нарушена чернодробна функция преобразуването на фенилацетата във фенилацетилглутамин може да протече сравнително по-бавно. Трима пациенти с цироза (от 6 изследвани), приели многократни перорални дози натриев фенилбутират (20 g/ден разделени в три приема), на третия ден показват постоянни нива на фенилацетат в плазмата, които са пет пъти по-високи от достигнатите след първата доза.

При здрави доброволци са открити свързани с пола различия във фармакокинетичните параметри на фенилбутирата и фенилацетата (AUC и C_{max} около 30 – 50 % по-високи при жените), но не и при фенилацетилглутамин. Това може да се дължи на липофилността на натриевия фенилбутират и разликите в обема на разпределение вследствие на това.

Екскреция

Приблизително 80 - 100 % от лекарственият продукт се отделя през бъбреците в рамките на 24 часа като конюгиран продукт - фенилацетилглутамин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Пренаталната експозиция на малки плъхове на фенилацетат (активният метаболит на фенилбутирата) довежда до лезии в пирамидалните клетки на мозъчната кора. Дендритните израстъци са по-дълги и по-тънки от нормалните и с намален брой (вж. точка 4.6).

При подкожно прилагане на високи дози фенилацетат (190 - 474 mg/kg) на малки плъхове са наблюдавани намалена пролиферация и увеличена загуба на неврони, както и намаляване на миелина в ЦНС. Забавено е узряването на синапсите в главния мозък, а броя на функциониращите нервни окончания е намален, което довежда до нарушение в растежа на мозъка (вж. точка 4.6).

Натриевият фенилбутират показва отрицателни резултати в 2 теста за мутагенност, т.е. – тест на Ames и микронуклеарен тест. Резултатите показват, че натриевият фенилбутират не предизвиква никакви мутагенни ефекти при теста по Ames със или без метаболитна активация.

Резултатите от микронуклеарния тест показват, че няма данни натриевия фенилбутират да има кластогенен ефект при плъхове, третирани с токсични или нетоксични дози (изследвани 24 до 48 часа след единична перорална доза от 878 до 2800 mg/kg).

Не са провеждани проучвания с натриев фенилбутират за карциногенност и по отношение на фертилитета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захарни сфери (захароза и царевично нишесте),
Хипромелоза,
Етилцелулоза N7,
Макрогол 1500,

Повидон K25.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

След първото отваряне да се използва в рамките на 45 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Неприложимо.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност, със защитена от деца запушалка със сушител, съдържаща 174 g гранули.

Всяка опаковка съдържа една бутилка.

Включена е калибрирана мерителна лъжичка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

При смесване на гранулите с нетечни храни или с течност е важно лекарството да се приеме веднага след смесване.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Холандия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/822/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 31 юли 2013

Дата на последно подновяване: 21 март 2018

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PHEBURANE 350 mg/ml перорален разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml перорален разтвор съдържа 350 mg натриев фенилбутират (sodium phenylbutyrate).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

PHEBURANE 350 mg/ml перорален разтвор

Всеки грам от дозата натриев фенилбутират съдържа 5,7 mg аспартам и 124 mg (5,4 mmol) натрий.

Подобрител на вкуса с аромат на касис

Всека капка от подобрителя на вкуса с аромат на касис съдържа 26,55 mg пропиленгликол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор

Бистра, безцветна до бледожълта течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

PHEBURANE е показан като допълнителна терапия при продължително лечение на нарушения на цикъла на уреята, включващи дефицит на карбамилфосфат синтетаза, орнитин транскарбамилаза или аргининосукцината синтетаза.

Показан е при всички пациенти с *неонатално начало* на заболяването (пълен ензимен дефицит, проявяващ се в рамките на първите 28 дни от живота). Показан е и при пациенти с *късно начало* на заболяването (частичен ензимен дефицит, проявяващ се след първия месец от раждането), които имат анамнеза за хиперамонемична енцефалопатия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с PHEBURANE трябва да се контролира от лекар с опит в лечението на нарушения на цикъла на уреята.

Дозировка

Дневната доза трябва да се регулира индивидуално според поносимостта на пациента към протеини и дневния прием на протеини с храната, необходим за стимулиране на растежа и развитието.

Обичайната обща дневна доза натриев фенилбутират според клиничния опит е:

- 450 – 600 mg/kg/ден при новородени, кърмачета и деца с тегло под 20 kg.
- 9,9 – 13 g/m²/ден при деца с тегло над 20 kg, юноши и възрастни.

Безопасността и ефикасността на дози над 20 g/ден натриев фенилбутират не са установени.

Терапевтично наблюдение

Плазмените нива на амоняка, аргинина, есенциалните аминокиселини (особено аминокиселините с разклонени вериги), карнитина и серумните протеини трябва да се поддържат в нормалните граници. Глутаминът в плазмата трябва да се поддържа на нива под 1 000 $\mu\text{mol/L}$.

Хранителен режим

PHEBURANE трябва да се комбинира с ограничения на приеманите с храната протеини и в някои случаи с добавяне на есенциални аминокиселини и карнитин.

Необходимо е добавяне на цитрулин или аргинин за пациенти, диагностицирани с *неонатална* форма на дефицит на карбамил фосфат синтетаза или дефицит на орнитин транскарбамилаза при доза от 0,17 g/kg/ден или 3,8 g/m²/ден.

Необходимо е добавяне на аргинин при пациенти, диагностицирани с дефицит на аргининосукцинат синтетаза в доза от 0,4 – 0,7 g/kg/ден или 8,8 – 15,4 g/m²/ден.

Ако е назначен допълнителен прием на калории, се препоръчва продукт без протеини.

Специални популации

Бъбречно и чернодробно увреждане

Тъй като в метаболизма и екскрецията на натриевия фенилбутират участват черният дроб и бъбреците, PHEBURANE трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност.

Педиатрична популация

Обичайната обща дневна доза натриев фенилбутират при педиатрични пациенти, определена въз основа на клиничния опит, е:

- 450 – 600 mg/kg/ден при новородени, кърмачета и деца с тегло под 20 kg.
- 9,9 – 13 g/m²/ден при деца с тегло над 20 kg.

Начин на приложение

PHEBURANE перорален разтвор е за перорално приложение.

Общата дневна доза трябва да бъде разделена на равни количества и да се дава при всяко хранене (напр. 4 – 6 пъти на ден при малки деца).

За точно измерване на предписаната доза перорален разтвор е предоставена дозираща спринцовка с адаптер за бутилка (press in bottle adapter, PIBA). PIBA позволява да свържете дозиращата спринцовка към бутилката и да дозирате PHEBURANE пероралния разтвор.

За измерване на доза PHEBURANE перорален разтвор трябва да се използва само предоставената с PHEBURANE перорален разтвор дозираща спринцовка. За приложение на PHEBURANE перорален разтвор не трябва да се използват други устройства/лъжици/спринцовки.

Спринцовката е градуирана в грамове натриев фенилбутират (от 0,5 g до 3 g натриев фенилбутират).

PHEBURANE перорален разтвор може да се прилага и чрез назогастрални или гастростомни сонди.

Указания за перорално приложение и приложение чрез назогастрална или гастростомна сонда са дадени в точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Бременност.
- Кърмене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Съдържание на клинично важни електролити

- Всеки грам натриев фенилбутират (2,86 ml PHEBURANE перорален разтвор) съдържа 124 mg (5,4 mmol) натрий. Максималната дневна доза натриев фенилбутират е 20 g (57,14 ml PHEBURANE перорален разтвор), което би съответствало на общо количество: 2,5 g (108 mmol) натрий на 20 g натриев фенилбутират, което е максималната дневна доза. Затова PHEBURANE трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или тежка бъбречна недостатъчност, както и при клинични състояния, при които има задържане на натрий с оток.
- По време на лечението трябва да се наблюдава серумният калий, тъй като бъбречната екскреция на фенилацетилглутамин може да предизвика загуба на калий с урината.

Общи съображения

- Дори и при лечение при редица пациенти може да възникне остра хиперамиемична енцефалопатия.
- PHEBURANE перорален разтвор не се препоръчва за лечение на остра хиперамиемия, която изисква спешна медицинска помощ.

Помощни вещества с известно действие

PHEBURANE 350 mg/ml перорален разтвор

- Този лекарствен продукт съдържа 124 mg (5,4 mmol) натрий на грам от дозата натриев фенилбутират, еквивалентни на 6,2% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен. Максималната дневна доза на този лекарствен продукт съдържа 2,5 g натрий, еквивалентни на 125% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием на 2 g натрий за възрастен. PHEBURANE перорален разтвор се счита за лекарствен продукт с високо съдържание на натрий. Това трябва да се има предвид по-специално за тези, които са на диета с ниско съдържание на сол.
- Този лекарствен продукт съдържа 5,7 mg аспартам на грам от дозата натриев фенилбутират. Аспартамът е източник на фенилаланин. Той може да бъде вреден за лица, които имат фенилкетонурия (ФКУ), рядко генетично заболяване, при което се натрупва фенилаланин, тъй като организъмът не може да го отделя правилно. Липсват както неклинични, така и клинични данни за оценка на употребата на аспартам (E951) при кърмачета на възраст под 12 седмици.

Топинг с аромат на касис

Топингът с аромат на касис съдържа 26,55 mg пропиленгликол на капка.

Ако бебето Ви е на възраст под 4 седмици, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да му дадете това лекарство, особено ако на бебето се дават други лекарства, които съдържат пропиленгликол или алкохол.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приемане с пробенецид може да повлияе върху бъбречната екскреция на конюгирания продукт на натриевия фенилбутират. Има публикувани съобщения за хиперамониемия, предизвикана от халоперидол и валпроат. Кортикостероидите могат да причинят разграждане на протеините в организма и по този начин да повишат нивата на амоняка в плазмата. Препоръчва се по-често проследяване на нивата на амоняка в плазмата, когато трябва да се използват тези лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да вземат ефективни контрацептивни мерки.

Бременност

Няма данни или има ограничени такива за употребата на натриев фенилбутират при бременни жени. Проучванията върху животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). PHEBURANE е противопоказан по време на бременност (вж.точка 4.3). Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението.

Кърмене

Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на натриев фенилбутират/метаболити в млякото (вж. точка 5.3). Не е известно дали натриевият фенилбутират/метаболитите се екскретират в майчиното мляко. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. PHEBURANE е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Няма данни за ефекта на натриевия фенилбутират върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

PHEBURANE повлиява в незначителна степен способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В клинични изпитвания с натриев фенилбутират 56% от пациентите са имали поне една нежелана лекарствена реакция, като 78% от тези нежелани реакции се считат за несвързани с натриевия фенилбутират.

Нежеланите лекарствени реакции засягат главно репродуктивната и гастроинтестиналната системи.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

В таблицата по-долу всички нежелани лекарствени реакции са изброени според системно-органния клас и по честота. Честотата се определя като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до

<1/10), нечести ($\geq 1/1000$ до <1/100), редки ($\geq 1/10\,000$ до <1/1000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системно-органен клас	Честота	Нежелана лекарствена реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	анемия, тромбоцитопения, левкопения, левкоцитоза, тромбоцитоза
	Нечести	апластична анемия, екхимоза
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	метаболитна ацидоза, алкалоза, намален апетит
Психични нарушения	Чести	депресия, раздразнителност
Нарушения на нервната система	Чести	синкоп, главоболие
Сърдечни нарушения	Чести	оток
	Нечести	аритмия
Стомашно-чревни нарушения	Чести	коремна болка, повръщане, гадене, запек, дисгеузия
	Нечести	панкреатит, пептична язва, ректален кръвоизлив, гастрит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	обрив, необичайна миризма на кожата
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	бъбречна тубулна ацидоза
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Много чести	аменорея, нередовна менструация
Изследвания	Чести	Намалени стойности на калия албумина, общия белтък и фосфатите в кръвта. Увеличени нива на алкалната фосфатаза, трансаминазите, билирубина, пикочната киселина, хлоридите, фосфатите и натрия в кръвта. Повишено тегло

Описание на избрани нежелани реакции

Вероятен случай на токсична реакция към натриев фенилбутират (450 mg/kg/ден) е съобщен при 18-годишна пациентка с анорексия, която е развила метаболитна енцефалопатия, свързана с лактатна ацидоза, тежка хипокалиемия, панцитопения, периферна невропатия и панкреатит. Тя се е възстановила след намаляване на дозата, с изключение на пристъпи на рекурентен панкреатит, което в крайна сметка е довело до прекратяване на лечението.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Един случай на предозиране е настъпил при 5-месечно бебе със случайно приета единична доза от 10 g (1370 mg/kg). Пациентът е развил диария, раздразнителност и метаболитна

ацидоза с хипокалиемия. Пациентът се е възстановил в рамките на 48 часа след симптоматично лечение.

Тези симптоми съвпадат с натрупването на фенилацетат, който показва дозолимитираща невротоксичност при интравенозно приложение в дози до 400 mg/kg/ден. Проявите на невротоксичност са предимно сънливост, умора и леко замайване. По-редки прояви са объркване, главоболие, дисгеузия, намаление на слуха, дезориентация, нарушена памет и обостряне на вече съществуваща невропатия.

В случай на предозиране лечението трябва да се прекрати и да се приложат поддържащи мерки. Хемодиализата или перитонеалната диализа могат да бъдат от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти за храносмилателния тракт и метаболизма, различни продукти за храносмилателния тракт и метаболизма, АТС код: A16AX03.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Натриевият фенилбутират е предлекарство и бързо се метаболизира до фенилацетат. Фенилацетатът е метаболитно активно съединение, което се конюгира с глутамин чрез ацетилиране, за да образува фенилацетилглутамин, който след това се екскретира чрез бъбреците. На моларна основа фенилацетилглутаминът е сравним с уреята (и двете съединения съдържат 2 мола азот) и следователно осигурява алтернативен носител за екскреция на отпадъчния азот.

Клинична ефикасност и безопасност

Въз основа на проучвания на екскрецията на фенилацетилглутамин при пациенти с нарушения на цикъла на уреята е възможно да се изчисли, че на всеки приложен грам натриев фенилбутират се произвеждат между 0,12 и 0,15 g азотен фенилацетилглутамин. В резултат на това натриевият фенилбутират намалява повишените плазмени нива на амоняка и глутамина при пациенти с нарушения на цикъла на уреята. Важно е диагнозата да бъде поставена рано и лечението да започне незабавно, за да се подобри преживяемостта и клиничният резултат.

При пациенти с *късно проявена недостатъчност*, включително жени, хетерозиготни по отношение на дефицит на орнитин транскарбамилазата, които са се възстановили от хиперамониемична енцефалопатия и след това са лекувани продължително време с ограничаване на протеините в храната и натриев фенилбутират, процентът на преживяемост е 98%. По-голямата част от изследваните пациенти са имали коефициент на интелигентност в границите на средна до ниска средна/гранична умствена изостаналост. Познавателната им способност остава относително стабилна по време на лечението с фенилбутират. Няма вероятност лечението да доведе до обратно развитие на вече съществуващо неврологично увреждане, а при някои пациенти деградацията на неврологичния статус може да продължи.

Може да се наложи приемането на PHEBURANE перорален разтвор да продължи през целия живот, освен ако не бъде избрана ортотропна чернодробна трансплантация.

Педиатрична популация

В миналото *неонаталното проявление* на нарушения на цикъла на уреята е било почти винаги фатално през първата година от живота, дори и когато се лекува с перитонеална диализа и есенциални аминокиселини или техните безазотни аналози. С хемодиализата, използването на алтернативни пътища за екскреция на отпадъчния азот (натриев фенилбутират, натриев

бензоат и натриев фенилацетат), ограничаване на протеините в храната и, в някои случаи, добавяне на есенциални аминокиселини, процентът на преживяемост при новородени, диагностицирани след раждането (но в рамките на първия месец от живота), се увеличава до почти 80%, като повечето смъртни случаи настъпват при пристъп на остра хиперамониемична енцефалопатия. Пациентите с неонатално начало на заболяването са с висока честота на забавено умствено развитие.

При пациенти, диагностицирани по време на бременността и лекувани преди появата на пристъп на хиперамониемична енцефалопатия, преживяемостта е 100%, но дори и при тези пациенти впоследствие много от тях показват намаляване на когнитивните способности или други неврологични дефицити.

5.2 Фармакокинетични свойства

Известно е, че фенилбутиратът се окислява до фенилацетат, който е ензимно конюгиран с глутамин, за да образува фенилацетилглутамин в черния дроб и бъбреците. Също така фенилацетатът се хидролизира чрез естерази в черния дроб и кръвта.

Концентрациите на фенилбутират и неговите метаболити в плазмата и урината са получени от здрави възрастни, които са получили на гладно единична доза от 5 g натриев фенилбутират, и от пациенти с нарушения на цикъла на уреята, хемоглобинопатии и цироза, получили единична и многократни перорални дози до 20 g/ден (неконтролирани изпитвания). Разпределението на фенилбутирата и неговите метаболити е проучено при пациенти с онкологични заболявания след интравенозна инфузия на натриев фенилбутират (до 2 g/m²) или фенилацетат.

Абсорбция

Фенилбутиратът се абсорбира бързо при прием на гладно. В отворено фармакокинетично проучване с единична доза при прием след хранене (CPA 537 -21), след единична перорална доза 5 g натриев фенилбутират под формата на перорален разтвор, в плазмата се установяват измерими нива на фенилбутират 10 минути след приема на дозата. Средното време до достигане на пикова концентрация е 0,5 часа, а средната пикова концентрация – 150,44 µg/ml. Изчислено е, че периодът на полуетиминиране е 0,63 часа.

Разпределение

Обемът на разпределение на фенилбутирата е 0,2 l/kg.

Биотрансформация

След единична доза от 5 g натриев фенилбутират под формата на гранули, измерими нива на фенилацетат и фенилацетилглутамин в плазмата се откриват съответно 30 и 60 минути след приемане на дозата. Средното време до пиковата концентрация е съответно 3,55 и 3,23 часа, а средната пикова концентрация е съответно 45,3 и 62,8 µg/ml. Периодът на полуетиминиране е изчислен съответно на 1,3 и 2,4 часа.

Проучвания с високи интравенозни дози фенилацетат показват нелинейна фармакокинетика, характеризираща се с метаболизъм на насищане до фенилацетилглутамин. При приемането на повтарящи се дози фенилацетат има доказателства за индуциране на клирънс.

При по-голямата част от пациентите с нарушения на цикъла на уреята или хемоглобинопатии, получаващи различни дози фенилбутират (300 – 650 mg/kg/ден до 20 g/ден), не се открива плазмено ниво на фенилацетат сутрин на гладно. При пациенти с нарушена чернодробна функция преобразуването на фенилацетата във фенилацетилглутамин може да бъде

сравнително по-бавно. Трима пациенти с цироза (от 6), които са получили многократно перорално приложение на натриев фенилбутират (20 g/ден в три дози), са показали устойчиви плазмени нива на фенилацетат на третия ден, които са били пет пъти по-високи от тези, постигнати след първата доза.

При здрави доброволци са установени свързани с пола разлики във фармакокинетичните параметри на фенилбутирата и фенилацетата (AUC и C_{max} около 30 – 50% по-високи при жени), но не и на фенилацетилглутамин. Това може да се дължи на липофилността на натриевия фенилбутират и разликите в обема на разпределение вследствие на това.

Екскреция

Приблизително 80 – 100% от лекарствения продукт се отделя през бъбреците в рамките на 24 часа като конюгиран продукт – фенилацетилглутамин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Пренаталната експозиция на малки плъхове на фенилацетат (активният метаболит на фенилбутирата) води до лезии в кортикалните пирамидални клетки; дендритните шипове са по-дълги и по-тънки от нормалното и с намален брой (вж. точка 4.6).

При подкожно прилагане на високи дози фенилацетат (190 – 474 mg/kg) на новородени плъхове се наблюдават намалена пролиферация и повишена загуба на неврони, както и намаляване на миелина в ЦНС. Узряването на синапсите в главния мозък е забавено, а броят на функциониращите нервни окончания в главния мозък е намален, което води до нарушен растеж на мозъка. (вж. точка 4.6).

Натриевият фенилбутират показва отрицателен резултат при 2 теста за мутагенност, т.е. теста на Еймс и микронуклеарния тест. Резултатите показват, че натриевият фенилбутират не предизвиква никакви мутагенни ефекти при теста на Еймс със или без метаболитна активация. Резултатите от микронуклеарния тест показват, че няма данни натриевият фенилбутират да има какъвто и да било кластогенен ефект при плъхове, третирани с токсични или нетоксични нива на дозата (изследвани 24 и 48 часа след еднократно перорално приложение на 878 до 2800 mg/kg).

Не са провеждани проучвания за карциногенност и фертилитет с натриев фенилбутират.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Перорален разтвор

Пречистена вода
Аспартам (E951)
Сукралоза
Глицерол
Хидроксиетилцелулоза

Подобрители на вкуса със следните аромати

Топинг с аромат на касис

Ароматизиращи съставки с аромат на касис и мента, съдържат пропиленгликол (E1520).

Топинг с аромат на лимон и мента

Ароматизиращи съставки с аромат на лимон и мента.

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

Перорален разтвор

Неотворена бутилка: 3 години

След първо отваряне: 4 седмици

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от тъмно стъкло, съдържаща 100 ml разтвор, затворена със защитена от деца пластмасова капачка.

Има 2 вида опаковки, а именно опаковка със и опаковка без топинг

Всяка опаковка съдържа:

- Една бутилка от тъмно стъкло, съдържаща 100 ml PHEBURANE перорален разтвор,
- Една дозираща спринцовка, градуирана от 0,5 g до 3 g на стъпки по 0,25 с прикрепен адаптер за бутилката (PIBA). Градуирането на дозиращата спринцовка показва количеството натриев фенилбутират в грамове.

Опаковката с топинг съдържа още

- Една бутилка от тъмно стъкло, съдържаща 3 ml топинг с аромат на лимон и мента.
- Една бутилка от жълто стъкло, съдържаща 3 ml топинг с аромат на касис.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Пероралният разтвор на PHEBURANE е готов за употреба.

Подготовка за перорално приложение

1. Бутилката с PHEBURANE перорален разтвор се отваря, като се натисне надолу капачката и се завърти наляво;
2. Дозиращата спринцовка с CE маркировка е прикрепена към адаптера за бутилката;
3. Адаптерът за бутилката, заедно със спринцовката, трябва да се постави/натисне в гърлото на отворената бутилка;
4. Бутилката трябва да бъде обърната;
5. Необходимата доза PHEBURANE (вж. точка 4.2) трябва да се изтегли от бутилката (еквивалентна на количеството натриев фенилбутират, в грамове както е предписано, и в зависимост от количеството, което трябва да се даде със съответното хранене) с помощта на дозиращата спринцовка;
6. Дозиращата спринцовка с PHEBURANE трябва да се отдели от адаптера на бутилката и количеството PHEBURANE перорален разтвор трябва да се излее от дозиращата спринцовка в чаша с минимум 20 ml вода;
7. PHEBURANE перорален разтвор има неутрален вкус. За да се подобри вкусът, към съдържанието на чашата с вода може да се добави една капка от предпочитания

ароматен топинг; да се завърти леко и след това да се консумира (ако една капка ароматен топинг не осигурява достатъчно силен вкус, пациентът може да използва 2 капки);

8. Бутилката с PHEBURANE перорален разтвор трябва да бъде затворена, без да се отстранява адаптера за бутилката, поставен в гърлото на бутилката.

Подготовка за приложение чрез назогастрална сонда или гастростомна сонда

PHEBURANE перорален разтвор може да се прилага през сонди с диаметър 2 mm (7 – 8 френската скала) и по-големи.

При пациенти, които трябва да получават натриев фенилбутират постоянно или в определени часове през деня (напр. през нощта) чрез назогастрална сонда или гастростомна сонда/бутон, тези пътища за въвеждане могат да се използват за прилагане на PHEBURANE перорален разтвор, следвайки инструкциите по-долу:

1. Трябва да се следват стъпките от 1 до 5 за перорално приложение, описани по-горе;
2. Пероралният разтвор на PHEBURANE е готов за употреба и не е необходимо разреждане;
3. Когато се използва чрез назогастрална/гастростомна сонда, не трябва да се добавя ароматен топинг;
4. Върхът на спринцовката, напълнена с лекарствения продукт, трябва да се въведе във горния край на назогастралната/гастростомната сонда;
5. Трябва да се използва буталото на дозиращата спринцовка, за да се въведе дозата PHEBURANE перорален разтвор в назогастралната/гастростомната сонда;
6. Сондата трябва да се промие веднъж с подходящ обем хладка вода и да се остави да се отцеди след приложението. За възрастни трябва да се използват 20 ml хладка вода. За деца с тегло под 20 kg и новородени използвайте 3 ml вода.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/822/006
EU/1/13/822/00X

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

Дата на първо разрешаване: 31 юли 2013 г.
Дата на последно подновяване: 21 март 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Холандия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PNEBURANE 483 mg/g гранули
натриев фенилбутират

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки грам гранули съдържа 483 mg натриев фенилбутират.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

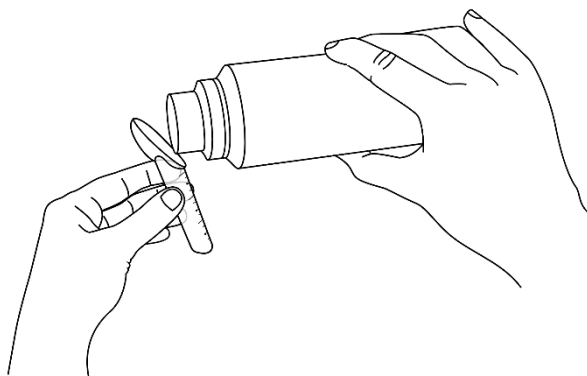
Съдържа натрий и захароза.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули
Опаковка: Една бутилка със 174 g гранули.
Бутилка: 174 g гранули.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Използвайте само предоставената калибрирана мерителна лъжичка.



6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до
След първото отваряне да се използва в рамките на 45 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/822/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

RHEBURANE 483 mg/g {Само върху картонената опаковка}

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА 100 ml

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RHEBURANE 350 mg/ml перорален разтвор
натриев фенилбутират

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml перорален разтвор съдържа 350 mg натриев фенилбутират

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа аспартам и натрий.

Картонена опаковка: Подобрителят на вкуса с аромат на касис съдържа пропиленгликол.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорален разтвор

Картонена опаковка

Една бутилка със 100 ml перорален разтвор
Една бутилка с 3 ml топинг с аромат на лимон и мента
Една бутилка с 3 ml топинг с аромат на касис
Една дозираща спринцовка + адаптер за бутилка

Етикет на бутилката

100 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Използвайте само предоставената дозираща спринцовка.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, НЕДОСТЪПНО ЗА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО

8 СРОК НА ГОДНОСТ

Годен до:

Изхвърлете 4 седмици след първото отваряне.

9 СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/822/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. ОБЩА КЛАСИФИКАЦИЯ ЗА ДОСТАВКА**15. ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Картонена опаковка:
PNEBURANE 350 mg/ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА 100 ml

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PNEBURANE 350 mg/ml перорален разтвор
натриев фенилбутират

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml перорален разтвор съдържа 350 mg натриев фенилбутират

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа аспартам и натрий.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорален разтвор

Картонена опаковка

Една бутилка със 100 ml перорален разтвор
Една дозираща спринцовка + адаптер за бутилка

Етикет на бутилката

100 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Използвайте само предоставената дозираща спринцовка.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, НЕДОСТЪПНО ЗА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО

8 СРОК НА ГОДНОСТ

Годен до:
Изхвърлете 4 седмици след първото отваряне.

9 СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/822/00X

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. ОБЩА КЛАСИФИКАЦИЯ ЗА ДОСТАВКА

15. ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Картонена опаковка:
PNEBURANE 350 mg/ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА ЗА ТОПИНГ С АРОМАТ НА КАСИС

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Топинг с аромат на касис за Pheburane 350 mg/ml перорален разтвор

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

3. СРОК НА ГОДНОСТ

Годен до:
Изхвърлете 4 седмици след първото отваряне.

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ ПО ТЕГЛО, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3 ml

6. ДРУГИ

Съдържащ (E1520).

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА ЗА ТОПИНГ С ВКУС НА ЛИМОН И МЕНТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Топинг с аромат на лимон и мента за Pheburane 350 mg/ml перорален разтвор

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Изхвърлете 4 седмици след първото отваряне.

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ ПО ТЕГЛО, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3 ml

6. ДРУГИ

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

PHEBURANE 483 mg/g гранули Натриев фенилбутират (Sodium phenylbutyrate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява PHEBURANE и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PHEBURANE
3. Как да приемате PHEBURANE
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате PHEBURANE
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява PHEBURANE и за какво се използва

PHEBURANE съдържа активното вещество натриев фенилбутират, което се използва за лечение на пациенти от всички възрасти с разстройства в цикъла на уреята. Тези редки заболявания се дължат на недостиг на определени чернодробни ензими, които са необходими за елиминиране на отпадъчния азот под формата на амоняк.

Азотът е градивен елемент на протеините, които са основна част от храната, която консумираме. Тъй като в тялото след консумация протеините се разграждат, отпадъчният азот, под формата на амоняк, се натрупва в организма, защото не може да бъде елиминиран. Амонякът е особено токсичен за мозъка и в тежките случаи води до нарушения на съзнанието и кома.

Това лекарство помага на организма да елиминира отпадъчния азот, като намалява количеството амоняк във Вашето тяло. PHEBURANE обаче трябва да се прилага заедно с диета с намален прием на протеини, съставена специално за Вас от лекар и диетолог. Трябва да спазвате тази диета внимателно.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PHEBURANE

Не приемайте PHEBURANE, ако:

- сте алергични към натриев фенилбутират или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- сте бременна.
- кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете PHEBURANE, ако:

- страдате от застойна сърдечна недостатъчност (вид сърдечно заболяване, при което сърцето не може да изпомпва достатъчно кръв в организма) или от намаляване на бъбречната функция.
- ако имате намалена функция на бъбреците или черния дроб, тъй като PHEBURANE се елиминира от тялото чрез бъбреците и черния дроб.

PHEBURANE няма да предотврати появата на остро повишаване на концентрацията на амоняка в кръвта, състояние, което обикновено представлява спешен медицински случай.. Ако това се случи, ще развиете симптоми като гадене, повръщане, обърканост и ще трябва да получите спешна медицинска помощ.

Ако се нуждаете от лабораторни изследвания, е важно да напомните на Вашия лекар, че вземате PHEBURANE, защото натриевият фенилбутират може да повлияе на резултатите от определени лабораторни изследвания (като кръвни електролити или протеин, или изследвания на чернодробната функция).

В случай на съмнение, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Други лекарства и PHEBURANE

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Особено важно е да уведомите Вашия лекар, ако приемате лекарства, съдържащи:

- валпроат (antiepileptично лекарство),
- халоперидол (използван за някои психични нарушения),
- кортикостероиди (подобни на кортизон лекарства, употребявани за облекчение на възпалени части от тялото),
- пробенецид (за лечение на хиперурикемия, високи нива на пикочна киселина в кръвта, свързана с подагра)

Тези лекарства могат да променят ефектите на PHEBURANE и Вие ще се нуждаете от повече кръвни изследвания. Ако не сте сигурни дали лекарствата Ви съдържат тези съставки, допитайте се за това до Вашия лекар или фармацевт.

Бременност и кърмене

Не използвайте PHEBURANE, ако сте бременна, защото това лекарство може да увреди плода.

Ако сте жена, която би могла да забременее, **непременно използвайте надеждна контрацепция по време на лечението с PHEBURANE**. Говорете с Вашия лекар за подробностите.

Не използвайте PHEBURANE, ако сте кърмачка, защото това лекарство може да премине в майчината кърма и може да навреди на бебето Ви.

Шофиране и работа с машини

PHEBURANE е малко вероятно да засегне способността Ви за шофиране и работа с машини.

PHEBURANE съдържа натрий и захароза

Това лекарство съдържа 124 mg (5,4 mmol) натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) на всеки грам натриев фенилбутират. Това количество е еквивалентно на 6,2% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Максималната дневна доза от това лекарство съдържа 2,5 mg натрий на 20 грама натриев фенилбутират. Това количество е еквивалентно на 125% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен. Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако имате нужда от 3 или повече грама дневно за продължителен период от време, особено ако сте били посъветвани да следвате диета с ниско съдържание на сол (натрий).

Това лекарство съдържа 768 mg захароза на всеки грам натриев фенилбутират. Това трябва да се вземе под внимание, ако имате захарен диабет. Ако Вашият лекар Ви е информирал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да започнете да приемате това лекарство.

3. Как да приемате PHEBURANE

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Доза

Дневната доза PHEBURANE ще се основава на Вашето телесно тегло или повърхност на тялото и ще се коригира според Вашата поносимост към протеини и диета. Вие ще се нуждаете от редовни кръвни изследвания за определяне на точната дневна доза. Вашият лекар ще Ви каже какво количество гранули трябва да приемате.

Начин на приложение

Трябва да приемате PHEBURANE през устата. Тъй като се разтваря бавно, PHEBURANE не трябва да се прилага през гастростома (тръба, въведена през коремната стена и достигаща до стомаха) или назогастрална сонда (тръба, въведена през носа и достигаща до стомаха).

PHEBURANE трябва да се приема, като се спазва специална, бедна на протеини диета.

Трябва да приемате PHEBURANE по време на всяко хранене. При малки деца това може да става 4 до 6 пъти дневно.

Дозите PHEBURANE, предписани от Вашия лекар, са изразени в грамове натриев фенилбутират. С това лекарство се предоставя калибрирана мерителна лъжичка, с която се дозира до 3 g натриев фенилбутират за един прием. Използвайте само тази мерителна лъжичка за измерване на дозата PHEBURANE. Мерителната лъжичка не трябва да се използва за други лекарства.

За измерване на дозата.

- Линиите на лъжичката показват количеството ФЕБУРАН (PHEBURANE) в грамове натриев фенилбутират. Вземете правилното количество, както е предписано от Вашия лекар.
- Изсипете гранули директно в лъжичката, както е показано на снимката (на опаковката и в тази листовка). Чрез еднократно потупване на лъжичката в масата изравнете нивото на гранулите и продължете да пълните, ако е необходимо

Гранулите могат да се поглъщат директно с напитка (вода, плодови сокове, храни за кърмачета без протеини) или да се поръсят върху супена лъжица нетечна храни (като картофено пюре или пасирани ябълки). Ако ги смесите с храна е важно да се приемат незабавно. Това ще запази гранулите без вкус.

Необходимо е да вземате това лекарство и да спазвате диета през целия си живот.

Ако сте приели повече от необходимата доза PHEBURANE

Пациентите, приели много високи дози натриев фенилбутират, получават:

- сънливост, уморяемост, замаяност и по-рядко – обърканост,
- главоболие,
- промяна във вкуса (нарушения на вкуса),
- намален слух,
- дезориентация,
- нарушена памет,
- влошаване на съществуващи неврологични заболявания.

Ако изпитате някой от тези симптоми трябва незабавно да се обърнете към Вашия лекар или към най-близкото спешно болнично отделение за провеждане на поддържащо лечение.

Ако сте пропуснали да приемете PHEBURANE

Трябва да вземете дозата колкото може по-скоро при следващото си хранене.

Спазвайте изискването между две приети дози да са минали най-малко три (3) часа. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако се появи упорито повръщане, трябва да се свържете с Вашия лекар незабавно.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 пациенти): нередовен менструален цикъл и спиране на менструалния цикъл при жени, които могат да забременеят. Ако сте жена, която води полов живот и цикъла Ви спре, не приемайте безрезервно, че това се дължи на приема на PHEBURANE. Ако това се случи, обсъдете го с Вашия лекар, защото липсата на менструация може да е в резултат на настъпила бременност (вижте раздела “Бременност и кърмене” по-горе) или менопауза.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 100 пациенти): промени в броя на кръвните клетки (червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити), промени в количеството на бикарбонатите в кръвта, понижен апетит, депресия, раздразнителност, главоболие, примаяване, задръжка на течности (отоци), промени във вкуса (нарушения на вкуса), болки в стомаха, повръщане, гадене, запек, неестествена миризма на кожата, обрив, нарушена бъбречна функция, повишаване на телното, променени стойности на лабораторните изследвания.

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 1 000 пациенти): намален брой на червените кръвни клетки поради костномозъчна недостатъчност, образуване на синини, промени в сърдечния ритъм, ректално кървене, възпаление на стомаха, язва на стомаха, възпаление на панкреаса.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да

дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате PHEBURANE

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте PHEBURANE след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху етикета на бутилката след надписа “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

След първото отваряне, PHEBURANE може да се използва в рамките на 45 дни.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа PHEBURANE

Активното вещество е натриев фенилбутират.

Един грам гранули съдържа 483 mg натриев фенилбутират.

Другите съставки са захарни сфери (захароза и царевично нишесте, вижте точка 2 "PHEBURANE съдържа захароза"), хипромелоза, етилцелулоза N7, макрогол 1500, повидон K25.

Как изглежда PHEBURANE и какво съдържа опаковката

Гранулите PHEBURANE са бели до почти бели на цвят.

Гранулите са опаковани в пластмасова бутилка със защитена от деца запушалка със сушител.

Всяка бутилка съдържа 174 g гранули.

Всяка опаковка съдържа 1 бутилка.

Включена е калибрирана мерителна лъжичка.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Холандия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Lietuva

FrostPharma AB

Tel: +46 824 36 60

info@frostpharma.com

България

Lucane Pharma

Тел.: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Luxembourg/Luxemburg

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Česká republika

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com**Danmark**

FrostPharma AB

Tlf: +46 824 36 60

info@frostpharma.com**Deutschland**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com**Eesti**

FrostPharma AB

Tel: +46 824 36 60

info@frostpharma.com**Ελλάδα**

Lucane Pharma

Τηλ: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com**España**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com**France**

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**

FrostPharma AB

Sími: +46 824 36 60

info@frostpharma.com**Italia**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com**Magyarország**

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com**Malta**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com**Nederland**

Eurocept International BV

Tel: +31 35 528 39 57

info@euroceptpharma.com**Norge**

FrostPharma AB

Tlf: +46 824 36 60

info@frostpharma.com**Österreich**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com**Polska**

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com**Portugal**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com**România**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com**Slovenija**

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com**Slovenská republika**

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com**Suomi/Finland**

FrostPharma AB

Puh/Tel: +35 875 32 51 209

info@frostpharma.com

Κύπρος

Lucane Pharma

Τηλ: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com**Sverige**

FrostPharma AB

Tel: +46 824 36 60

info@frostpharma.com**Latvija**

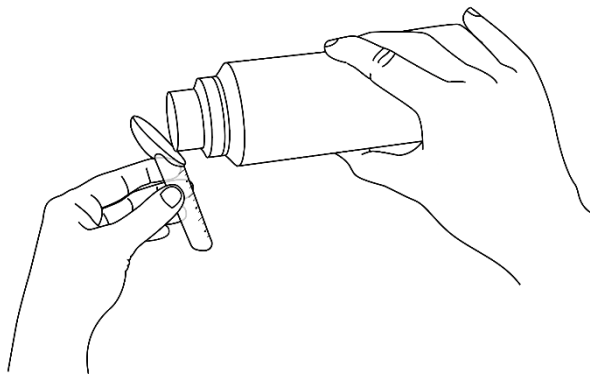
FrostPharma AB

Tel: +46 824 36 60

info@frostpharma.com**Дата на последно преразглеждане на листовката:**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.



ЛИСТОВКА: Информация за пациента

PHEBURANE 350 mg/ml перорален разтвор натриев фенилбутират (sodium phenylbutyrate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, дори ако признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява PHEBURANE перорален разтвор и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PHEBURANE
3. Как да приемате PHEBURANE
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате PHEBURANE
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява PHEBURANE и за какво се използва

PHEBURANE съдържа активното вещество натриев фенилбутират, което се използва за лечение на пациенти с нарушения на цикъла на уреята. Тези редки нарушения се дължат на недостиг на определени чернодробни ензими, които са необходими за елиминиране на отпадъчния азот под формата на амоняк.

Азотът е градивен елемент на протеините, които са съществена част от храната, която ядем. Тъй като тялото разгражда протеина след хранене, отпадъчният азот под формата на амоняк се натрупва, защото тялото не може да го елиминира. Амонякът е особено токсичен за мозъка и води, в тежки случаи, до намалени нива на съзнание и до кома.

PHEBURANE помага на организма да елиминира отпадъчния азот, като намалява количеството амоняк в организма Ви. PHEBURANE перорален разтвор обаче трябва да се прилага заедно с диета с намален прием на протеини, съставена специално за Вас от лекаря и диетолога. Трябва да спазвате тази диета внимателно.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PHEBURANE

Не приемайте PHEBURANE, ако:

- сте алергични към натриев фенилбутират или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- сте бременна.
- кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете PHEBURANE, ако:

- страдате от застойна сърдечна недостатъчност (вид сърдечно заболяване, при което сърцето не може да изпомпва достатъчно кръв в тялото) или от намаляване на бъбречната функция.
- имате намалена бъбречна или чернодробна функция, тъй като PHEBURANE перорален разтвор се елиминира от организма чрез бъбреците и черния дроб.

PHEBURANE няма да предотврати появата на остро повишаване на концентрацията на амоняк в кръвта, състояние, което обикновено представлява спешен медицински случай. Ако това се случи, ще развиете симптоми като гадене, повръщане, объркване и ще трябва да получите спешна медицинска помощ.

Ако се нуждаете от лабораторни изследвания, важно е да напомните на Вашия лекар, че приемате PHEBURANE перорален разтвор, тъй като натриевият фенилбутират може да повлияе на резултатите от определени лабораторни изследвания (като кръвни електролити или протеини, или чернодробни функционални тестове)

В случай на съмнение, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Други лекарства и PHEBURANE

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Особено важно е да уведомите Вашия лекар, ако приемате лекарства, съдържащи:

- валпроат (antiepileptично лекарство).
- халоперидол (използван при определени психотични разстройства).
- кортикостероиди (лекарства, които се използват за облекчаване на възпалени области на тялото),
- пробенецид (за лечение на хиперурикемия, високи нива на пикочна киселина в кръвта, свързани с подагра).

Тези лекарства могат да променят ефекта на PHEBURANE и ще се нуждаете от по-чести кръвни изследвания. Ако не сте сигурни дали лекарствата Ви съдържат тези вещества, трябва да се консултирате с Вашия лекар или фармацевт.

Бременност и кърмене

Не използвайте PHEBURANE, ако сте бременна, тъй като това лекарство може да увреди плода.

Ако сте жена, която би могла да забременее, **трябва да използвате надеждна контрацепция по време на лечението с PHEBURANE.** Говорете с Вашия лекар за подробностите.

Не използвайте PHEBURANE, ако кърмите, тъй като това лекарство може да премине в кърмата и да навреди на бебето Ви.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е PHEBURANE перорален разтвор да повлияе на способността Ви за шофиране и работа с машини.

PHEBURANE перорален разтвор съдържа натрий

Това лекарство съдържа 124 mg (5,4 mmol) натрий (основен компонент на готварската/трапезната сол) във всеки грам от дозата натриев фенилбутират. Това количество е еквивалентно на 6,2% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Максималната дневна доза от това лекарство съдържа 2,5 g натрий. Това се равнява на 125% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако се нуждаете от 3 или повече грама дневно за продължителен период от време, особено ако сте били посъветвани да спазвате диета с ниско съдържание на сол (натрий).

PHEBURANE перорален разтвор съдържа аспартам

Това лекарство съдържа 5,7 mg аспартам на грам от дозата натриев фенилбутират. Аспартамът е източник на фенилаланин. Той може да е вреден, ако имате фенилкетонурия (ФКУ) – рядко генетично заболяване, при което се натрупва фенилаланин, защото организмът не може да го отдели правилно.

Подобрителят на вкуса с аромат на касис съдържа пропиленгликол

Това лекарство съдържа 26,55 mg пропиленгликол на капка.

Ако бебето Ви е на възраст под 4 седмици, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да му дадете това лекарство, особено ако на бебето се дават други лекарства, които съдържат пропиленгликол или алкохол.

3. Как да приемате PHEBURANE перорален разтвор

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка

Дневната доза PHEBURANE перорален разтвор ще се основава на телесното Ви тегло или повърхността на тялото и ще бъде коригирана според поносимостта Ви към протеини и диетата. Ще се нуждаете от редовни кръвни изследвания за определяне на точната дневна доза. Вашият лекар ще Ви каже какво количество течност трябва да приемате.

Начин на приложение

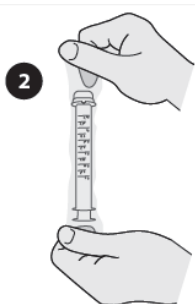
PHEBURANE перорален разтвор трябва да се приема с храна. Използвайте само дозиращата спринцовка, предоставена с PHEBURANE перорален разтвор, за да измерите доза PHEBURANE перорален разтвор. Не използвайте други устройства/лъжици/спринцовки за приложение на доза. Спринцовката е градуирана от 0,5 g до 3 g на стъпки по 0,25. Градуирането на дозиращата спринцовка показва количеството натриев фенилбутират в грамове. Следвайте инструкциите по-долу за въвеждане на PHEBURANE перорален разтвор:

Подготовка за перорално приложение

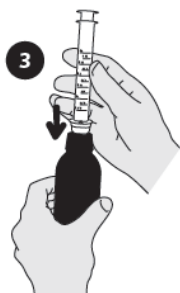
1. Отворете бутилката с PHEBURANE перорален разтвор, като натиснете надолу капачката и завъртите наляво.



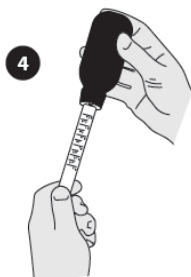
2. Извадете от сашето дозиращата спринцовка с SE маркировка с прикрепен адаптер за бутилката.



3. Поставете (натиснете) адаптера в гърлото на бутилката заедно със спринцовката в него.



4. Обърнете бутилката.



5. Изтеглете необходимото количество PHEBURANE перорален разтвор от бутилката (еквивалентно на количеството натриев фенилбутират в грамове, както е предписано от Вашия лекар) с помощта на дозиращата спринцовка.



6. Извадете дозиращата спринцовка с PHEBURANE перорален разтвор от адаптера и излейте количеството PHEBURANE перорален разтвор от дозиращата спринцовка в чаша с минимум 20 ml вода.



7. Затворете бутилката с PHEBURANE перорален разтвор, без да отстранявате адаптера за бутилката, въведен в гърлото на бутилката.



8. Когато използвате опаковката **с топинг**, добавете **една капка** от топинга с аромат по Ваше желание (касис или лимон – мента) към съдържанието на чашата вода; завъртете внимателно и след това изпийте (ако една капка от топинга с аромат не осигури достатъчно силен вкус, според Вашето желание, можете да използвате 2 капки).

Когато използвате опаковката **без топинг**, завъртете внимателно и изпийте



9. След всяко приложение измивайте спринцовката само със студена до хладка вода.



PHEBURANE перорален разтвор трябва да се приема със специална диета с намалено съдържание на протеини.

Трябва да приемате PHEBURANE перорален разтвор с всяко хранене. При малки деца това може да бъде 4 до 6 пъти на ден.

PHEBURANE перорален разтвор може да се прилага и чрез назогастрални или гастростомни сонди. PHEBURANE перорален разтвор може да се прилага със сонди с диаметър 2 mm (7 – 8 по френската скала) и по-големи. Използвайте предоставената спринцовка за перорални форми, за да измерите дозата си, и следвайте инструкциите по-долу:

Подготовка за поставяне на назогастрална сонда или гастростомна сонда

1. Следвайте стъпка 1 до стъпка 5 от *Метода за подготовка за перорално приложение*;
2. Пероралният разтвор на Pheburane е готов за употреба и не е необходимо разреждане;
3. Когато се използва чрез назогастрална/гастростомна сонда, **не трябва да се добавя ароматен топинг**;
4. Въведете върха на спринцовката, напълнена с лекарството, в края на назогастралната/гастростомната сонда;
5. Използвайте буталото на дозиращата спринцовка, за да въведете предписаната доза PHEBURANE перорален разтвор в назогастралната/гастростомната сонда;

6. След всяко приложение сондата трябва да се промие веднъж с подходящ обем хладка вода и да се остави да се отцеди. За възрастни трябва да се използват 20 ml хладка вода. За деца с тегло под 20 kg и новородени използвайте 3 ml вода.

Ще трябва да приемате това лекарство и да спазвате диета през целия си живот.

Ако сте приели повече от необходимата доза PHEBURANE перорален разтвор

Пациенти, приели много високи дози натриев фенилбутират, получават:

- сънливост, умора, замаяност и по-рядко – объркване;
- главоболие;
- промени във вкуса (нарушения на вкуса);
- намаляване на слуха;
- дезориентация;
- нарушена памет;
- влошаване на съществуващи неврологични състояния.

Ако получите някой от тези симптоми, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар или със спешното отделение на най-близката болница за провеждане на поддържащо лечение.

Ако сте пропуснали да приемете PHEBURANE перорален разтвор

Трябва да приемете доза възможно най-скоро при следващото си хранене. Спазвайте изискването да има поне 3 часа между две дози. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако се появи постоянно повръщане, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)
нередовен менструален цикъл и спиране на менструалния цикъл при жени в детеродна възраст.

Ако сте сексуално активна и цикълът Ви спре напълно, не приемайте веднага, че това се дължи на PHEBURANE перорален разтвор. Ако това се случи, обсъдете го с Вашия лекар, тъй като липсата на менструация може да е причинена от бременност (вижте точка „Бременност и кърмене“ по-горе) или от менопауза.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 100 души)
промени в броя на кръвните клетки (червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити), промени в количеството на бикарбонат в кръвта, намален апетит, депресия, раздразнителност, главоболие, прималняване, задържане на течности (отоци), промени във вкуса (нарушения на вкуса), стомашна болка, повръщане, гадене, запек, необичайна миризма на кожата, обрив, нарушена бъбречна функция, наддаване на тегло, променени стойности на лабораторните изследвания.

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 1 000 души)

недостиг на червени кръвни клетки поради недостатъчност на костен мозък, синини, променен сърдечен ритъм, ректално кървене, възпаление на стомаха, стомашна язва, възпаление на панкреаса.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите за нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате за нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате PHEBURANE перорален разтвор

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте PHEBURANE перорален разтвор след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на бутилката след надписа „Годен до:“. Срокът на годност се отнася до последния ден от посочения месец.

След като бутилката с PHEBURANE перорален разтвор бъде отворена за първи път, трябва да използвате Вашето лекарство в рамките на 4 седмици. След това бутилката трябва да се изхвърли, дори и да не е празна.

След като бутилката с аромат е отворена за първи път, трябва да я използвате в рамките на 4 седмици. След това бутилката трябва да се изхвърли, дори и да не е празна.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тезимерки ще помогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Има 2 вида опаковки, а именно опаковка със и опаковка без топинг

Какво съдържа PHEBURANE перорален разтвор

- Активното вещество е натриев фенилбутират. Всеки ml течност съдържа 350 mg натриев фенилбутират.
- Другите съставки са: пречистена вода, аспартам (E951), сукралоза (E955), глицерол (E422), хидроксиетилцелулоза (E1525) (вижте точка 2 „PHEBURANE перорален разтвор съдържа аспартам“).

Опаковката с топинг съдържа още

Ароматизиращи топинги:

- Топинг с аромат на касис, състоящ се от ароматизатор с аромат на касис и мента, съдържащ пропиленгликол (E1520).
- Топинг с аромат на лимон и мента, състоящ се от ароматизатор с аромат на лимон и мента.

Как изглежда PHEBURANE перорален разтвор и какво съдържа опаковката
PHEBURANE перорален разтвор е бистра, безцветна до бледожълта течност.

Всяка опаковка съдържа:

- Една бутилка от тъмно стъкло, съдържаща 100 ml от пероралния разтвор и затворена с пластмасова капачка, защитена от деца;
 - Една дозираща спринцовка, градуиран от 0,5 g до 3 g на стъпки по 0,25 за измерване на дозата в грамове натриев фенилбутират;
 - Адаптер за бутилка,
- Опаковката с топинг съдържа още
- Една бутилка от тъмно стъкло, съдържаща 3 ml топинг с аромат на лимон и мента,
 - Една бутилка от тъмно стъкло, съдържаща 3 ml топинг с аромат на касис.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Eurocept International BV
 Trapgans 5
 1244 RL Ankeveen
 Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Lucane Pharma
 (Eurocept International BV)
 Tél/Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Lietuva

Lucane Pharma
 (Eurocept International BV)
 Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

България

Lucane Pharma
 (Eurocept International BV)
 Тел.: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Luxembourg/Luxemburg

Lucane Pharma
 (Eurocept International BV)
 Tél/Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Česká republika

Lucane Pharma
 (Eurocept International BV)
 Tél/Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Magyarország

Lucane Pharma
 (Eurocept International BV)
 Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Danmark

Lucane Pharma
 (Eurocept International BV)
 Tlf: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Malta

Lucane Pharma
 (Eurocept International BV)
 Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Deutschland

Lucane Pharma
 (Eurocept International BV)
 Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Nederland

Lucane Pharma
 (Eurocept International BV)
 Tel: +31 35 528 39 57
info@euroceptpharma.com

Eesti

Lucane Pharma
 (Eurocept International BV)
 Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Norge

Lucane Pharma
 (Eurocept International BV)
 Tlf: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Ελλάδα

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)

Τηλ: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

España

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

France

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

Hrvatska

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Ireland

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Ísland

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Sími: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Italia

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Κύπρος

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Τηλ: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Österreich

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)

Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Polska

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Portugal

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

România

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)

Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Slovenija

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Slovenská republika

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Suomi/Finland

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Puh/Tel.: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Sverige

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Latvija

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Дата на последното актуализиране на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Има и връзки към други уебсайтове за редки заболявания и лечения.