

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PHEBURANE 483 mg/g granule.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram granulí obsahuje natrium-fenylbutyrátu 483 mg.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden gram natrium-fenylbutyrátu obsahuje 124 mg (5,4 mmol) sodíku a 768 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Granule.

Bílé až téměř bílé granule.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

PHEBURANE je indikován jako pomocná léčba v průběhu chronické terapie poruch metabolismu močoviny, zahrnujících deficit karbamoylfosfátsyntetázy, ornitin-karbamoyltransferázy nebo argininosukcinátsyntetázy.

Je indikován u všech pacientů s *časnou/neonatální formou* onemocnění (kompletním deficitem enzymu, objevujícím se v průběhu prvních 28 dnů života). Je také indikován u pacientů s *pozdní formou* tohoto onemocnění (částečným deficitem enzymu, který se objevuje po prvním měsíci života), kteří mají v anamnéze hyperamonemickou encefalopatii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem PHEBURANE musí být prováděna pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou poruch metabolismu močoviny.

Dávkování

Denní dávka by měla být upravena podle individuálních potřeb na základě tolerance bílkovin a takového denního příjmu bílkovin v potravě, který je nutný pro podporu růstu a vývoje.

Obvyklá celková denní dávka natrium-fenylbutyrátu v klinické praxi je:

- 450 – 600 mg/kg/den u novorozenců, kojenců a dětí s tělesnou hmotností do 20 kg,
- 9,9 – 13,0 g/m²/den u dětí s tělesnou hmotností vyšší než 20 kg, dospívajících a dospělých.

Bezpečnost a účinnost dávek natrium-fenylbutyrátu nad 20 g/den nebyla stanovena.

Monitorování léčby

Plazmatické hladiny amoniaku, argininu, esenciálních aminokyselin (zejména aminokyselin s rozvětveným řetězcem), karnitinu a sérových proteinů by měly být udržovány v normálním rozmezí. Hladina glutaminu v plazmě by měla být udržována na hladinách pod 1 000 μmol/l.

Péče o výživu

Přípravek PHEBURANE musí být užíván v kombinaci s omezením příjmu bílkovin ve stravě, a v některých případech i se suplementací esenciálních aminokyselin a karnitinu.

Suplementace citrulinem a argininem je nutná u pacientů s diagnózou *neonatální formy* deficitu karbamoylfosfátsyntetázy nebo ornitin-karbamoyltransferázy v dávkách 0,17 g/kg/den nebo 3,8 g/m²/den.

Suplementace argininem je nutná u pacientů s diagnózou deficitu argininosukcinátsyntetázy v dávkách 0,4 – 0,7 g/kg/den nebo 8,8 – 15,4 g/m²/den.

Je-li indikována nízkokalorická suplementace, je doporučován produkt neobsahující bílkoviny.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin a jater

Vzhledem k tomu, že játra a ledviny se podílí na metabolismu a vylučování natrium-fenylbutyrátu, měli by pacienti se sníženou funkcí jater a ledvin užívat přípravek PHEBURANE s opatrností.

Způsob podání

Přípravek PHEBURANE se podává perorálně. Protože se granule přípravku PHEBURANE rozpouští pomalu, nemá být přípravek podáván nazogastrickou sondou nebo gastrostomickou kanylou.

Celková denní dávka má být rozdělena na stejné dávky, které se podávají s každým jídlem nebo při každém krmení (např. u malých dětí 4–6krát za den). Granule se polykají přímo a zapíjejí se nápojem (například vodou, ovocnými džusy, umělým mlékem pro kojence neobsahujícím proteiny) nebo mohou být nasypány na lžičku pevné stravy (například šťouchaných brambor nebo jablečného pyré), v tom případě je důležité spolknout je okamžitě, aby se zachovalo zastření chuti.

Dávka přípravku PHEBURANE je vyjádřena v gramech natrium-fenylbutyrátu. Dodávána je kalibrovaná odměrná lžička se stupnicí po 250 mg, která umožňuje dávkování až do 3 g natrium-fenylbutyrátu.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- těhotenství,
- kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obsah klinicky významných elektrolytů

- Přípravek PHEBURANE obsahuje 124 mg (5,4 mmol) sodíku v jednom gramu natrium-fenylbutyrátu, což odpovídá maximální denní dávce 2,5 mg (108 mmol) sodíku na 20 g natrium-fenylbutyrátu. Přípravek PHEBURANE by měl být proto užíván s opatrností u pacientů s městnavým srdečním selháním nebo těžkou formou renální insuficience a u klinických stavů s retencí sodíku s otoky.
- Během léčby se mají monitorovat hladiny kalia v séru, protože vylučování fenylacetylglutaminu ledvinami může indukovat ztráty kalia močí.

Obecná rizika

- U řady pacientů se může objevit akutní hyperamonemická encefalopatie, i když jsou léčeni.
- Přípravek PHEBURANE se nedoporučuje k léčbě akutní hyperamonemie, která představuje naléhavý zdravotní stav.

Pomocné látky se známým účinkem

1. Tento léčivý přípravek obsahuje 124 mg (5,4 mmol) sodíku v jednom gramu natrium-fenylbutyrátu, což odpovídá 6,2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Maximální denní dávka tohoto léčivého přípravku obsahuje 2,5 g sodíku ve 20 g natrium-fenylbutyrátu, což odpovídá 125 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Obsah sodíku v přípravku PHEBURANE je považován za vysoký. To je nutné vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

2. Tento léčivý přípravek obsahuje 768 mg sacharózy v jednom gramu natrium-fenylbutyrátu. Tuto skutečnost je nutné vzít v úvahu u pacientů s diabetes mellitus. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání probenecidu může ovlivnit vylučování konjugátu natrium-fenylbutyrátu ledvinami.

Byly publikovány zprávy o hyperamonemii indukované haloperidolem a valproátem.

Kortikosteroidy mohou vyvolat rozpad tělesných proteinů a zvýšení plazmatických hladin amoniaku. Je doporučováno častější monitorování plazmatických hladin amoniaku při užívání těchto léčivých přípravků.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

U žen ve fertilním věku je nutné použít účinné antikoncepční prostředky.

Těhotenství

Údaje o podávání natrium-fenylbutyrátu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Pheburane je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci.

Kojení

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování natrium-fenylbutyrátu do mléka (viz bod 5.3). Není známo, zda se natrium-fenylbutyrát/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence /děti nelze vyloučit. Podávání přípravku PHEBURANE je během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné důkazy o účinku natrium-fenylbutyrátu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek PHEBURANE má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích s natrium-fenylbutyrátem mělo 56 % pacientů nejméně jednu nežádoucí příhodu a 78 % těchto nežádoucích příhod bylo považováno za nesouvisející s natrium-fenylbutyrátem.

Nežádoucí účinky postihovaly převážně reprodukční a gastrointestinální systém.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v následující tabulce podle tělesných systémů a jejich výskytu. Výskyt je definovaný jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	časté	anemie, trombocytopenie, leukopenie, leukocytóza, trombocytóza
	méně časté	aplastická anemie, ekchymóza
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	časté	metabolická acidóza, alkalóza, snížení chuti k jídlu
<i>Psychiatrické poruchy</i>	časté	deprese, podrážděnost
<i>Poruchy nervového systému</i>	časté	synkopa, bolest hlavy
<i>Srdeční poruchy</i>	časté	otoky
	méně časté	arytmie
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	časté	bolest břicha, zvracení, nauzea, zácpa, dysgeuzie
	méně časté	pankreatitida, peptický vřed, krvácení z konečníku, gastritida
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	časté	vyrážka, nepříjemný tělesný zápach
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	časté	renální tubulární acidóza
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	velmi časté	amenorea, nepravidelné menstruační krvácení
<i>Vyšetření</i>	časté	snížení hladiny draslíku, albuminu, celkové bílkoviny a fosfátu, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, aminotransferáz, bilirubinu, kyseliny močové, chloridů, fosfátu a sodíku, zvýšení tělesné hmotnosti

Popis vybraných nežádoucích účinků

Byl popsán případ pravděpodobné toxické reakce na natrium-fenylbutyrát (450 mg/kg/den) u 18leté pacientky s anorexií, u které se vyvinula metabolická encefalopatie s laktátovou acidózou, těžkou hypokalemií, pancytopenií, periferní neuropatií a pankreatitidou. Po snížení dávky se pacientka uzdravila s výjimkou epizod recidivující pankreatitidy, která nakonec urychlila vysazení léčby.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Vyskytl se jeden případ předávkování u 5měsíčního dítěte jako náhodné požití dávky 10 g (1 370 mg/kg). U pacienta se vyskytl průjem, podrážděnost a metabolická acidóza s hypokalemií. Tyto příznaky u pacienta vymizely během 48 hodin po symptomatické terapii.

Tyto příznaky odpovídají akumulaci fenylacetátu, která se projevila jako neurotoxicita limitovaná dávkou při intravenózním podávání v dávkách do 400 mg/kg/den. Mezi projevy neurotoxicity patřily hlavně somnolence, únava a omámení. Méně častými projevy neurotoxicity byly zmatenost, bolesti hlavy, porucha chuti, snížení sluchu, dezorientace, porucha paměti a exacerbace přítomné neuropatie.

V případě předávkování je nutno přerušit léčbu a zahájit podpůrná opatření. Hemodialýza nebo peritoneální dialýza může být prospěšná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiné přípravky pro léčbu různých poruch trávicího traktu a metabolismu, různé přípravky pro léčbu trávicího traktu a metabolismu, ATC kód: A16AX03.

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Natrium-fenylbutyrát je prekursor a je rychle metabolizován na fenylacetát. Fenylacetát je metabolicky aktivní sloučenina, jež se acylací konjuguje s glutaminem a tvoří fenylacetylglutamin, který je vylučován ledvinami. Molární množství fenylacetylglutaminu je srovnatelné s močovinou (každý obsahuje 2 mol dusíku), a poskytuje tedy alternativní prostředek pro vylučování odpadního dusíku.

Klinická účinnost a bezpečnost

Na základě studií sledujících vylučování fenylacetylglutaminu u pacientů s poruchami metabolismu močoviny je možno odhadnout, že na každý podaný gram natrium-fenylbutyrátu se vytvoří mezi 0,12 a 0,15 g fenylacetylglutaminu. Výsledkem toho je, že natrium-fenylbutyrát snižuje zvýšené plasmatické hladiny amoniaku a glutaminu u pacientů s poruchami metabolismu močoviny. Je důležité stanovit diagnózu v časně fázi a zahájit léčbu okamžitě, aby došlo ke zlepšení přežívání a klinického výsledku.

U pacientů s *pozdní formou deficitu*, včetně žen s heterozygotní formou deficitu ornitin-karbamoyltransferázy, kteří překonali hyperamonemickou encefalopatii a byli dlouhodobě léčeni omezením bílkovin ve stravě a natrium-fenylbutyrátem, byl výskyt přežívání 98 %. Většina pacientů měla výsledky IQ testů v průměru odpovídajícímu nízkému průměru/hraničnímu rozmezí mentální retardace. Výkonnost jejich rozpoznávacích funkcí zůstala relativně stabilní v průběhu užívání fenylbutyrátu. Exacerbace existujícího neurologického postižení není během léčby pravděpodobná a u některých pacientů může perzistovat neurologická porucha.

Přípravek PHEBURANE může být nutné užívat celoživotně, pokud není volbou ortotopická transplantace jater.

Pediatrická populace

Dříve měla *neonatální forma* poruchy metabolismu močoviny během prvního roku života téměř vždy fatální průběh, a to i v případě, že byla léčena peritoneální dialýzou a esenciálními aminokyselinami, nebo pomocí jejich analog neobsahujících dusík. Při hemodialýze došlo při použití alternativních metabolických cest vylučování odpadního dusíku (natrium-fenylbutyrátu, natrium-benzoátu a natrium-fenylacetátu), omezení bílkovin ve stravě a v některých případech suplementace esenciálními aminokyselinami ke zvýšení přežívání na téměř 80 % u novorozenců, u nichž byla diagnóza stanovena po porodu (ale v průběhu prvního měsíce života), a většina úmrtí se vyskytla v průběhu ataky akutní hyperamonemické encefalopatie. U pacientů s neonatální formou onemocnění byl zaznamenán vysoký výskyt mentální retardace.

U pacientů, u nichž byla stanovena diagnóza v průběhu těhotenství a kteří byli léčeni před výskytem ataky hyperamonemické encefalopatie, bylo přežívání 100%, ale i u těchto pacientů došlo k mnoha následným poruchám kognitivních funkcí a k dalším neurologickým výpadkům.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Je známo, že fenylbutyrát je oxidován na fenylacetát, který pomocí enzymatické konjugace s glutaminem v játrech a ledvinách tvoří fenylacetylglutamin. Fenylacetát je také hydrolyzován pomocí esteráz v játrech a krvi.

Koncentrace fenylbutyrátu a jeho metabolitů v plazmě a moči byly získány u normálních dospělých jedinců nalačno, kteří dostávali natrium-fenylbutyrát v jednotlivých dávkách 5 g, a u pacientů s poruchou metabolismu močoviny, hemoglobinopatiemi a cirhózou, kteří dostávali natrium-fenylbutyrát v jednotlivých a opakovaných perorálních dávkách do 20 g/den (nekontrolované studie). Farmakokinetika fenylbutyrátu a jeho metabolitů byla také sledována u pacientů s nádorovým onemocněním po intravenózní aplikaci natrium-fenylbutyrátu (do 2 g/m²) nebo fenylacetátu v infuzi.

Absorpce

Fenylbutyrát se rychle vstřebává při podmínkách nalačno. Po jednorázové perorální dávce 5 g natrium-fenylbutyrátu v tabletách byly zaznamenány měřitelné plazmatické hladiny fenylbutyrátu 15 minut po podání dávky. Průměrná doba pro dosažení maximální koncentrace byla 1 hodina a průměrná maximální koncentrace 195 µg/ml. Eliminační poločas byl přibližně 0,8 hodiny. Účinek potravy na absorpci není známý.

Distribuce v organismu

Distribuční objem fenylbutyrátu je 0,2 l/kg.

Biotransformace

Po jednotlivé dávce 5 g natrium-fenylbutyrátu ve formě granulí byly zaznamenány měřitelné plazmatické hladiny fenylacetátu 30 minut a fenylacetylglutaminu 60 minut po podání dávky. Průměrná doba pro dosažení maximální koncentrace byla 3,55 hodiny, respektive 3,23 hodiny, a průměrná maximální koncentrace byla 45,3 µg/ml, respektive 62,8 µg/ml. Eliminační poločas byl přibližně 1,3 hodiny, respektive 2,4 hodiny.

Studie u vysokých dávek fenylacetátu podaného intravenózně prokázaly nelineární farmakokinetiku charakterizovanou saturabilním metabolismem u fenylacetylglutaminu. Opakované dávkování fenylacetátu prokázalo indukci clearance.

U většiny pacientů s poruchou metabolismu močoviny nebo s hemoglobinopatiemi, kteří dostávali různé dávky fenylbutyrátu (300 – 650 mg/kg/den až do 20 g/den), nebyla zaznamenána žádná plazmatická hladina fenylacetátu ráno nalačno. U pacientů s poruchou funkce jater může být přeměna fenylacetátu na fenylacetylglutamin relativně pomalejší. Tři pacienti s cirhózou jater (z celkem 6 pacientů), kteří užívali opakované perorální dávky natrium-fenylbutyrátu (20 g/den ve třech dávkách), měli ustálené plazmatické hladiny fenylacetátu třetí den, které byly pětkrát vyšší než hladiny dosažené po první dávce.

U zdravých dobrovolníků byly nalezeny rozdíly u pohlaví ve farmakokinetických parametrech fenylbutyrátu a fenylacetátu (AUC a C_{max} byly přibližně o 30–50 % vyšší u žen), ale tyto rozdíly se neobjevily u fenylacetylglutaminu. To může být způsobeno lipofilitou natrium-fenylbutyrátu a následnými rozdíly v distribučním objemu.

Vylučování

Přibližně 80–100 % léčivého přípravku je vyloučeno ledvinami v průběhu 24 hodin ve formě konjugátu – fenylacetylglutaminu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Prenatální expozice mláďat potkanů fenylacetátu (aktivní metabolit fenylbutyrátu) vedla k lézím kortikálních pyramidových buněk; dendritické výběžky byly delší a tenčí než normálně a snížil se jejich počet (viz bod 4.6).

Když jsou podávány vysoké dávky fenylacetátu (190–474 mg/kg) subkutánně mláďatům potkanů, byla pozorována snížená proliferace a zvýšená ztráta neuronů a rovněž snížení myelinu v CNS. Došlo ke zpomalení dozrávání cerebrálních synapsí a snížení počtu funkčních nervových zakončení v mozečku, což vedlo k poruše růstu mozku (viz bod 4.6).

Natrium-fenylbutyrát byl negativní ve dvou testech na mutagenní vlastnosti, tj. Amesově testu a mikronukleárním testu. Výsledky naznačují, že natrium-fenylbutyrát nevyvolal žádné mutagenní účinky u Amesova testu s metabolickou aktivací nebo bez ní.

Výsledky mikronukleárního testu naznačují, že natrium-fenylbutyrát neměl žádné klastogenní účinky u potkanů, kteří dostávali toxické nebo netoxické dávky (24 a 48 hodin po jednorázovém podání dávek od 878 do 2 800 mg/kg).

Studie sledující kancerogenní vlastnosti a účinky na fertilitu nebyly u natrium-fenylbutyrátu provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Zrněný cukr (sacharóza a kukuřičný škrob),
Hypromelosa,
Ethylcelulosa (N7),
Makrogol 1500,
Povidon K 25.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po prvním otevření spotřebujte do 45 dní.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuplatňuje se.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem a vysoušedlem, obsahující 174 g granulí.
Jedna krabička obsahuje jednu lahvičku.

Dodávána je i kalibrovaná odměrná lžička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

V případě mísení granulí s pevnou stravou nebo tekutinami je důležité, aby byl přípravek spolknut okamžitě po smíchání.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nizozemí

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/822/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. července 2013
Datum posledního prodloužení registrace: 21. března 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropská agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PHEBURANE 350 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje 350 mg natrium-fenylbutyrátu.

Pomocná látka /pomocné látky se známým účinkem

PHEBURANE 350 mg/ml perorální roztok

Jeden gram natrium-fenylbutyrátu obsahuje 5,7 mg aspartamu a 124 mg (5,4 mmol) sodíku.

Příchuť černého rybízu

Jedna kapka příchuti černého rybízu obsahuje 26,55 mg propylenglykolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek PHEBURANE je indikován jako pomocná léčba v průběhu chronické terapie poruch metabolismu močoviny, zahrnujících deficit karbamoylfosfátsyntetázy, ornitin-karbamoyltransferázy nebo argininosukcinátsyntetázy.

Je indikován u všech pacientů s *časnou/neonatální formou* onemocnění (kompletním deficitem enzymu objevujícím se v průběhu prvních 28 dnů života). Je také indikován u pacientů s *pozdní formou* tohoto onemocnění (částečným deficitem enzymu, který se objevuje po prvním měsíci života), kteří mají v anamnéze hyperamonemickou encefalopatii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem PHEBURANE musí být prováděna pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou poruch metabolismu močoviny.

Dávkování

Denní dávka má být upravena podle individuálních potřeb na základě tolerance bílkovin a takového denního příjmu bílkovin v potravě, který je nutný pro podporu růstu a vývoje.

Obvyklá celková denní dávka natrium-fenylbutyrátu v klinické praxi je:

- 450–600 mg/kg/den u novorozenců, kojenců a dětí s tělesnou hmotností do 20 kg;
- 9,9–13 g/m²/den u dětí s tělesnou hmotností vyšší než 20 kg, dospívajících a dospělých.

Bezpečnost a účinnost dávek natrium-fenylbutyrátu nad 20 g/den nebyla stanovena.

Monitorování léčby

Plazmatické hladiny amoniaku, argininu, esenciálních aminokyselin (zejména aminokyselin s rozvětveným řetězcem), karnitinu a sérových proteinů mají být udržovány v normálním rozmezí. Hladina glutaminu v plazmě má být udržována na hladinách pod 1 000 $\mu\text{mol/l}$.

Péče o výživu

Přípravek PHEBURANE musí být užíván v kombinaci s omezením příjmu bílkovin ve stravě, a v některých případech i se suplementací esenciálních aminokyselin a karnitinu. Suplementace citrulinem a argininem je nutná u pacientů s diagnózou *neonatální* formy deficitu karbamoylfosfátsyntetázy nebo ornitin-karbamoyltransferázy v dávkách 0,17 g/kg/den nebo 3,8 g/m²/den.

Suplementace argininem je nutná u pacientů s diagnózou deficitu argininosukcinátsyntetázy v dávce 0,4–0,7 g/kg/den nebo 8,8–15,4 g/m²/den.

Je-li indikována nízkokalorická suplementace, je doporučován produkt neobsahující bílkoviny.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin a jater

Vzhledem k tomu, že játra a ledviny se podílí na metabolismu a vylučování natrium-fenylbutyrátu, mají pacienti se sníženou funkcí jater a ledvin užívat přípravek PHEBURANE s opatrností.

Pediatrická populace

Obvyklá celková denní dávka natrium-fenylbutyrátu v klinické praxi u pediatrických pacientů je:

- 450–600 mg/kg/den u novorozenců, kojenců a dětí s tělesnou hmotností do 20 kg;
- 9,9–13 g/m²/den u dětí s tělesnou hmotností vyšší než 20 kg.

Způsob podání

PHEBURANE perorální roztok se podává perorálně.

Celková denní dávka má být rozdělena na stejné dávky, které se podávají s každým jídlem nebo při každém krmení (např. u malých dětí 4–6krát za den).

Pro přesné měření předepsané dávky perorálního roztoku je k dispozici dávkovací stříkačka se zatlačovacím adaptérem lahvičky (PIBA). PIBA umožňuje připojit dávkovací stříkačku k lahvičce a dávkovat přípravek PHEBURANE perorální roztok.

K odměření dávky přípravku PHEBURANE perorální roztok lze použít pouze dávkovací stříkačku dodanou s přípravkem PHEBURANE perorální roztok. K podání přípravku PHEBURANE perorální roztok nesmí být použity žádné jiné prostředky/lžíce/stříkačky.

Stříkačka je opatřena stupnicí vyjádřenou v gramech natrium-fenylbutyrátu (od 0,5 g do 3 g natrium-fenylbutyrátu).

PHEBURANE perorální roztok lze také podávat nazogastrickou sondou nebo gastrostomickou kanylou.

Pokyny pro perorální podání a podání nazogastrickou sondou nebo gastrostomickou kanylou jsou uvedeny v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- těhotenství;
- kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obsah klinicky významných elektrolytů

- Jeden gram natrium-fenylbutyrátu (2,86 ml přípravku PHEBURANE perorální roztok) obsahuje 124 mg (5,4 mmol) sodíku. Maximální denní dávka natrium-fenylbutyrátu je 20 g (57,14 ml přípravku PHEBURANE perorální roztok), což by vedlo k podání odpovídajícího množství: 2,5 g (108 mmol) sodíku na 20 g natrium-fenylbutyrátu, což je maximální denní dávka. Přípravek PHEBURANE má být proto užíván s opatrností u pacientů s městnavým srdečním selháním nebo těžkou formou renální insuficience a u klinických stavů s retencí sodíku s otoky.
- Během léčby se mají monitorovat hladiny kaliumu v séru, protože vylučování fenylacetylglutaminu ledvinami může indukovat ztráty kaliumu močí.

Obecná rizika

- U řady pacientů se může objevit akutní hyperamonemická encefalopatie, i když jsou léčeni.
- PHEBURANE perorální roztok se nedoporučuje k léčbě akutní hyperamonemie, která představuje naléhavý zdravotní stav.

Pomocné látky se známým účinkem

PHEBURANE 350 mg/ml perorální roztok

- Tento léčivý přípravek obsahuje 124 mg (5,4 mmol) sodíku v jednom gramu natrium-fenylbutyrátu, což odpovídá 6,2 % doporučeného maximálního denního příjmu 2 g sodíku pro dospělého podle WHO.
Maximální denní dávka tohoto léčivého přípravku obsahuje 2,5 g sodíku, což odpovídá 125 % doporučeného maximálního denního příjmu 2 g sodíku pro dospělého podle WHO.
PHEBURANE perorální roztok se považuje za přípravek s vysokým obsahem sodíku. To je nutné vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.
- Tento léčivý přípravek obsahuje 5,7 mg aspartamu v jednom gramu natrium-fenylbutyrátu. Aspartam je zdrojem fenylalaninu. Může být škodlivý u osob, které mají fenylketonurii (PKU), vzácné genetické onemocnění, při kterém se v těle hromadí fenylalanin, protože ho tělo nedokáže správně odstranit. Nejsou k dispozici neklinické ani klinické údaje, na základě kterých by bylo možné hodnotit použití aspartamu (E951) u kojenců ve věku do 12 týdnů.

Příchuť černého rybízu

Příchuť černého rybízu obsahuje 26,55 mg propylenglykolu v jedné kapce.

Pokud je Vaše dítě mladší 4 týdnů, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než mu podáte tuto příchuť, a to zejména pokud užívá jiné léčivé přípravky, které obsahují propylenglykol nebo alkohol.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání probenecidu může ovlivnit vylučování konjugátu natrium-fenylbutyrátu ledvinami. Byly publikovány zprávy o hyperamonemii indukované haloperidolem a valproátem.

Kortikosteroidy mohou vyvolat rozpad tělesných proteinů a zvýšení plazmatických hladin amoniaku. Je doporučováno častější monitorování plazmatických hladin amoniaku při užívání těchto léčivých přípravků.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

U žen ve fertilním věku je nutné použít účinné antikoncepční prostředky.

Těhotenství

Údaje o podávání natrium-fenylbutyrátu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek PHEBURANE je během těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci.

Kojení

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování natrium-fenylbutyrátu/metabolitů do mléka (viz bod 5.3). Není známo, zda se natrium-fenylbutyrát/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Podávání přípravku PHEBURANE je během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné důkazy o účinku natrium-fenylbutyrátu na plodnost.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek PHEBURANE má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích s natrium-fenylbutyrátem mělo 56 % pacientů nejméně jednu nežádoucí příhodu a 78 % těchto nežádoucích příhod bylo považováno za nesouvisející s natrium-fenylbutyrátem.

Nežádoucí účinky postihovaly převážně reprodukční a gastrointestinální systém.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v následující tabulce podle tělesných systémů a jejich výskytu. Výskyt se definuje jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Anemie, trombocytopenie, leukopenie, leukocytóza, trombocytóza
	Méně časté	Aplastická anemie, ekchymóza
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Metabolická acidóza, alkalóza, snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Časté	Deprese, podrážděnost
Poruchy nervového systému	Časté	Synkopa, bolest hlavy
Srdeční poruchy	Časté	Edém
	Méně časté	Arytmie
Gastrointestinální poruchy	Časté	Bolest břicha, zvracení, nauzea, zácpa, dysgeuzie
	Méně časté	Pankreatitida, peptický vřed, rektální krvácení, gastritida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka, nepříjemný tělesný zápach
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Renální tubulární acidóza
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Velmi časté	Amenorea, nepravidelná menstruace
Vyšetření	Časté	Snížená hladina draslíku, albuminu, celkových bílkovin a fosfátů v krvi. Zvýšená alkalická fosfatáza, transaminázy, bilirubin, kyselina močová, chlorid, fosfát a sodík v krvi. Zvýšená tělesná hmotnost

Popis vybraných nežádoucích účinků

Byl popsán případ pravděpodobné toxické reakce na natrium-fenylbutyrát (450 mg/kg/den) u 18leté pacientky s anorexií, u které se vyvinula metabolická encefalopatie s laktátovou acidózou, těžkou hypokalemií, pancytopenií, periferní neuropatií a pankreatitidou. Po snížení dávky se pacientka uzdravila s výjimkou epizod recidivující pankreatitidy, která nakonec urychlila vysazení léčby.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Vyskytl se jeden případ předávkování u 5měsíčního dítěte jako náhodné požití dávky 10 g (1 370 mg/kg). U pacienta se vyskytl průjem, podrážděnost a metabolická acidóza s hypokalémií. Tyto příznaky u pacienta vymizely během 48 hodin po symptomatické terapii. Tyto příznaky odpovídají akumulaci fenylacetátu, která se projevila jako neurotoxicita limitovaná dávkou při intravenózním podávání v dávkách do 400 mg/kg/den. Mezi projevy neurotoxicity patřily hlavně somnolence, únava a omámení. Méně častými projevy neurotoxicity byly zmatenost, bolesti hlavy, porucha chuti, snížení sluchu, dezorientace, porucha paměti a exacerbace přítomné neuropatie.

V případě předávkování je nutno přerušit léčbu a zahájit podpurná opatření. Prospěšná může být hemodialýza nebo peritoneální dialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiné přípravky pro léčbu různých poruch trávicího traktu a metabolismu, různé přípravky pro léčbu trávicího traktu a metabolismu, ATC kód: A16AX03.

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Natrium-fenylbutyrát je prekurzor a je rychle metabolizován na fenylacetát. Fenylacetát je metabolicky aktivní sloučenina, jež se acylací konjuguje s glutaminem a tvoří fenylacetylglutamin, který je vylučován ledvinami. Molární množství fenylacetylglutaminu je srovnatelné s močovinou (každý obsahuje 2 moly dusíku), a poskytuje tedy alternativní prostředek pro vylučování odpadního dusíku.

Klinická účinnost a bezpečnost

Na základě studií sledujících vylučování fenylacetylglutaminu u pacientů s poruchami metabolismu močoviny je možno odhadnout, že na každý podaný gram natrium-fenylbutyrátu se vytvoří mezi 0,12 a 0,15 g fenylacetylglutaminu. Výsledkem toho je, že natrium-fenylbutyrát snižuje zvýšené plazmatické hladiny amoniaku a glutaminu u pacientů s poruchami metabolismu močoviny. Je důležité stanovit diagnózu v časně fázi a zahájit léčbu okamžitě, aby došlo ke zlepšení přežívání a klinického výsledku.

U pacientů s *pozdní formou deficitu*, včetně žen s heterozygotní formou deficitu ornitin-karbamoyltransferázy, kteří překonali hyperamonemickou encefalopatii a byli dlouhodobě léčeni omezením bílkovin ve stravě a natrium-fenylbutyrátem, byl výskyt přežívání 98 %. Většina pacientů měla výsledky IQ testů v průměru odpovídajícímu nízkému průměru/hraničnímu rozmezí mentální retardace. Výkonnost jejich rozpoznávacích funkcí zůstala relativně stabilní v průběhu užívání fenylbutyrátu. Reverse již existujícího neurologického postižení není během léčby pravděpodobná a u některých pacientů může perzistovat neurologická porucha.

PHEBURANE perorální roztok může být nutné užívat celoživotně, pokud není volbou ortotopická transplantace jater.

Pediatrická populace

Dříve měla *neonatální forma* poruchy metabolismu močoviny během prvního roku života téměř vždy fatální průběh, a to i v případě, že byla léčena peritoneální dialýzou a esenciálními aminokyselinami, nebo pomocí jejich analog neobsahujících dusík. Při hemodialýze došlo při použití alternativních metabolických cest vylučování odpadního dusíku (natrium-fenylbutyrátu, natrium-benzoátu a natrium-fenylacetátu), omezení bílkovin ve stravě a v některých případech suplementace esenciálními aminokyselinami ke zvýšení přežívání na téměř 80 % u novorozenců, u nichž byla diagnóza stanovena po porodu (ale v průběhu prvního měsíce života), a většina úmrtí se vyskytla v průběhu ataky akutní hyperamonemické encefalopatie. U pacientů s neonatální formou onemocnění byl zaznamenán vysoký výskyt mentální retardace.

U pacientů, u nichž byla stanovena diagnóza v průběhu těhotenství a kteří byli léčeni před výskytem ataky hyperamonemické encefalopatie, bylo přežívání 100%, ale i u těchto pacientů došlo k mnoha následným poruchám kognitivních funkcí a k dalším neurologickým výpadkům.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Je známo, že fenylbutyrát je oxidován na fenylacetát, který pomocí enzymatické konjugace s glutaminem v játrech a ledvinách tvoří fenylacetylglutamin. Fenylacetát je také hydrolyzován pomocí esteráz v játrech a krvi.

Koncentrace fenylbutyrátu a jeho metabolitů v plazmě a moči byly získány u normálních dospělých jedinců nalačno, kteří dostávali natrium-fenylbutyrát v jednotlivých dávkách 5 g, a u pacientů s poruchou metabolismu močoviny, hemoglobinopatiemi a cirhózou, kteří dostávali natrium-fenylbutyrát v jednotlivých a opakovaných perorálních dávkách do 20 g/den (nekontrolované studie). Farmakokinetika fenylbutyrátu a jeho metabolitů byla také sledována u pacientů s nádorovým onemocněním po intravenózní aplikaci natrium-fenylbutyrátu (do 2 g/m²) nebo fenylacetátu v infuzi.

Absorpce

Fenylbutyrát se rychle vstřebává při podmínkách nalačno. V podmínkách po jídle v otevřené farmakokinetické studii s jednorázovou dávkou (CPA 537-21) byly po jednorázové perorální dávce 5 g natrium-fenylbutyrátu ve formě perorálního roztoku zaznamenány měřitelné plazmatické hladiny fenylbutyrátu 10 minut po podání dávky. Průměrná doba pro dosažení maximální koncentrace byla 0,5 hodiny a průměrná maximální koncentrace 150,44 µg/ml. Eliminační poločas byl odhadnut na 0,63 hodiny.

Distribuce

Distribuční objem fenylbutyrátu je 0,2 l/kg.

Biotransformace

Po jednotlivé dávce 5 g natrium-fenylbutyrátu ve formě granulí byly zaznamenány měřitelné plazmatické hladiny fenylacetátu 30 minut a fenylacetylglutaminu 60 minut po podání dávky. Průměrná doba pro dosažení maximální koncentrace byla 3,55 hodiny, respektive 3,23 hodiny, a průměrná maximální koncentrace byla 45,3 µg/ml, respektive 62,8 µg/ml. Eliminační poločas byl přibližně 1,3 hodiny, respektive 2,4 hodiny.

Studie u vysokých dávek fenylacetátu podaného intravenózně prokázaly nelineární farmakokinetiku charakterizovanou saturabilním metabolismem u fenylacetylglutaminu. Opakované dávkování fenylacetátu prokázalo indukci clearance.

U většiny pacientů s poruchou metabolismu močoviny nebo s hemoglobinopatiemi, kteří dostávali různé dávky fenylbutyrátu (300–650 mg/kg/den až do 20 g/den), nebyla zaznamenána žádná plazmatická hladina fenylacetátu ráno nalačno. U pacientů s poruchou funkce jater může být přeměna fenylacetátu na fenylacetylglutamin relativně pomalejší. Tři pacienti s cirhózou jater (z celkem 6 pacientů), kteří užívali opakované perorální dávky natrium-fenylbutyrátu (20 g/den ve třech dávkách), měli ustálené plazmatické hladiny fenylacetátu třetí den, které byly pětikrát vyšší než hladiny dosažené po první dávce.

U zdravých dobrovolníků byly nalezeny rozdíly u pohlaví ve farmakokinetických parametrech fenylbutyrátu a fenylacetátu (AUC a C_{max} byly přibližně o 30–50 % vyšší u žen), ale tyto rozdíly se neobjevily u fenylacetylglutaminu. To může být způsobeno lipofilitou natrium-fenylbutyrátu a následnými rozdíly v distribučním objemu.

Eliminace

Přibližně 80–100 % léčivého přípravku je vyloučeno ledvinami v průběhu 24 hodin ve formě konjugátu – fenylacetylglutaminu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Prenatální expozice mláďat potkanů fenylacetátu (aktivní metabolit fenylbutyrátu) vedla k lézím kortikálních pyramidových buněk; dendritické výběžky byly delší a tenčí než normálně a snížil se jejich počet (viz bod 4.6).

Když byly podávány vysoké dávky fenylacetátu (190–474 mg/kg) subkutánně mláďatům potkanů, byla pozorována snížená proliferace a zvýšená ztráta neuronů a rovněž snížení myelinu v CNS. Došlo ke zpomalení dozrávání cerebrálních synapsí a snížení počtu funkčních nervových zakončení v mozečku, což vedlo k poruše růstu mozku (viz bod 4.6).

Natrium-fenylbutyrát byl negativní ve dvou testech na mutagenní vlastnosti, tj. Amesově testu a mikronukleárním testu. Výsledky naznačují, že natrium-fenylbutyrát nevyvolal žádné mutagenní účinky u Amesova testu s metabolickou aktivací nebo bez ní. Výsledky mikronukleárního testu naznačují, že natrium-fenylbutyrát neměl žádné klastogenní účinky u potkanů, kteří dostávali toxické nebo netoxické dávky (24 a 48 hodin po jednorázovém podání dávek od 878 do 2 800 mg/kg).

Studie sledující kancerogenní vlastnosti a účinky na fertilitu nebyly u natrium-fenylbutyrátu provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Perorální roztok

Čištěná voda
Aspartam (E951)
Sukralóza
Glycerol
Hyetelóza

Příchuti

Příchuť černého rybízu

Příchuť černého rybízu a máty, obsahuje propylenglykol (E1520).

Citronovo-mátová příchuť

Citronová a mátová příchuť.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Perorální roztok

Neotevřená lahvička: 3 roky
Po prvním otevření: 4 týdny

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z hnědého skla s objemem 100 ml uzavřená plastovým uzávěrem zabezpečeným proti otevření dětmi.

Existují 2 typy balení, jmenovitě balení s příchutěmi a balení bez příchutí

Jedno balení obsahuje:

- jednu lahvičku z hnědého skla obsahující 100 ml přípravku PHEBURANE perorální roztok;
- jednu dávkovací stříkačku s rozmezím dávek 0,5 g až 3 g v krocích po 0,25 s připojeným adaptérem lahvičky (PIBA). Stupnice dávkovací stříkačky je vyjádřena v gramech natrium-fenylbutyrátu.

Balení s příchutěmi také obsahuje

- jednu lahvičku z hnědého skla obsahující 3 ml citronovo-mátové příchuti;
- jednu lahvičku z hnědého skla obsahující 3 ml příchuti černého rybízu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

PHEBURANE perorální roztok je připraven k použití.

Perorální podání

- Lahvičku s přípravkem PHEBURANE perorální roztok je třeba otevřít stlačením víčka dolů a otočením doleva.
- Dávkovací stříkačka s označením CE je připojena k adaptéru lahvičky.
- Adaptér lahvičky se umístí/zatlačí do hrdla otevřené lahvičky, zatímco je v ní stříkačka.
- Lahvička se obrátí dnem vzhůru.
- Požadovaná dávka přípravku PHEBURANE perorální roztok (viz bod 4.2) se odebere z lahvičky (odpovídající počtu předepsaných gramů natrium-fenylbutyrátu a podle množství, které má být podáno s příslušným jídlem) pomocí dávkovací stříkačky.
- Dávkovací stříkačka s přípravkem PHEBURANE se odpojí od adaptéru lahvičky a množství přípravku PHEBURANE perorální roztok se poté vyprázdní z dávkovací stříkačky do sklenice s minimálně 20 ml vody.
- PHEBURANE perorální roztok má neutrální chuť. Pro zlepšení chuti může být do sklenice vody přidána jedna kapka preferované příchuti, roztok se jemně promíchá a poté se vypije (pokud by jedna kapka příchutě neposkytla dostatečnou intenzitu chuti, pacient může použít 2 kapky). Roztok s citronovo-mátovou příchutí je méně viskózní než roztok s příchutí černého rybízu, a proto může vést k přidání více než 2 kapek. Doporučujeme proto pečlivě odměřit citronovo-mátovou příchut' a zajistit přidání pouze jedné kapky.
- Lahvička s přípravkem PHEBURANE perorální roztok se uzavírá bez vyjmutí adaptéru vloženého do hrdla lahvičky.

Příprava k podání nazogastrickou sondou nebo gastrostomickou kanylou

PHEBURANE perorální roztok lze podávat pomocí sond o průměru 2 mm (7–8 French) a větších.

U pacientů, kterým je nutné podávat natrium-fenylbutyrát trvale nebo v určitých časech během dne (např. v noci) prostřednictvím nazogastrické sondy nebo gastrostomické kanyly, lze tyto cesty použít k podání přípravku PHEBURANE perorální roztok podle níže uvedených pokynů:

- U perorálního podání je třeba dodržet výše uvedené kroky 1 až 5.
- Přípravek PHEBURANE perorální roztok je připraven k použití a není jej nutné ředit.

- Při použití pomoci nazogastrické sondy / gastrostomické kanyly nepřidávejte příchutě.
- Špička stříkačky naplněné léčivým přípravkem se nasadí na špičku nazogastrické sondy / gastrostomické kanyly.
- K podání dávky přípravku PHEBURANE perorální roztok do nazogastrické sondy / gastrostomické kanyly je třeba použít píst dávkovací stříkačky.
- Po podání je třeba sondu jednou propláchnout adekvátním množstvím vlažné vody a nechat odkapat. Dospělí mají použít 20 ml vlažné vody. Pro děti s tělesnou hmotností do 20 kg a novorozence se použijí 3 ml vody.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eurocept International BV
 Trapgans 5
 1244 RL Ankeveen
 Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/13/822/006
 EU/1/13/822/007

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. července 2013
 Datum posledního prodloužení registrace: 21. března 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nizozemsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

1. Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

2. Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

1. na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
2. při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

KRABÍČKA A ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PHEBURANE 483 mg/g granule
natrium-fenylbutyrát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden gram granulí obsahuje natrium-fenylbutyrát 483 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

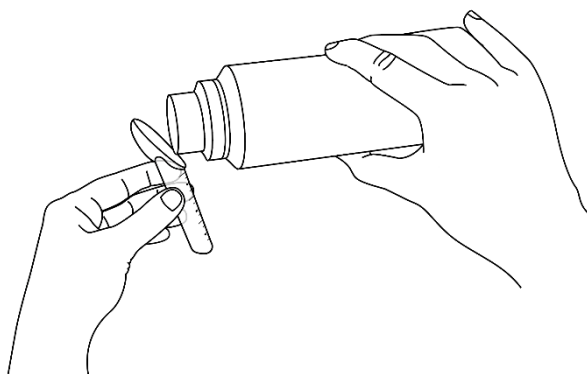
Obsahuje sodík a sacharózu.
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule.
Krabička: jedna lahvička se 174 g granulí.
Lahvička: 174 g granulí.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Používejte pouze kalibrovanou odměrnou lžičku.



6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

Po prvním otevření spotřebujte do 45 dní.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/822/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

PHEBURANE 483 mg/g [pouze vnější obal]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

KRABÍČKA A ŠTÍTEK LAHVIČKY 100 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PHEBURANE 350 mg/ml perorální roztok
natrium-fenylbutyrát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje 350 mg natrium-fenylbutyrátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje aspartam a sodík.

Krabička: Příchut' černého rybízu obsahuje propylenglykol
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální roztok

Krabička

Jedna lahvička se 100 ml perorálního roztoku
Jedna lahvička s 3 ml citronovo-mátové příchutě
Jedna lahvička s 3 ml příchutě černého rybízu
Jedna dávkovací stříkačka + adaptér lahvičky

Štítek lahvičky

100 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Používejte pouze dodanou dávkovací stříkačku.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po prvním otevření spotřebujte do 4 týdnů.

9 ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/822/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Krabička:
PHEBURANE 350 mg/ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITELNÉ PRO ČLOVĚKA

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

KRABÍČKA A ŠTÍTEK LAHVIČKY 100 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PHEBURANE 350 mg/ml perorální roztok
natrium-fenylbutyrát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje 350 mg natrium-fenylbutyrátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje aspartam a sodík.
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální roztok

Krabička

Jedna lahvička se 100 ml perorálního roztoku
Jedna dávkovací stříkačka + adaptér lahvičky

Štítek lahvičky

100 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Používejte pouze dodanou dávkovací stříkačku.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Po prvním otevření spotřebujte do 4 týdnů.

9 ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/822/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Krabička:
PHEBURANE 350 mg/ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITELNÉ PRO ČLOVĚKA
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY S PŘÍCHUTÍ ČERNÉHO RYBÍZU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Příchuť černého rybízu pro Pheburane perorální roztok 350 mg/ml

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

3. POUŽITELNOST

EXP
Zlikvidujte 4 týdny po prvním otevření.

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

3 ml

6. JINÉ

Obsahuje E1520.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY S CITRONOVO-MÁTOVOU PŘÍCHUTÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Citronovo-mátová příchut' pro Pheburane perorální roztok 350 mg/ml

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

3. POUŽITELNOST

EXP
Zlikvidujte 4 týdny po prvním otevření.

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

3 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

PHEBURANE 483 mg/g granule

natrium-fenylbutyrát

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

1. Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
2. Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
3. Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
4. Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek PHEBURANE a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PHEBURANE užívat
3. Jak se přípravek PHEBURANE užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek PHEBURANE uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek PHEBURANE a k čemu se používá

Přípravek PHEBURANE obsahuje léčivou látku natrium-fenylbutyrát, která se používá k léčbě pacientů všech věkových kategorií s poruchami metabolismu močoviny. Tyto vzácné poruchy vznikají z důvodu nedostatku určitých jaterních enzymů, které jsou nutné k odstranění odpadního dusíku ve formě amoniaku.

Dusík je stavebním prvkem proteinů (bílkovin), které jsou podstatnou součástí stravy, kterou jíme. Při odbourávání proteinů po jídle v těle vzniká odpadní dusík ve formě amoniaku, který se hromadí, protože tělo jej není schopné vyloučit. Zvýšená hladina amoniaku v krvi (amonemie) je zvláště toxická pro mozek a v závažných případech vede ke snížení hladiny vědomí a kómatu.

Tento léčivý přípravek napomáhá tělu odstraňovat odpadní dusík, čímž snižuje množství amoniaku ve Vašem těle. Přípravek PHEBURANE se nicméně musí užívat spolu s dietou omezující proteiny, navrženou konkrétně pro Vás lékařem a dietologem. Tuto dietu musíte pečlivě dodržovat.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PHEBURANE užívat

Neužívejte přípravek PHEBURANE:

- jestliže jste alergický(á) na natrium-fenylbutyrát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste těhotná,
- jestliže kojíte.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku PHEBURANE se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

1. jestliže trpíte městnavým srdečním selháním (typem srdečního onemocnění, kdy srdce nemůže přečerpávat tělem dostatek krve) nebo sníženou funkcí ledvin,
2. jestliže máte sníženou funkci ledvin nebo jater, protože přípravek PHEBURANE je z těla vylučován ledvinami a játry

Přípravek PHEBURANE nezabrání výskytu akutního nadbytku amoniaku v krvi, což je okolnost, která obvykle představuje naléhavý zdravotní stav. Pokud k tomu dojde, objeví se u Vás příznaky, jako je nevolnost (nauzea), zvracení, zmatenost a budete potřebovat okamžitou lékařskou pomoc.

Pokud je u Vás nutné provést laboratorní testy, je důležité upozornit lékaře, že užíváte přípravek PHEBURANE, protože natrium-fenylbutyrát může ovlivňovat výsledky některých laboratorních testů (např. stanovení elektrolytů nebo bílkovin v krvi nebo jaterní funkční testy).

V případě jakékoli pochybnosti se obraťte na svého lékaře nebo lékárníka.

Další léčivé přípravky a přípravek PHEBURANE

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Je zvláště důležité, abyste informovali svého lékaře, pokud užíváte léčivé přípravky obsahující:

1. valproát (léčivý přípravek proti epilepsii),
2. haloperidol (používaný k léčbě některých psychotických poruch),
3. kortikosteroidy (léčivé přípravky, které se používají k úlevě v zanícených částech těla),
4. probenecid (k léčbě hyperurikémie, vysoké hladiny kyseliny močové v krvi, která bývá přítomna u dny).

Tyto léčivé přípravky mohou ovlivnit účinek přípravku PHEBURANE a bude nutné provádět častější kontroly Vaší krve. Pokud si nejste jistý/á, zda Vaše léčivé přípravky obsahují tyto látky, měl(a) byste se poradit se svým lékařem nebo lékárníkem.

Těhotenství a kojení

Neužívejte přípravek PHEBURANE, pokud jste těhotná, protože tento přípravek může nepříznivě ovlivnit Vaše nenarozené dítě.

Pokud jste žena, která by mohla otěhotnět, **musíte v průběhu léčby přípravkem PHEBURANE užívat spolehlivou antikoncepci.** Zeptejte se svého lékaře na podrobnosti.

Neužívejte přípravek PHEBURANE, pokud kojíte, protože tento přípravek může přecházet do mateřského mléka a mohl by poškodit Vaše dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by přípravek PHEBURANE ovlivnil Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek PHEBURANE obsahuje sodík a sacharózu

Tento léčivý přípravek obsahuje 124 mg (5,4 mmol) sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jednom gramu natrium-fenylbutyrátu. To odpovídá 6,2% doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Maximální denní dávka tohoto léčivého přípravku obsahuje 2,5 mg sodíku ve 20 gramech natrium-fenylbutyrátu. To odpovídá 125% doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud budete potřebovat 3 nebo více gramů denně po delší dobu, zejména pokud jste byl(a) upozorněn(a), abyste dodržoval(a) dietu s nízkým obsahem sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 768 g sacharózy v jednom gramu natrium-fenylbutyrátu. Toto je nutno vzít v úvahu u pacientů s cukrovkou. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poradte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek PHEBURANE užívá

Vždy užívejte přípravek PHEBURANE přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování

Denní dávka přípravku PHEBURANE se vypočítá na základě Vaší tolerance bílkovin, stravy a tělesné hmotnosti nebo tělesného povrchu. Bude tedy nutné provádět u Vás pravidelné kontroly krve pro stanovení správné denní dávky. Množství granulí, které máte užívat, Vám sdělí lékař.

Způsob podání

Přípravek PHEBURANE se užívá ústy. Protože se rozpouští pomalu, nemá být přípravek PHEBURANE podáván gastrostomií (kanylou, která prochází přes břicho do žaludku) nebo nazogastrickou sondou (kanylou, která prochází přes nos do žaludku).

Přípravek PHEBURANE se musí užívat se speciální dietou s nízkým obsahem bílkovin.

Přípravek PHEBURANE se užívá s každým jídlem nebo krmením. U malých dětí to může být 4 až 6krát denně.

Dávky přípravku PHEBURANE předepsané lékařem jsou vyjádřeny v gramech natrium-fenylbutyrátu. Spolu s tímto léčivým přípravkem je dodávána kalibrovaná odměrná lžička, která umožňuje dávkovat až 3 g natrium-fenylbutyrátu. Tuto odměrnou lžičku použijte pouze k odměření dávky přípravku PHEBURANE. Odměrná lžička se nesmí používat k odměření žádného jiného léku.

Odměření dávky:

1. Rysky na lžičce ukazují množství přípravku PHEBURANE v gramech natrium-fenylbutyrátu. Užívejte přesné množství předepsané Vaším lékařem.
2. Nasypťte granule přímo na lžičku, jak je znázorněno na obrázku (na vnějším obalu a v této příbalové informaci).
3. Poklepejte lžičkou o stůl, aby se hladina granulí srovnala do vodorovné roviny a pokračujte v plnění dle potřeby.

Granule se polykají přímo a zapíjejí se nápojem (vodou, ovocnými džusy, umělým mlékem pro kojence neobsahujícím proteiny) nebo mohou být nasypány na lžičku pevné stravy (šťouchaných brambor nebo jablečného pyré). Pokud granule smícháte s jídlem, je důležité užít je okamžitě, což zabrání tomu, aby způsobily chuťové vjemy.

Bude nutné, abyste užíval(a) tento léčivý přípravek a celoživotně dodržoval(a) dietu.

Jestliže jste užil(a) více přípravku PHEBURANE, než jste měl(a)

U pacientů, kteří požili velmi vysoké dávky natrium-fenylbutyrátu, se vyskytly:

1. ospalost, únava, závrať a méně často zmatenost,
2. bolesti hlavy,
3. změny chuti (poruchy chuti),
4. snížení sluchu,
5. dezorientace,
6. zhoršení paměti,
7. zhoršení stávajících neurologických onemocnění.

Pokud se u Vás vyskytnou některé výše uvedené příznaky, informujte okamžitě svého lékaře nebo kontaktujte nejbližší lékařskou pohotovost, kde bude zahájena podpůrná léčba.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek PHEBURANE

Měl(a) byste užít dávku co nejdříve s dalším jídlem.

Ujistěte se, že mezi dávkami je interval minimálně 3 hodiny.
Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže se objeví přetrvávající zvracení, kontaktujte okamžitě svého lékaře.

Velmi časté nežádoucí účinky (u více než 1 osoby z 10): nepravidelná menstruace a zástava menstruačního krvácení u žen v plodném věku. Jestliže jste sexuálně aktivní a úplně u Vás ustane menstruace, nepředpokládejte, že je to způsobeno přípravkem PHEBURANE. Jestliže dojde k této situaci, obraťte se na svého lékaře, protože nepřítomnost menstruace může být způsobena těhotenstvím (viz bod „Těhotenství a kojení“ výše) nebo menopauzou.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihovat více než 1 osobu ze 100): změny počtu krvinek (červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček), změny množství bikarbonátu v krvi, snížená chuť k jídlu, deprese, podrážděnost, bolest hlavy, omdlévání, zadržování tekutin (otok), změny chuti (poruchy vnímání chuti), bolest břicha, zvracení, pocit na zvracení, zácpa, nepříjemný tělesný zápach, vyrážka, abnormální funkce ledvin, váhový přírůstek, změny hodnot laboratorních testů.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihovat více než 1 osobu z 1 000): nedostatek červených krvinek z důvodu útlumu kostní dřeně, tvorba podlitin, poruchy srdečního rytmu, krvácení z konečníku, zánět žaludku, žaludeční vředy, zánět slinivky břišní.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek PHEBURANE uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Přípravek PHEBURANE nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a na štítku lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Po prvním otevření balení je nutné přípravek PHEBURANE spotřebovat do 45 dní.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo do domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek PHEBURANE obsahuje

Léčivou látkou je natrium-fenybutyrát.

Jeden gram granulí obsahuje 483 mg natrium-fenylbutyrátu.

Dalšími složkami jsou: zrněný cukr (sacharóza a kukuřičný škrob, viz bod 2 „přípravek PHEBURANE obsahuje sacharózu“), hypromelosa, ethylcelulosa (N7), makrogol 1500, povidon K 25)

Jak přípravek PHEBURANE vypadá a co obsahuje toto balení

Granule přípravku PHEBURANE jsou bílé až téměř bílé.

Granule jsou baleny v plastových lahvičkách s dětským bezpečnostním uzávěrem a s vysoušedlem.

Jedna lahvička obsahuje 174 g granulí.

Jedna krabička obsahuje 1 lahvičku.

Dodávána je i kalibrovaná odměrná lžička.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Eurocept International BV Tel: +31 35 528 39 57

info@euroceptpharma.com

Lietuva

FrostPharma AB

Tel: +46 824 36 606

info@frostpharma.com

България

Eurocept International BV

Tel: +31 35 528 39 57

info@euroceptpharma.com

Luxembourg/Luxemburg

Eurocept International BV

Tel: +31 35 528 39 57

info@euroceptpharma.com

Česká republika

Eurocept International BV

Tel: +31 35 528 39 57

info@euroceptpharma.com

Magyarország

Eurocept International BV

Tel: +31 35 528 39 57

info@euroceptpharma.com

Danmark

FrostPharma AB

Tlf: +46 824 36 60

info@frostpharma.com

Malta

Eurocept International BV

Tel: +31 35 528 39 57

info@euroceptpharma.com

Deutschland

Dipharma Arzneimittel GmbH

Tel: +49 6431 285 88 30

InfoDeutschland@dipharma.com

Nederland

Eurocept International BV

Tel: +31 35 528 39 57

info@euroceptpharma.com

Eesti

FrostPharma AB

Tel: +46 824 36 60

info@frostpharma.com

Norge

FrostPharma AB

Tlf: +46 824 36 60

info@frostpharma.com

Ελλάδα

Eurocept International BV

Tel: +31 35 528 39 57

Österreich

Dipharma Arzneimittel GmbH

Tel: +49 6431 285 88 30

info@euroceptpharma.com

InfoDeutschland@dipharma.com

España

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

Polska

IMED Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 663 43 03
imed@imed.com.pl

France

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

Portugal

Dux pharma
Tel: +351 21 824 98
76 customerservice@duxpharma.com

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Eurocept International BV

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

Ísland

FrostPharma AB
Tlf: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

FrostPharma AB
Puh/Tel: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

Κύπρος

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

Sverige

FrostPharma AB
Tel: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

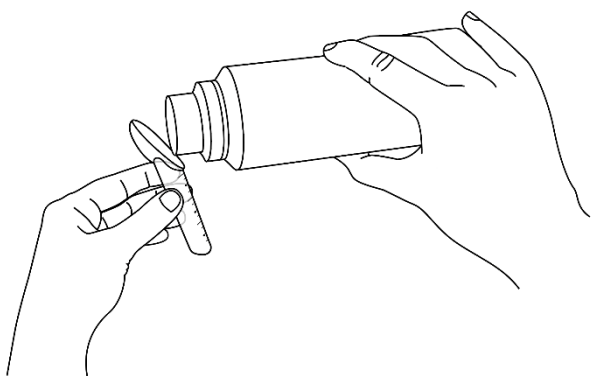
Latvija

FrostPharma AB
Tel: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.



Příbalová informace: Informace pro pacienta

PHEBURANE 350 mg/ml perorální roztok natrium-fenylbutyrát

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek PHEBURANE perorální roztok a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PHEBURANE užívat
3. Jak se přípravek PHEBURANE užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek PHEBURANE uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek PHEBURANE a k čemu se používá

Přípravek PHEBURANE obsahuje léčivou látku natrium-fenylbutyrát, která se používá k léčbě pacientů s poruchami metabolismu močoviny. Tyto vzácné poruchy vznikají z důvodu nedostatku určitých jaterních enzymů, které jsou nutné k odstranění odpadního dusíku ve formě amoniaku.

Dusík je stavebním prvkem proteinů (bílkovin), které jsou podstatnou součástí stravy, kterou jíme. Při odbourávání proteinů po jídle v těle vzniká odpadní dusík ve formě amoniaku, který se hromadí, protože tělo jej není schopné vyloučit. Zvýšená hladina amoniaku v krvi (amonemie) je zvláště toxická pro mozek a v závažných případech vede ke snížení hladiny vědomí a kómatu.

Přípravek PHEBURANE napomáhá tělu odstraňovat odpadní dusík, čímž snižuje množství amoniaku ve Vašem těle. Přípravek PHEBURANE perorální roztok se nicméně musí užívat spolu s dietou omezující proteiny, navrženou konkrétně pro Vás lékařem a dietologem. Tuto dietu musíte pečlivě dodržovat.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PHEBURANE užívat

Neužívejte přípravek PHEBURANE:

- jestliže jste alergický(á) na natrium-fenylbutyrát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže jste těhotná;
- jestliže kojíte.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku PHEBURANE se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

1. jestliže trpíte městnavým srdečním selháním (typem srdečního onemocnění, kdy srdce nemůže přečerpávat tělem dostatek krve) nebo sníženou funkcí ledvin,

2. jestliže máte sníženou funkci ledvin nebo jater, protože přípravek PHEBURANE perorální roztok je z těla vylučován ledvinami a játry.

Přípravek PHEBURANE nezabrání výskytu akutního nadbytku amoniaku v krvi, což je okolnost, která obvykle představuje naléhavý zdravotní stav. Pokud k tomu dojde, objeví se u Vás příznaky, jako je nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, zmatenost a budete potřebovat okamžitou lékařskou pomoc.

Pokud je u Vás nutné provést laboratorní testy, je důležité upozornit lékaře, že užíváte přípravek PHEBURANE perorální roztok, protože natrium-fenylbutyrát může ovlivňovat výsledky některých laboratorních testů (např. stanovení elektrolytů nebo bílkovin v krvi nebo jaterní funkční testy).

V případě jakékoli pochybnosti se obraťte na svého lékaře nebo lékárníka.

Další léčivé přípravky a přípravek PHEBURANE

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Je zvláště důležité, abyste informovali svého lékaře, pokud užíváte léčivé přípravky obsahující:

- valproát (léčivý přípravek proti epilepsii);
- haloperidol (používaný k léčbě některých psychotických poruch);
- kortikosteroidy (léčivé přípravky, které se používají k úlevě v zanícených částech těla);
- probenecid (k léčbě hyperurikémie, vysoké hladiny kyseliny močové v krvi, která bývá přítomna u dny).

Tyto léčivé přípravky mohou ovlivnit účinek přípravku PHEBURANE a bude nutné provádět častější kontroly Vaší krve. Pokud si nejste jistý/á, zda Vaše léčivé přípravky obsahují tyto látky, měl(a) byste se poradit se svým lékařem nebo lékárníkem.

Těhotenství a kojení

Neužívejte přípravek PHEBURANE, pokud jste těhotná, protože tento přípravek může nepříznivě ovlivnit Vaše nenarozené dítě.

Pokud jste žena, která by mohla otěhotnět, **musíte v průběhu léčby přípravkem PHEBURANE užívat spolehlivou antikoncepci.** Zeptejte se svého lékaře na podrobnosti.

Neužívejte přípravek PHEBURANE, pokud kojíte, protože tento přípravek může přecházet do mateřského mléka a mohl by poškodit Vaše dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je nepravděpodobné, že by PHEBURANE perorální roztok ovlivnil Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

PHEBURANE perorální roztok obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje v jednom gramu natrium-fenylbutyrátu 124 mg (5,4 mmol) sodíku (hlavní složka kuchyňské/stolní soli). To odpovídá 6,2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Maximální denní dávka tohoto léčivého přípravku obsahuje 2,5 g sodíku. To odpovídá 125 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud budete potřebovat 3 nebo více gramů denně po delší dobu, zejména pokud jste byl(a) upozorněn(a), abyste dodržoval(a) dietu s nízkým obsahem sodíku.

PHEBURANE perorální roztok obsahuje aspartam

Tento léčivý přípravek obsahuje 5,7 mg aspartamu v jednom gramu natrium-fenylbutyrátu. Aspartam je zdrojem fenylalaninu. Může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií (PKU), což je vzácné

genetické onemocnění, při kterém se hromadí fenylalanin, protože ho tělo nedokáže správně odstraňovat.

Příchuť černého rybízu obsahuje propylenglykol

Tento léčivý přípravek obsahuje 26,55 mg propylenglykolu v jedné kapce.

Pokud je Vaše dítě mladší než 4 týdny, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem, než mu podáte tuto příchuť, a to zejména pokud užívá jiné léčivé přípravky, které obsahují propylenglykol nebo alkohol.

3. Jak se přípravek PHEBURANE perorální roztok užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování

Denní dávka přípravku PHEBURANE perorální roztok se vypočítá na základě Vaší tolerance bílkovin, stravy a tělesné hmotnosti nebo tělesného povrchu. Bude tedy nutné provádět u Vás pravidelné kontroly krve pro stanovení správné denní dávky. Množství tekutiny, které máte užívat, Vám sdělí lékař.

Způsob podání

Přípravek PHEBURANE perorální roztok se užívá s jídlem.

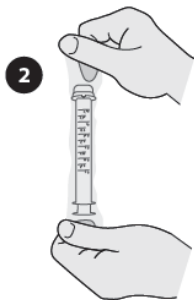
K odměření dávky přípravku PHEBURANE perorální roztok použijte pouze dávkovací stříkačku dodanou s přípravkem PHEBURANE perorální roztok. K podání dávky nepoužívejte jiné prostředky/lžíce/stříkačky. Injekční stříkačka má rozmezí dávek 0,5 g až 3 g s kroky po 0,25. Stupnice dávkovací stříkačky je vyjádřena v gramech natrium-fenylbutyrátu. Při podávání přípravku PHEBURANE perorální roztok postupujte podle níže uvedených pokynů:

Perorální podání

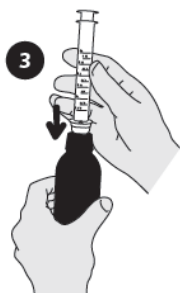
- Otevřete lahvičku s přípravkem PHEBURANE perorální roztok stlačením víčka dolů a otočením doleva.



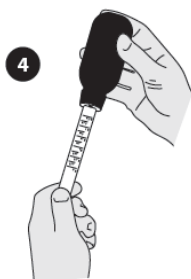
- Vyjměte dávkovací stříkačku s označením CE s připojeným adaptérem lahvičky ze sáčku.



- Umístěte (zatlačte) adaptér do hrdla lahvičky, zatímco je stříkačka v adaptéru.



- Obrátte lahvičku dnem vzhůru.



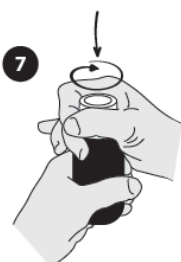
- Pomocí dávkovací stříkačky odeberte z lahvičky požadované množství přípravku PHEBURANE perorální roztok (odpovídající počtu gramů natrium-fenylbutyrátu, jak vám předepsal lékař).



- Vyjměte dávkovací stříkačku s přípravkem PHEBURANE perorální roztok z adaptéru a vyprázdněte množství přípravku PHEBURANE perorální roztok z dávkovací stříkačky do sklenice s minimálně 20 ml vody.



- Uzavřete lahvičku s přípravkem PHEBURANE perorální roztok bez vyjmutí adaptéru vloženého do hrdla lahvičky.



- Pokud používáte balení **s příchutěmi**, přidejte **jednu kapku** příchutě podle svého výběru (černý rybíz nebo citronovo-mátová) k obsahu sklenice vody; jemně promíchejte a poté vypijte (Pokud by jedna kapka příchutě neposkytla intenzitu chuti dle Vašich představ, můžete použít 2 kapky).

Roztok s citronovo-mátovou příchutí je o něco méně hustý než roztok s příchutí černého rybízu, a proto může vést k přidání více než 2 kapek. Pečlivě odměřte citronovo-mátovou příchut', aby bylo zajištěno, že se přidá pouze jedna kapka.

Pokud používáte balení **bez příchutí**, jemně promíchejte a vypijte.



- Po každém podání omyjte stříkačku pouze studenou až vlažnou vodou.



Přípravek PHEBURANE perorální roztok se musí užívat se speciální dietou s nízkým obsahem bílkovin.

Přípravek PHEBURANE perorální roztok se užívá s každým jídlem nebo krmením. U malých dětí to může být 4 až 6krát denně.

PHEBURANE perorální roztok lze také podávat nazogastrickou sondou nebo gastrostomickou kanylou. PHEBURANE perorální roztok lze podávat pomocí sond o průměru 2 mm (7–8 French) a větších. K odměření dávky použijte dodanou stříkačku pro perorální podání a postupujte podle níže uvedených pokynů:

Příprava k podání nazogastrickou sondou nebo gastrostomickou kanylou

- Postupujte podle kroků 1 až 5 *způsobu podání pro perorální užití*.
- Přípravek PHEBURANE perorální roztok je připraven k použití a není jej nutné ředit.
- Při použití pomocí nazogastrické sondy / gastrostomické kanyly **se nepřidávají příchutě**.
- Nasad'te špičku stříkačky naplněné léčivým přípravkem na špičku nazogastrické sondy / gastrostomické kanyly.
- K podání předepsané dávky přípravku PHEBURANE perorální roztok do nazogastrické sondy / gastrostomické kanyly použijte píst dávkovací stříkačky.
- Po každém podání je třeba sondu jednou propláchnout odpovídajícím množstvím vlažné vody a nechat odkapat. Dospělí mají použít 20 ml vlažné vody. Pro děti s tělesnou hmotností do 20 kg a novorozence se použijí 3 ml vody.

Bude nutné, abyste užíval(a) tento léčivý přípravek a celoživotně dodržoval(a) dietu.

Jestliže jste užil(a) více přípravku PHEBURANE perorální roztok, než jste měl(a)

U pacientů, kteří požili velmi vysoké dávky natrium-fenylbutyrátu, se vyskytly:

- ospalost, únava, závrať a méně často zmatenost;
- bolest hlavy;
- změny chuti (poruchy chuti);
- zhoršení sluchu;
- dezorientace;
- zhoršení paměti;
- zhoršení stávajících neurologických stavů.

Pokud se u Vás vyskytnou některé výše uvedené příznaky, informujte okamžitě svého lékaře nebo kontaktujte nejbližší lékařskou pohotovost, kde bude zahájena podpůrná léčba.

Jestliže jste zapomněl(a) přípravek PHEBURANE perorální roztok užít

Měl(a) byste užít dávku co nejdříve s dalším jídlem. Ujistěte se, že mezi dávkami je interval minimálně 3 hodiny. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže se objeví přetrvávající zvracení, kontaktujte okamžitě svého lékaře.

Velmi časté nežádoucí účinky (u více než 1 osoby z 10)

nepřavidelná menstruace a zástava menstruačního krvácení u žen v plodném věku.

Jestliže jste sexuálně aktivní a úplně u Vás ustane menstruace, nepředpokládejte, že je to způsobeno přípravkem PHEBURANE perorální roztok. Jestliže dojde k této situaci, obraťte se na svého lékaře, protože nepřítomnost menstruace může být způsobena těhotenstvím (viz bod „Těhotenství a kojení“ výše) nebo menopauzou.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihovat více než 1 osobu ze 100)

změny počtu krvinek (červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček), změny množství bikarbonátu v krvi, snížená chuť k jídlu, deprese, podrážděnost, bolest hlavy, omdlávání, zadržování tekutin (otok), změny chuti (poruchy vnímání chuti), bolest břicha, zvracení, pocit na zvracení, zácpa, nepříjemný tělesný zápach, vyrážka, abnormální funkce ledvin, váhový přírůstek, změny hodnot laboratorních testů.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihovat více než 1 osobu z 1 000)

nedostatek červených krvinek z důvodu útlumu kostní dřeně, tvorba podlitin, poruchy srdečního rytmu, krvácení z konečníku, zánět žaludku, žaludeční vředy, zánět slinivky břišní.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto léčivého přípravku.

5. Jak přípravek PHEBURANE perorální roztok uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Přípravek PHEBURANE perorální roztok nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabici a na štítku lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Po prvním otevření lahvičky s přípravkem PHEBURANE perorální roztok je nutné léčivý přípravek spotřebovat do 4 týdnů. Lahvičku je nutné zlikvidovat, i když není prázdná.

Po prvním otevření lahvičky s příchutí je nutné ji spotřebovat do 4 týdnů. Lahvičku je nutné zlikvidovat, i když není prázdná.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo do domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Existují 2 typy balení, jmenovitě balení s příchutěmi a balení bez příchutí

Co PHEBURANE perorální roztok obsahuje

- Léčivou látkou je natrium-fenylbutyrát. Jeden mililitr tekutiny obsahuje 350 mg natrium-fenylbutyrátu.
- Dalšími složkami jsou: čištěná voda, aspartam (E951), sukralóza (E955), glycerol (E422), hytelóza (E1525) (viz bod 2 „přípravek PHEBURANE perorální roztok obsahuje aspartam“).

Balení s příchutěmi také obsahuje

Příchuti:

- Příchut' černého rybízu obsahující příchut' černého rybízu a máty, obsahuje propylenglykol (E1520).
- Citronovo-mátová příchut', obsahující citronovou a mátovou příchut'.

Jak přípravek PHEBURANE perorální roztok vypadá a co obsahuje toto balení

PHEBURANE perorální roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

Jedno balení obsahuje:

- jednu lahvičku z hnědého skla obsahující 100 ml perorálního roztoku, uzavřenou plastovým uzávěrem zabezpečeným proti otevření dětmi;
- jednu dávkovací stříkačku s rozmezím dávek 0,5 g až 3 g v krocích po 0,25 pro odměření dávky natrium-fenylbutyrátu v gramech;
- adaptér lahvičky;

Balení s příchutěmi také obsahuje

- jednu lahvičku z hnědého skla obsahující 3 ml citronovo-mátové příchuti;
- jednu lahvičku z hnědého skla obsahující 3 ml příchuti černého rybízu.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien
Eurocept International BV
Tel: +31 35 528 39 57
info@euroceptpharma.com

България
Eurocept International BV
Tel: +31 35 528 39 57
info@euroceptpharma.com

Česká republika
Eurocept International BV
Tél/Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Danmark
FrostPharma AB
Tlf: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

Deutschland
Dipharma Arzneimittel GmbH
Tel: +49 6431 285 88 30
InfoDeutschland@dipharma.com

Eesti
FrostPharma AB
Tlf: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

Ελλάδα
Eurocept International BV
Tel: +31 35 528 39 57
info@euroceptpharma.com

España
Eurocept International BV
Tel: +31 35 528 39 57
info@euroceptpharma.com

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

Hrvatska
Eurocept International BV
Tel: +31 35 528 39 57
info@euroceptpharma.com

Lietuva
FrostPharma AB
Tel: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

Luxembourg/Luxemburg
Eurocept International BV
Tel: +31 35 528 39 57
info@euroceptpharma.com

Magyarország
Eurocept International BV
Tel: +31 35 528 39 57
info@euroceptpharma.com

Malta
Eurocept International BV
Tel: +31 35 528 39 57
info@euroceptpharma.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
Dipharma Arzneimittel GmbH
Tel: +49 6431 285 88 30
InfoDeutschland@dipharma.com

Polska
IMED Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 663 43 03
imed@imed.com.pl

Portugal
Duxpharma
Tel: +351 21 824 98 76
customerservice@duxpharma.com

România
Eurocept International BV
Tel: +31 35 528 39 57
info@euroceptpharma.com

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

FrostPharma AB
Tlf: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

FrostPharma AB
Tlf: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

Κύπρος

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

Sverige

FrostPharma AB
Tlf: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

Latvija

FrostPharma AB
Tlf: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.