

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ
ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Κόκκοι PHEBURANE 483 mg/g

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε γραμμάριο των κόκκων περιέχει 483 mg φαινυλοβουτυρικού νατρίου.

Έκδοχο(α) με γνωστή επίδραση:

Για κάθε γραμμάριο φαινυλοβουτυρικού νατρίου οι κόκκοι περιέχουν 124 mg (5,4 mmol) νατρίου και 768 mg σακχαρόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόκκοι.

Λευκοί έως υπόλευκοι κόκκοι.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το PHEBURANE ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία κατά τη χρόνια διαχείριση διαταραχών του κύκλου της ουρίας, οι οποίες σχετίζονται με ανεπάρκεια της συνθετάσης του καρβαμυλοφωσφορικού οξέος, της ορνιθινοτρανσκαρβαμυλάσης ή της συνθετάσης του αργινινο-ηλεκτρικού οξέος.

Ενδείκνυται για όλους τους ασθενείς με νόσο νεογνικής έναρξης (εμφάνιση πλήρους ενζυμικής ανεπάρκειας στις 28 πρώτες ημέρες ζωής). Επίσης, ενδείκνυται για ασθενείς με *όψιμη εμφάνιση* της νόσου (εμφάνιση μερικής ενζυμικής ανεπάρκειας μετά τον πρώτο μήνα ζωής), που έχουν ιστορικό υπεραμμιωνιαϊκής εγκεφαλοπάθειας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με PHEBURANE πρέπει να εποπτεύεται από γιατρό με πείρα στη θεραπεία διαταραχών του κύκλου της ουρίας.

Δοσολογία

Η ημερήσια δόση πρέπει να προσαρμόζεται ατομικά ανάλογα με την πρωτεϊνική ανοχή του ασθενούς και την ημερήσια διατροφική πρόσληψη πρωτεΐνης που απαιτείται για την ενίσχυση της αύξησης και της ανάπτυξης.

Βάσει της κλινικής εμπειρίας, η συνήθης συνολική ημερήσια δόση φαινυλοβουτυρικού νατρίου είναι :

- 450-600 mg/kg/ημέρα σε νεογνά, βρέφη και παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 20 kg
- 9,9-13,0 g/m²/ημέρα σε παιδιά που ζυγίζουν περισσότερο από 20 kg, σε έφηβους και ενήλικες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δόσεων φαινυλοβουτυρικού νατρίου μεγαλύτερων από 20 g/ημέρα δεν έχουν προσδιοριστεί.

Θεραπευτική παρακολούθηση:

Τα επίπεδα αμμωνίας, αργινίνης, απαραίτητων αμινοξέων (ειδικά διακλαδιζόμενης αλυσίδας αμινοξέων), καρνιτίνης στο πλάσμα και πρωτεϊνών ορού πρέπει να διατηρούνται εντός φυσιολογικών ορίων. Η γλουταμίνη πλάσματος πρέπει να διατηρείται σε επίπεδα κάτω από 1.000 $\mu\text{mol/L}$.

Διατροφική διαχείριση:

Το PHEBURANE πρέπει να συνδυάζεται με διατροφικό πρωτεϊνικό περιορισμό και, σε ορισμένες περιπτώσεις, με συμπλήρωμα απαραίτητων αμινοξέων και καρνιτίνης.

Στην περίπτωση ασθενών στους οποίους έχει διαγνωσθεί ανεπάρκεια της συνθετάσης καρβαμυλο-φωσφορικού οξέος ή ορνιθινοτρανσκαρβαμυλάσης με εμφάνιση στη νεογνική ηλικία, απαιτείται συμπλήρωμα κιτρουλίνης ή αργινίνης σε δόση 0,17 g/kg/ ημέρα ή 3,8 g/m²/ ημέρα.

Στην περίπτωση ασθενών, στους οποίους έχει διαγνωσθεί ανεπάρκεια συνθετάσης του αργινινοηλεκτρικού οξέος, απαιτείται συμπλήρωμα αργινίνης σε δόση 0,4-0,7 g/kg/ ημέρα ή 8,8-15,4 g/m²/ ημέρα.

Αν ενδείκνυται συμπληρωματική λήψη θερμίδων, συνιστάται προϊόν χωρίς πρωτεΐνη.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Το ήπαρ και οι νεφροί συμμετέχουν στον μεταβολισμό και στην απέκκριση του φαινυλοβουτυρικού νατρίου και για τον λόγο αυτό το PHEBURANE πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.

Τρόπος χορήγησης

Το PHEBURANE πρέπει να χορηγείται από του στόματος. Λόγω της αργής διάλυσής του, οι κόκκοι PHEBURANE δεν πρέπει να χορηγούνται μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ή σωλήνα γαστροστομίας.

Η συνολική ημερήσια δόση πρέπει να υποδιαιρείται σε ίσες ποσότητες που λαμβάνονται με κάθε γεύμα ή θηλασμό (π.χ. 4-6 φορές ημερησίως για μικρά παιδιά). Οι κόκκοι μπορούν να καταπίνονται απευθείας με ένα υγρό (όπως νερό, χυμούς φρούτων ή βρεφικό γάλα σκόνη χωρίς πρωτεΐνη) ή να αναμειγνύονται σε μια κουταλιά στερεάς τροφής (όπως πουρέ πατάτας ή σάλτσα μήλου). Στην περίπτωση αυτή, είναι σημαντικό να λαμβάνονται αμέσως ώστε να εξουδετερώνεται η γεύση τους.

Η δοσολογία του PHEBURANE είναι εκφρασμένη σε γραμμάρια φαινυλοβουτυρικού νατρίου. Παρέχεται βαθμονομημένο δοσιμετρικό κουτάλι για τη μέτρηση έως και 3 g φαινυλοβουτυρικού νατρίου με ενδιάμεσες διαβαθμίσεις των 250 mg.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Κύηση.
- Θηλασμός.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Περιεκτικότητα σε κλινικά σημαντικούς ηλεκτρολύτες

- Το PHEBURANE περιέχει 124 mg (5,4 mmol) νατρίου ανά γραμμάριο φαινυλοβουτυρικού νατρίου το οποίο αντιστοιχεί σε 2,5 g (108 mmol) νατρίου ανά 20 g φαινυλοβουτυρικού νατρίου, που είναι η μέγιστη ημερήσια δόση. Επομένως, το PHEBURANE πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στην περίπτωση ασθενών με

συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, καθώς και σε κλινικές παθήσεις όπου παρατηρείται συνθήκες νατρίου με οίδημα.

- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα καλίου ορού, καθότι η νεφρική απέκκριση της φαινυλακετυλογλουταμίνης μπορεί να προκαλέσει απώλεια καλίου μέσω των ούρων.

Γενικές παράμετροι που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη

- Ακόμη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν οξεία υπεραμμονιαμική εγκεφαλοπάθεια.
- Το PHEBURANE δεν συνιστάται για την αντιμετώπιση της οξείας υπεραμμονιαμίας, η οποία αποτελεί επείγον ιατρικό περιστατικό.

Έκδοχα με γνωστή επίδραση

- Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει 124 mg (5,4 mmol) νατρίου ανά γραμμάριο φαινυλοβουτυρικού νατρίου, που ισοδυναμεί με το 6,2% της συνιστώμενης από τον Π.Ο.Υ. μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2g νατρίου για έναν ενήλικα. Η μέγιστη ημερήσια δόση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος περιέχει 2,5g νατρίου ανά 20 γραμμάρια φαινυλοβουτυρικού νατρίου, που ισοδυναμεί με το 125% της συνιστώμενης από την Π.Ο.Υ. μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2g νατρίου για έναν ενήλικα.
- Το PHEBURANE θεωρείται πλούσιο σε νάτριο. Το γεγονός αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από άτομα που ακολουθούν δίαιτα πτωχή σε νάτριο.
- Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει 768 mg σακχαρόζης ανά γραμμάριο φαινυλοβουτυρικού νατρίου. Το γεγονός αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για ασθενείς που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη. Ασθενείς με σπάνιες κληρονομικές διαταραχές δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσασπορόφησης γλυκόζης-λακτόζης ή ανεπάρκειας σουκράσης-ισομαλτάσης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ταυτόχρονη χορήγηση προβενεκίδης μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική απέκκριση του προϊόντος σύζευξης του φαινυλοβουτυρικού νατρίου.

Έχουν δημοσιευθεί αναφορές υπεραμμονιαμίας που οφείλεται σε αλοπεριδόλη και βαλπροϊκό. Τα κορτικοστεροειδή μπορούν να προκαλέσουν διάσπαση των πρωτεϊνών του οργανισμού και έτσι να αυξήσουν τα επίπεδα της αμμωνίας στο αίμα. Αν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να χρησιμοποιηθούν, συνιστάται συχνότερη παρακολούθηση των επιπέδων αμμωνίας στο πλάσμα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να λαμβάνουν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης.

Κύηση

Δεν διατίθενται ή δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση του φαινυλοβουτυρικού νατρίου σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Η χρήση του Pheburane κατά την κύηση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3.). Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να λαμβάνουν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης.

Θηλασμός

Διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά / τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έχουν δείξει έκκριση του φαινυλοβουτυρικού νατρίου / μεταβολιτών στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Είναι άγνωστο εάν το φαινυλοβουτυρικό νάτριο / οι μεταβολίτες εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος για τα νεογνίδια / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η χρήση του Pheburane αντενδείκνυται κατά το θηλασμό (βλ. παράγραφο 4.3.).

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την επίδραση του φαινυλοβουτυρικού νατρίου στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το PHEBURANE έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη της εικόνας ασφάλειας

Σε κλινικές δοκιμές με φαινυλοβουτυρικό νάτριο, το 56% των ασθενών εκδήλωσε τουλάχιστον ένα ανεπιθύμητο σύμπτωμα ενώ το 78% αυτών των ανεπιθύμητων συμβαμάτων θεωρήθηκε ότι δεν σχετίζεται με το φαινυλοβουτυρικό νάτριο.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις αφορούσαν κυρίως το αναπαραγωγικό και το γαστρεντερικό σύστημα.

Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται στον κατωτέρω πίνακα ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και ανά συχνότητα. Η συχνότητα ορίζεται ως: πολύ συχνή ($\geq 1/10$), συχνή ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνή ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνια ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνια ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Αναιμία, θρομβοκυτταροπενία, λευκοπενία, λευκοκυττάρωση, θρομβοκυτταραιμία
	Όχι συχνές	Απλαστική αναιμία, εκχύμωση
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Συχνές	Μεταβολική οξέωση, αλκάλωση, μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Κατάθλιψη, ευερεθιστότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Συγκοπή, πονοκέφαλος
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Οίδημα
	Όχι συχνές	Αρρυθμία
Γαστρεντερικές διαταραχές	Συχνές	Κοιλιακός πόνος, εμετός, ναυτία, δυσκοιλιότητα, δυσγενυσία
	Όχι συχνές	Παγκρεατίτιδα, πεπτικό έλκος, πρωκτική αιμορραγία, γαστρίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και των μαλακών μορίων	Συχνές	Εξάνθημα, μη φυσιολογική οσμή του δέρματος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Οξέωση νεφρικών σωληναρίων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Πολύ συχνές	Αμηνόρροια, ακανόνιστη εμμηνορρυσία
Έρευνες	Συχνές	Μείωση καλίου του αίματος, λευκοματίνης, ολικής πρωτεΐνης και φωσφατάσης. Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση του αίματος, τρανσαμινάσες, χολερυθρίνη, ουρικό οξύ, χλωρίδιο, φωσφορικό άλας και νάτριο. Αυξημένο βάρος.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αναφέρθηκε ένα πιθανό περιστατικό τοξικής αντίδρασης στο φαινυλοβουτυρικό νάτριο (450 mg/kg/ημέρα) σε 18χρονη ανορεκτική ασθενή που παρουσίασε μεταβολική εγκεφαλοπάθεια σχετιζόμενη με γαλακτική οξέωση, σοβαρή υποκαλιαιμία, πανκυτταροπενία, περιφερική νευροπάθεια και παγκρεατίτιδα. Η κατάσταση της παρουσίασε ανάκαμψη ύστερα από μείωση της δόσης εκτός από υποτροπιάζοντα επεισόδια παγκρεατίτιδας τα οποία τελικά οδήγησαν σε διακοπή της θεραπευτικής αγωγής.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Ένα περιστατικό υπερδοσολογίας εμφανίστηκε σε νήπιο 5 μηνών με κατά λάθος χορήγηση δόσης 10 g (1370 mg/kg). Ο ασθενής εμφάνισε διάρροια, ευερεθιστότητα και μεταβολική οξέωση με υποκαλιαιμία και ανέρρωσε εντός 48 ωρών, ύστερα από συμπτωματική θεραπεία.

Τα συμπτώματα αυτά είναι συνακόλουθα της συσσώρευσης φαινυλοξικού, το οποίο έδειξε δοσοπεριοριστική νευροτοξικότητα όταν χορηγήθηκε ενδοφλέβια σε δόσεις μέχρι 400 mg/kg/ημέρα. Οι εκδηλώσεις της νευροτοξικότητας ήταν κυρίως υπνηλία, κόπωση και ελαφρά ζάλη. Λιγότερο

συχνές εκδηλώσεις ήταν σύγχυση, κεφαλαλγία, δυσγευσία, βαρηκοΐα, αποπροσανατολισμός, ανεπάρκεια μνήμης και επιδείνωση προϋπάρχουσας νευροπάθειας.

Σε περίπτωση υπέρβασης της δοσολογίας, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να εφαρμοστούν μέτρα υποστήριξης. Η αιμοκάθαρση ή η περιτοναϊκή κάθαρση μπορεί να αποβεί ευεργετική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα προϊόντα της πεπτικής οδού και μεταβολισμού, διάφορα προϊόντα πεπτικής οδού και μεταβολισμού, κωδικός ATC: A16AX03.

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το φαινυλοβουτυρικό νάτριο είναι προφάρμακο και μεταβολίζεται ταχέως σε φαινυλοξικό. Το φαινυλοξικό αποτελεί μεταβολικά δραστική ένωση που συζεύγνυται με τη γλουταμίνη μέσω ακετυλίωσης για να σχηματίσει την φαινυλοακετυλογλουταμίνη, η οποία στη συνέχεια απεκκρίνεται από τα νεφρά. Σε μοριακή βάση, η φαινυλοακετυλογλουταμίνη είναι συγκρίσιμη με την ουρία (καθεμία περιέχει 2 γραμμομόρια αζώτου). Έτσι, η φαινυλοακετυλογλουταμίνη προσφέρει έναν εναλλακτικό φορέα απέκκρισης του άχρηστου αζώτου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Βάσει μελετών απέκκρισης της φαινυλοακετυλογλουταμίνης σε ασθενείς με διαταραχές του κύκλου της ουρίας, είναι δυνατό να υπολογισθεί ότι, για κάθε γραμμάριο χορηγούμενου φαινυλοβουτυρικού νατρίου, παράγεται ποσότητα φαινυλοακετυλογλουταμινικού αζώτου μεταξύ 0,12 και 0,15 g. Κατά συνέπεια, το φαινυλοβουτυρικό νάτριο μειώνει τα αυξημένα επίπεδα αμμωνίας και γλουταμίνης του πλάσματος σε ασθενείς με διαταραχές του κύκλου της ουρίας. Η έγκαιρη διάγνωση και η άμεση έναρξη της θεραπείας είναι σημαντικές για τη βελτίωση της επιβίωσης και της κλινικής έκβασης.

Οι ασθενείς με όψιμη εμφάνιση της νόσου, συμπεριλαμβανομένων και των ετερόζυγων θηλέων με ανεπάρκεια ορνιθινοτρανσκαρβαμυλάσης, που ανήλθαν μετά από υπεραμμονιαμική εγκεφαλοπάθεια και στη συνέχεια έλαβαν χρόνια αγωγή με φαινυλοβουτυρικό νάτριο και διατροφικό πρωτεϊνικό περιορισμό, εμφάνισαν ποσοστό επιβίωσης 98 %. Η πλειονότητα των ασθενών που εξετάστηκαν εμφάνισε δείκτη νοημοσύνης που κυμαινόταν από τον μέσο όρο έως τον χαμηλό μέσο όρο/οριακή ζώνη νοητικής καθυστέρησης. Η γνωστική τους επίδοση παρέμεινε σχετικά σταθερή στη διάρκεια της θεραπείας με φαινυλοβουτυρικό νάτριο. Είναι απίθανη η αναστροφή προϋπάρχουσας νευρολογικής ανεπάρκειας με θεραπεία και σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να παρατηρηθεί επιδείνωση της νευρολογικής διαταραχής.

Η χορήγηση του PHEBURANE ενδέχεται να απαιτείται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, εκτός αν προτιμηθεί η ορθοτοπική μεταμόσχευση του ήπατος.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παλαιότερα, η εμφάνιση των διαταραχών του κύκλου της ουρίας στη νεογνική ηλικία ήταν σχεδόν ανεξαιρέτως θανατηφόρα κατά το πρώτο έτος ζωής, ακόμα και όταν εφαρμόζοταν θεραπεία περιτοναϊκής κάθαρσης και απαραίτητων αμινοξέων ή των ελεύθερων αζώτου αναλόγων τους. Με την αιμοκάθαρση, τη χρήση εναλλακτικών οδών απέκκρισης του άχρηστου αζώτου (φαινυλοβουτυρικό, βενζοϊκό και φαινυλοξυλικό νάτριο), τον διατροφικό πρωτεϊνικό περιορισμό και, σε ορισμένες περιπτώσεις, το συμπλήρωμα με απαραίτητα αμινοξέα, το ποσοστό επιβίωσης των νεογνών, στα οποία έγινε διάγνωση της ασθένειας μετά τη γέννηση (αλλά στον πρώτο μήνα ζωής) αυξήθηκε σε σχεδόν 80 %, με επισύμβαση των περισσότερων θανάτων στη διάρκεια περιστατικού οξείας υπεραμμονιαμικής εγκεφαλοπάθειας. Οι πάσχοντες από νόσο που εμφανίστηκε στη νεογνική ηλικία εμφάνιζαν υψηλό ποσοστό διανοητικής καθυστέρησης.

Στους ασθενείς όπου η διάγνωση έγινε στη διάρκεια της κυοφορίας και χορηγήθηκε θεραπεία πριν από οποιοδήποτε επεισόδιο υπεραμμονιαμικής εγκεφαλοπάθειας, το ποσοστό επιβίωσης ήταν 100 % αλλά ακόμη και πολλοί από αυτούς τους ασθενείς εμφάνισαν στη συνέχεια γνωστική ανεπάρκεια ή άλλες νευρολογικές διαταραχές.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Είναι γνωστό ότι το φαινυλοβουτυρικό οξειδώνεται σε φαινυλοξικό, το οποίο συζεύγνυται ενζυμικώς με τη γλουταμίνη για να σχηματίσει φαινυλοακετυλογλουταμίνη στο ήπαρ και στα νεφρά. Το φαινυλοξικό υδρολύεται, επίσης, από εστεράσες στο ήπαρ και στο αίμα.

Συγκεντρώσεις φαινυλοβουτυρικού και των μεταβολιτών του παρατηρήθηκαν στο πλάσμα και τα ούρα σε υγιείς ενήλικες ύστερα από νηστεία και λήψη μίας μόνο δόσης 5 g φαινυλοβουτυρικού νατρίου, και σε ασθενείς με διαταραχές του κύκλου της ουρίας, αιμοσφαιρινοπάθειες και κίρρωση, οι οποίοι έλαβαν από το στόμα, μεμονωμένα και επανειλημμένα, δόσεις μέχρι 20 g/ημέρα (μη ελεγχόμενες μελέτες). Η διαθεσιμότητα του φαινυλοβουτυρικού νατρίου και των μεταβολιτών του μελετήθηκε, επίσης, σε καρκινοπαθείς κατόπιν ενδοφλέβιας έγχυσης φαινυλοβουτυρικού νατρίου (μέχρι 2 g/m²) ή φαινυλοξικού νατρίου.

Απορρόφηση

Το φαινυλοβουτυρικό απορροφάται ταχέως σε συνθήκες νηστείας. Ύστερα από χορήγηση μίας δόσης 5 g φαινυλοβουτυρικού νατρίου από το στόμα σε μορφή κόκκων, μετρήσιμα επίπεδα φαινυλοβουτυρικού ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα 15 λεπτά μετά τη χορήγηση. Ο μέσος χρόνος επίτευξης της μέγιστης συγκέντρωσης ήταν 1 ώρα και η μέση μέγιστη συγκέντρωση είναι 195 μg/ml. Η ημιζωή αποβολής υπολογίστηκε σε 0,8 ώρες.

Δεν είναι γνωστή η επίπτωση του φαγητού στην απορρόφηση.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής του φαινυλοβουτυρικού είναι 0,2 l/kg.

Βιομετασχηματισμός

Ύστερα από δόση 5g φαινυλοβουτυρικού νατρίου σε μορφή κόκκων, μετρήσιμα επίπεδα φαινυλοξικού και φαινυλοακετυλογλουταμίνης ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα 30 και 60 λεπτά αντίστοιχα μετά τη χορήγηση της δόσης. Ο μέσος χρόνος επίτευξης της μέγιστης συγκέντρωσης είναι 3,55 και 3,23 ώρες αντίστοιχα και η μέση μέγιστη συγκέντρωση ήταν 45,3 και 62,8 μg/ml αντίστοιχα. Η ημιζωή αποβολής υπολογίστηκε σε 1,3 και 2,4 ώρες αντίστοιχα.

Μελέτες με υψηλές ενδοφλέβιες δόσεις φαινυλοξικού εμφάνισαν μη γραμμική φαρμακοκινητική συμπεριφορά χαρακτηριζόμενη από κορεσίμο μεταβολισμό σε φαινυλοακετυλογλουταμίνη. Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση της δόσης με φαινυλοξικό παρουσίασε ενδείξεις επαγωγής της κάθαρσης.

Στην πλειοψηφία των ασθενών με διαταραχές του κύκλου της ουρίας ή αιμοσφαιρινοπάθειες που έλαβαν ποικίλες δόσεις φαινυλοβουτυρικού (300 - 650mg/kg/ημέρα έως 20 g/ημέρα) δεν ήταν δυνατή η ανίχνευση επιπέδων του φαινυλοξικού στο πλάσμα ύστερα από ολονύκτια νηστεία. Σε ασθενείς με ανεπαρκή ηπατική λειτουργία, η μετατροπή του φαινυλοξικού σε φαινυλοακετυλογλουταμίνη μπορεί να είναι σχετικά βραδύτερη. Τρεις (από 6) ασθενείς με κίρρωση, στους οποίους χορηγήθηκε επανειλημμένα φαινυλοβουτυρικό νάτριο (20 g/ημέρα σε τρεις δόσεις) από το στόμα, εμφάνισαν την τρίτη ημέρα σταθερά επίπεδα φαινυλοξικού στο πλάσμα τα οποία ήταν πέντε φορές υψηλότερα από εκείνα που επιτεύχθηκαν μετά την πρώτη δόση.

Σε υγιείς εθελοντές, διαπιστώθηκαν διαφορές μεταξύ των φύλων ως προς τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του φαινυλοβουτυρικού και του φαινυλοξικού (τα AUC και C_{max} ήταν περίπου 30-50% υψηλότερα στις γυναίκες) αλλά όχι της φαινυλοακετυλογλουταμίνης.

Αυτό μπορεί να οφείλεται στη λιποφιλία του φαινυλοβουτυρικού νατρίου και σε επακόλουθες διαφορές στον όγκο κατανομής.

Απέκκριση

Περίπου 80-100% του ιατρικού προϊόντος απεκκρίνεται από τα νεφρά μέσα σε 24 ώρες στη μορφή του συζευγμένου προϊόντος, της φαινυλοακετυλογλουταμίνης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η προγεννητική έκθεση νεογνών αρουραίου σε φαινυλοξικό (ενεργό μεταβολίτη του φαινυλοβουτυρικού) προκάλεσε βλάβες σε πυραμιδικά φλοιώδη κύτταρα· οι δένδριτικές άκανθες ήταν μακρύτερες και λεπτότερες του φυσιολογικού, καθώς και μειωμένες σε αριθμό. (βλ. παράγραφο 4.6).

Όταν υψηλές δόσεις φαινυλοξικού (190-474 mg/kg) χορηγήθηκαν υποδόρια σε νεογνά αρουραίου, παρατηρήθηκε μείωση του πολλαπλασιασμού και αύξηση της απώλειας νευρώνων, καθώς και μείωση της μυελίνης του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η ωρίμανση των εγκεφαλικών συνάψεων εμφάνισε καθυστέρηση και ο αριθμός των λειτουργούντων νευρικών άκρων στο κύριο τμήμα του εγκεφάλου μειώθηκε, γεγονός που προκάλεσε ανεπαρκή ανάπτυξη του εγκεφάλου. (βλ. παράγραφο 4.6).

Το φαινυλοβουτυρικό νάτριο ήταν αρνητικό σε 2 δοκιμές μεταλλαξιγένεσης, δηλαδή στη δοκιμή κατά Ames και τη δοκιμή μικροπυρήνων. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το φαινυλοβουτυρικό νάτριο δεν προκάλεσε καμία μεταλλαξιογόνο επίδραση στη δοκιμή κατά Ames με ή χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση.

Τα αποτελέσματα της δοκιμής μικροπυρήνων δείχνουν ότι το φαινυλοβουτυρικό νάτριο θεωρήθηκε ότι δεν προκάλεσε καμία κλαστογόνο επίδραση σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε φάρμακο σε τοξικά και μη τοξικά επίπεδα δόσεων (που εξετάστηκαν 24 και 48 ώρες ύστερα από χορήγηση δόσης 878 έως 2800 mg/kg από το στόμα).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης και γονιμότητας με το φαινυλοβουτυρικό νάτριο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σφαιρίδια σακχάρου (σακχαρόζη και άμυλο αραβοσίτου),
Υπρομελλόζη,
Αιθυλοκυτταρίνη N7,
Πολυαιθυλενογλυκόλη 1500,
Ποβιδόνη K25.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα, πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 45 ημερών.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν εφαρμόζεται.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη HDPE, με πώμα ανθεκτικό κατά τη χρήση από παιδιά με αποξηραντικό, η οποία περιέχει 174 g κόκκων.

Κάθε συσκευασία περιέχει μία φιάλη.

Παρέχεται ένα δοσιμετρικό κουτάλι.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Σε περίπτωση ανάμειξης των κόκκων με στερεά τροφή ή υγρό, είναι σημαντικό οι κόκκοι να λαμβάνονται αμέσως μετά την ανάμειξη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL
της Ολλανδίας

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/822/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 31 Ιουλίου 2013
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Μαρτίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PHEBURANE 350mg/ml πόσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πόσιμου διαλύματος περιέχει 350mg φαινυλοβουτυρικού νατρίου.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

PHEBURANE 350mg/ml πόσιμο διάλυμα

Κάθε γραμμάριο φαινυλοβουτυρικού νατρίου περιέχει 5,7mg ασπαρτάμης και 124mg (5,4mmol) νατρίου.

Επικάλυψη με γεύση μαύρου φραγκοστάφυλου

Κάθε σταγόνα επικάλυψης με γεύση φραγκοστάφυλου περιέχει 26,55mg προπυλενογλυκόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το PHEBURANE ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία στη χρόνια διαχείριση διαταραχών του κύκλου της ουρίας, που περιλαμβάνουν ανεπάρκειες της συνθετάσης του καρβαμυλοφωσφορικού οξέος, της τρανσκαρβαμύλασης της ορνιθίνης ή της συνθετάσης του αργινινοηλεκτρικού οξέος.

Ενδείκνυται σε όλους τους ασθενείς με νόσο *νεογνικής έναρξης* (πλήρεις ανεπάρκειες ενζύμων, που εμφανίζονται εντός των πρώτων 28 ημερών της ζωής). Ενδείκνυται επίσης σε ασθενείς με νόσο *όψιμης έναρξης* (μερικές ανεπάρκειες ενζύμων, που παρουσιάζονται μετά τον πρώτο μήνα της ζωής) που έχουν ιστορικό υπεραμμωναιμικής εγκεφαλοπάθειας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με PHEBURANE θα πρέπει να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη θεραπεία διαταραχών του κύκλου της ουρίας.

Δοσολογία

Η ημερήσια δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την πρωτεϊνική ανοχή του ασθενούς και την ημερήσια διαιτητική πρόσληψη πρωτεΐνης που απαιτείται για την προώθηση της ανάπτυξης και της εξέλιξης.

Η συνήθης συνολική ημερήσια δόση φαινυλοβουτυρικού νατρίου κατά την κλινική εμπειρία είναι:

- 450 – 600mg/kg/ημέρα σε νεογνά, βρέφη και παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 20kg.
- 9,9 – 13g/m²/ημέρα σε παιδιά βάρους άνω των 20kg, εφήβους και ενήλικες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δόσεων άνω των 20g/ημέρα φαινυλοβουτυρικού νατρίου δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Θεραπευτική παρακολούθηση

Τα επίπεδα αμμωνίας, αργινίνης, απαραίτητων αμινοξέων στο πλάσμα (ειδικά αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας), καρνιτίνης και πρωτεϊνών ορού θα πρέπει να διατηρούνται εντός των φυσιολογικών ορίων. Η γλουταμίνη πλάσματος πρέπει να διατηρείται σε επίπεδα μικρότερα από 1.000μmol/l.

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ

Το PHEBURANE πρέπει να συνδυάζεται με περιορισμό της διατροφικής πρωτεΐνης και, σε ορισμένες περιπτώσεις, με συμπληρώματα απαραίτητων αμινοξέων και καρνιτίνης. Απαιτείται συμπλήρωση κιτρουλίνης ή αργινίνης για ασθενείς που διαγιγνώσκονται με ανεπάρκεια καρβαμυλοφωσφορικής συνθετάσης *νεογνικής έναρξης* ή ορνιθινοτρανσκαρβαμυλάσης σε δόση 0,17g/kg/ημέρα ή 3,8g/m²/ημέρα.

Απαιτείται συμπλήρωση αργινίνης για ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με ανεπάρκεια της αργινινοηλεκτρικής συνθετάσης σε δόση 0,4 – 0,7g/kg/ημέρα ή 8,8 – 15,4g/m²/ημέρα.

Εάν ενδείκνυται θερμιδική συμπλήρωση, συνιστάται ένα προϊόν χωρίς πρωτεΐνες.

Ειδικές πληθυσμιακές ομάδες

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Δεδομένου ότι ο μεταβολισμός και η απέκκριση του φαινυλοβουτυρικού νατρίου περιλαμβάνει το ήπαρ και τους νεφρούς, το PHEBURANE θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συνήθης συνολική ημερήσια δόση φαινυλοβουτυρικού νατρίου σε παιδιατρικούς ασθενείς κατά την κλινική εμπειρία είναι:

- 450 – 600mg/kg/ημέρα σε νεογνά, βρέφη και παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 20kg.
- 9,9 – 13g/m²/ημέρα σε παιδιά βάρους άνω των 20kg.

Τρόπος χορήγησης

Το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα προορίζεται για από του στόματος χρήση.

Η συνολική ημερήσια δόση θα πρέπει να διαιρείται σε ίσες ποσότητες και να χορηγείται με κάθε γεύμα ή σίτιση (π.χ. 4 – 6 φορές την ημέρα σε μικρά παιδιά).

Παρέχεται μια δοσομετρική σύριγγα με πιεστήριο στον προσαρμογέα φιάλης (PIBA) για την ακριβή μέτρηση της συνταγογραφούμενης δόσης του πόσιμου διαλύματος. Το PIBA επιτρέπει τη σύνδεση της δοσομετρικής σύριγγας με τη φιάλη και τη δόση του PHEBURANE πόσιμο διάλυμα.

Για τη μέτρηση της δόσης του PHEBURANE πόσιμο διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο η δοσομετρική σύριγγα που παρέχεται με το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλες συσκευές/κουτάλια/σύριγγες για τη χορήγηση του PHEBURANE πόσιμο διάλυμα.

Η σύριγγα βαθμονομείται σε γραμμάρια φαινυλοβουτυρικού νατρίου (από 0,5g έως 3g φαινυλοβουτυρικού νατρίου).

Το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω ρινογαστρικών σωλήνων ή σωλήνων γαστροστομίας.

Οδηγίες για από του στόματος χορήγηση και χορήγηση μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ή σωλήνα γαστροστομίας παρέχονται στην παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Εγκυμοσύνη.
- Θηλασμός.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Περιεκτικότητα σε κλινικά σημαντικούς ηλεκτρολύτες

- Κάθε γραμμάριο φαινυλοβουτυρικού νατρίου (2,86ml του PHEBURANE πόσιμο διάλυμα) περιέχει 124mg (5,4mmol) νατρίου. Η μέγιστη ημερήσια δόση φαινυλοβουτυρικού νατρίου είναι 20g (57,14ml PHEBURANE πόσιμο διάλυμα), αυτό θα είχε ως αποτέλεσμα μια σχετική ποσότητα: 2,5g (108mmol) νατρίου ανά 20g φαινυλοβουτυρικού νατρίου, που είναι η μέγιστη ημερήσια δόση. Επομένως, το PHEBURANE θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και σε κλινικές καταστάσεις όπου υπάρχει κατακράτηση νατρίου με οίδημα.
- Το κάλιο του ορού θα πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς η νεφρική απέκκριση της φαινυλακετυλογλουταμίνης μπορεί να προκαλέσει απώλεια καλίου στα ούρα.

Γενικές παρατηρήσεις

- Ακόμη και σε θεραπεία, μπορεί να εμφανιστεί οξεία υπεραμμονιαμική εγκεφαλοπάθεια σε ορισμένους ασθενείς.
- Το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα δεν συνιστάται για τη διαχείριση της οξείας υπεραμμονιαμίας, η οποία αποτελεί επείγουσα ιατρική κατάσταση.

Έκδοχα με γνωστή δράση

PHEBURANE 350mg/ml πόσιμο διάλυμα

- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 124mg (5,4mmol) νατρίου ανά g δόσης φαινυλοβουτυρικού νατρίου, που ισοδυναμεί με το 6,2% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2g νατρίου για έναν ενήλικα. Η μέγιστη ημερήσια δόση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος περιέχει 2,5g νατρίου, που ισοδυναμεί με το 125% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2g νατρίου για έναν ενήλικα. Το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα θεωρείται υψηλό σε νάτριο. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερα υπόψη για όσους ακολουθούν δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι.
- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 5,7mg ασπαρτάμης ανά g δόσης φαινυλοβουτυρικού νατρίου. Η ασπαρτάμη είναι πηγή φαινυλαλανίνης. Μπορεί να είναι επιβλαβής για άτομα που έχουν φαινυλκετονουρία (PKU), μια σπάνια γενετική διαταραχή στην οποία η φαινυλαλανίνη συσσωρεύεται επειδή το σώμα δεν μπορεί να την απομακρύνει σωστά. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα μη κλινικά ή κλινικά δεδομένα για την αξιολόγηση της χρήσης ασπαρτάμης (E951) σε βρέφη ηλικίας κάτω των 12 εβδομάδων.

Επικάλυψη με γεύση μαύρου φραγκοστάφυλου

Η επικάλυψη με γεύση φραγκοστάφυλου περιέχει 26,55mg προπυλενογλυκόλης ανά σταγόνα.

Εάν το μωρό σας είναι ηλικίας μικρότερης των 4 εβδομάδων, μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν του δώσετε αυτήν την επικάλυψη με γεύση, ιδιαίτερα εάν στο μωρό χορηγούνται άλλα φάρμακα που περιέχουν προπυλενογλυκόλη ή αλκοόλ.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ταυτόχρονη χορήγηση προβενεσίδης μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική απέκκριση του προϊόντος σύζευξης του φαινυλοβουτυρικού νατρίου. Έχουν δημοσιευθεί αναφορές υπεραμμονιαμίας που προκαλούνται από την αλοπεριδόλη και το βαλπροϊκό. Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να προκαλέσουν τη διάσπαση των πρωτεϊνών του σώματος και έτσι να αυξήσουν τα επίπεδα αμμωνίας στο πλάσμα. Συνιστάται συχνότερη παρακολούθηση των επιπέδων αμμωνίας στο πλάσμα όταν πρέπει να χρησιμοποιηθούν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να λαμβάνουν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης.

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση του φαινυλοβουτυρικού νατρίου σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το PHEBURANE αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3). Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Θηλασμός

Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση φαινυλοβουτυρικού νατρίου/μεταβολιτών στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν το φαινυλοβουτυρικό νάτριο/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογνά/βρέφη. Το PHEBURANE αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την επίδραση του φαινυλοβουτυρικού νατρίου στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το PHEBURANE έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη προφίλ ασφάλειας

Σε κλινικές δοκιμές με φαινυλοβουτυρικό νάτριο, το 56% των ασθενών εμφάνισαν τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια και το 78% αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών θεωρήθηκε ότι δεν σχετίζονται με το φαινυλοβουτυρικό νάτριο.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούσαν κυρίως το αναπαραγωγικό και το γαστρεντερικό σύστημα.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες, ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα. Η συχνότητα ορίζεται ως πολύ συχνή ($\geq 1/10$), συχνή ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνή ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνια ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνια ($< 1/10.000$), μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Συχνά	αναιμία, θρομβοπενία, λευκοπενία, λευκοκυττάρωση, θρομβοκυττάρωση
	Όχι συχνά	απλαστική αναιμία, εκχύμωση
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Συχνά	μεταβολική οξέωση, αλκάλωση, μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνά	κατάθλιψη, ευερεθιστότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνά	συγκοπή, πονοκέφαλος
Καρδιακές διαταραχές	Συχνά	οίδημα
	Όχι συχνά	αρρυθμία
Γαστρεντερικές διαταραχές	Συχνά	κοιλιακό άλγος, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, δυσγενυσία
	Όχι συχνά	παγκρεατίτιδα, πεπτικό έλκος, αιμορραγία του ορθού, γαστρίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνά	εξάνθημα, μη φυσιολογική οσμή του δέρματος
Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος	Συχνά	νεφρική σωληναριακή οξέωση
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Πολύ συχνά	αμηνόρροια, ακανόνιστη εμμηνόρροια
Διερευνήσεις	Συχνά	Μειωμένο κάλιο αίματος, λευκωματίνη, ολική πρωτεΐνη και φωσφορικά. Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, τρανσαμινάσες, χολερυθρίνη, ουρικό οξύ, χλωριούχο, φωσφορικό και νάτριο. Αυξημένο βάρος

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μια πιθανή περίπτωση τοξικής αντίδρασης στο φαινυλοβουτυρικό νάτριο (450mg/kg/ημέρα) αναφέρθηκε σε μια 18χρονη ανορεκτική γυναίκα ασθενή που ανέπτυξε μεταβολική εγκεφαλοπάθεια που σχετίζεται με γαλακτική οξέωση, σοβαρή υποκαλιαιμία, πανκυτταροπενία, περιφερική νευροπάθεια και παγκρεατίτιδα. Ανάρρωσε μετά τη μείωση της δόσης εκτός από τα υποτροπιάζοντα επεισόδια παγκρεατίτιδας που τελικά οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την έγκριση του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας να αναφέρουν

οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που παρατίθεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Ένα περιστατικό υπερδοσολογίας συνέβη σε βρέφος ηλικίας 5 μηνών με τυχαία εφάπαξ δόση 10g (1.370mg/kg). Ο ασθενής ανέπτυξε διάρροια, ευερεθιστότητα και μεταβολική οξέωση με υποκαλιαιμία. Ο ασθενής ανάρρωσε εντός 48 ωρών μετά τη συμπτωματική θεραπεία. Αυτά τα συμπτώματα συνάδουν με τη συσσώρευση φαινυλοξικού, η οποία έδειξε δόσοπεριοριστική νευροτοξικότητα όταν χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε δόσεις έως 400mg/kg/ημέρα. Οι εκδηλώσεις νευροτοξικότητας ήταν κυρίως υπνηλία, κόπωση και ζάλη. Λιγότερο συχνές εκδηλώσεις ήταν η σύγχυση, ο πονοκέφαλος, η δυσγευσία, η υποακοΐα, ο αποπροσανατολισμός, η εξασθενημένη μνήμη και η επιδείνωση μιας προϋπάρχουσας νευροπάθειας.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και να λαμβάνονται υποστηρικτικά μέτρα. Η αιμοκάθαρση ή η περιτοναϊκή κάθαρση μπορεί να είναι επωφελής.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Άλλα προϊόντα πεπτικής οδού και μεταβολισμού, διάφορα προϊόντα πεπτικής οδού και μεταβολισμού, κωδικός ATC: A16AX03.

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το φαινυλοβουτυρικό νάτριο είναι ένα προφάρμακο και μεταβολίζεται ταχέως σε φαινυλοξικό. Το φαινυλοξικό είναι μια μεταβολικά δραστική ένωση που συζεύγνυται με τη γλουταμίνη μέσω ακετυλίωσης για να σχηματίσει φαινυλοακετυλογλουταμίνη, η οποία στη συνέχεια απεκκρίνεται από τα νεφρά. Σε γραμμομοριακή βάση, η φαινυλοακετυλογλουταμίνη είναι συγκρίσιμη με την ουρία (κάθε μία περιέχει 2 γραμμομόρια αζώτου) και επομένως παρέχει ένα εναλλακτικό όχημα για την απέκκριση των αποβλήτων αζώτου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Με βάση τις μελέτες της απέκκρισης φαινυλοακετυλογλουταμίνης σε ασθενείς με διαταραχές του κύκλου της ουρίας, είναι δυνατόν να εκτιμηθεί ότι, για κάθε γραμμάριο χορηγούμενου φαινυλοβουτυρικού νατρίου, παράγονται μεταξύ 0,12g και 0,15g αζώτου φαινυλοακετυλογλουταμίνης. Κατά συνέπεια, το φαινυλοβουτυρικό νάτριο μειώνει τα αυξημένα επίπεδα αμμωνίας και γλουταμίνης στο πλάσμα σε ασθενείς με διαταραχές του κύκλου της ουρίας. Είναι σημαντικό η διάγνωση να γίνεται νωρίς και η θεραπεία να ξεκινά αμέσως για να βελτιωθεί η επιβίωση και το κλινικό αποτέλεσμα.

Σε ασθενείς με ανεπάρκεια όψιμης έναρξης, συμπεριλαμβανομένων των γυναικών ετερόζυγων για ανεπάρκεια τρανσκαρβαμυλάσης ορνιθίνης, οι οποίοι ανάρρωσαν από υπεραμμωναιμική εγκεφαλοπάθεια και στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε χρόνια θεραπεία με διατροφικό περιορισμό πρωτεϊνών και φαινυλοβουτυρικό νάτριο, το ποσοστό επιβίωσης ήταν 98%. Η πλειοψηφία των ασθενών που εξετάστηκαν είχαν δείκτη νοημοσύνης στο μέσο έως χαμηλό μέσο όρο/οριακά νοητικά καθυστερημένο εύρος. Οι γνωστικές τους επιδόσεις παρέμειναν σχετικά σταθερές κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φαινυλοβουτυρικό. Η αναστροφή της προϋπάρχουσας νευρολογικής βλάβης δεν είναι πιθανό να συμβεί με τη θεραπεία και η νευρολογική επιδείνωση μπορεί να συνεχιστεί σε ορισμένους ασθενείς.

Το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα μπορεί να απαιτείται εφ' όρου ζωής, εκτός εάν επιλεγεί ορθοτροπική μεταμόσχευση ήπατος.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Προηγουμένως, η *νεογνική εμφάνιση* διαταραχών του κύκλου της ουρίας ήταν σχεδόν καθολικά θανατηφόρα κατά το πρώτο έτος της ζωής, ακόμη και όταν αντιμετωπίστηκε με περιτοναϊκή κάθαρση και απαραίτητα αμινοξέα ή τα ανάλογά τους χωρίς άζωτο. Με την αιμοκάθαρση, τη χρήση εναλλακτικών οδών απέκκρισης αζώτου (φαινυλοβουτυρικό νάτριο, βενζοϊκό νάτριο και φαινυλοξικό νάτριο), τον περιορισμό των διατροφικών πρωτεϊνών και, σε ορισμένες περιπτώσεις, τη συμπλήρωση απαραίτητων αμινοξέων, το ποσοστό επιβίωσης στα νεογνά που διαγνώστηκαν μετά τη γέννηση (αλλά εντός του πρώτου μήνα ζωής) αυξήθηκε σχεδόν στο 80% με τους περισσότερους θανάτους να συμβαίνουν κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου οξείας υπεραμμονιαμικής εγκεφαλοπάθειας. Οι ασθενείς με νεογνική νόσο είχαν υψηλή συχνότητα εμφάνισης νοητικής υστέρησης.

Σε ασθενείς που διαγνώστηκαν κατά τη διάρκεια της κύησης και έλαβαν θεραπεία πριν από οποιοδήποτε επεισόδιο υπεραμμονιαμικής εγκεφαλοπάθειας, η επιβίωση ήταν 100%, αλλά ακόμη και σε αυτούς τους ασθενείς, πολλοί στη συνέχεια εμφάνισαν γνωστική δυσλειτουργία ή άλλα νευρολογικά ελλείμματα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το φαινυλοβουτυρικό είναι γνωστό ότι οξειδώνεται σε φαινυλοξικό, το οποίο είναι ενζυματικά συζευγμένο με γλουταμίνη για να σχηματίσει φαινυλακετυλογλουταμίνη στο ήπαρ και τα νεφρά. Το φαινυλοξικό υδρολύεται επίσης από εστεράσες στο ήπαρ και το αίμα.

Οι συγκεντρώσεις φαινυλοβουτυρικού στο πλάσμα και στα ούρα και οι μεταβολίτες του έχουν ληφθεί από φυσιολογικούς ενήλικες σε κατάσταση νηστείας που έλαβαν εφάπαξ δόση 5g φαινυλοβουτυρικού νατρίου και από ασθενείς με διαταραχές του κύκλου της ουρίας, αιμοσφαιρινοπάθειες και κίρρωση που έλαβαν εφάπαξ και επαναλαμβανόμενες από του στόματος δόσεις έως και 20g/ημέρα (μη ελεγχόμενες μελέτες). Η διάθεση του φαινυλοβουτυρικού και των μεταβολιτών του έχει επίσης μελετηθεί σε καρκινοπαθείς μετά από ενδοφλέβια έγχυση φαινυλοβουτυρικού νατρίου (έως 2g/m²) ή φαινυλοξικού.

Απορρόφηση

Το φαινυλοβουτυρικό απορροφάται ταχέως υπό συνθήκες νηστείας. Υπό συνθήκες σίτισης στην ανοικτή φαρμακοκινητική μελέτη εφάπαξ δόσης (CPA 537-21), μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 5g φαινυλοβουτυρικού νατρίου, με τη μορφή πόσιμου διαλύματος, ανιχνεύθηκαν μετρήσιμα επίπεδα φαινυλοβουτυρικού στο πλάσμα 10 λεπτά μετά τη χορήγηση. Ο μέσος χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση ήταν 0,5 ώρα και η μέση μέγιστη συγκέντρωση 150,44μg/ml. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής εκτιμήθηκε σε 0,63 ώρες.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής του φαινυλοβουτυρικού είναι 0,2l/kg.

Βιομετασχηματισμός

Μετά από εφάπαξ δόση 5g φαινυλοβουτυρικού νατρίου, με τη μορφή κοκκίων, μετρήσιμα επίπεδα φαινυλοξικού και φαινυλοακετυλογλουταμίνης στο πλάσμα ανιχνεύθηκαν 30 και 60 λεπτά αντίστοιχα μετά τη χορήγηση. Ο μέσος χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση ήταν 3,55 και 3,23 ώρες, αντίστοιχα, και η μέση μέγιστη συγκέντρωση ήταν 45,3 και 62,8μg/ml, αντίστοιχα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής εκτιμήθηκε σε 1,3 και 2,4 ώρες, αντίστοιχα.

Μελέτες με υψηλές ενδοφλέβιες δόσεις φαινυλοξικού έδειξαν μη γραμμική φαρμακοκινητική που χαρακτηρίζεται από κορεσμένο μεταβολισμό σε φαινυλακετυλογλουταμίνη. Η επαναλαμβανόμενη δοσολογία με φαινυλοξικό έδειξε ενδείξεις επαγωγής της κάθαρσης.

Στην πλειονότητα των ασθενών με διαταραχές του κύκλου της ουρίας ή αιμοσφαιρινοπάθειες που έλαβαν διάφορες δόσεις φαινυλοβουτυρικού (300–650mg/kg/ημέρα έως 20g/ημέρα) δεν ήταν δυνατή η ανίχνευση επιπέδων φαινυλοξικού στο πλάσμα μετά από ολονύκτια νηστεία. Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, η μετατροπή του φαινυλοξικού σε φαινυλακετυλογλουταμίνη μπορεί να είναι σχετικά βραδύτερη. Τρεις κιρρωτικοί ασθενείς (από τους 6) που έλαβαν επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση φαινυλοβουτυρικού νατρίου (20g/ημέρα σε τρεις δόσεις) παρουσίασαν σταθερά επίπεδα φαινυλοξικού στο πλάσμα την τρίτη ημέρα, τα οποία ήταν πέντε φορές υψηλότερα από εκείνα που επιτεύχθηκαν μετά την πρώτη δόση.

Σε φυσιολογικούς εθελοντές βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των φύλων στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του φαινυλοβουτυρικού και του φαινυλοξικού (AUC και C_{max} περίπου 30 – 50% μεγαλύτερες στις γυναίκες), αλλά όχι της φαινυλακετυλογλουταμίνης. Αυτό μπορεί να οφείλεται στη λιποφιλικότητα του φαινυλοβουτυρικού νατρίου και στις επακόλουθες διαφορές στον όγκο κατανομής.

Αποβολή

Περίπου το 80 – 100% του φαρμακευτικού προϊόντος απεκκρίνεται από τους νεφρούς εντός 24 ωρών ως το συζευγμένο προϊόν, φαινυλακετυλογλουταμίνη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η προγεννητική έκθεση των νεογνών αρουραίων σε φαινυλοξικό (τον ενεργό μεταβολίτη του φαινυλοβουτυρικού) προκάλεσε αλλοιώσεις στα πυραμιδικά κύτταρα του φλοιού. Οι δενδριτικές σπονδυλικές στήλες ήταν μακρύτερες και λεπτότερες από το φυσιολογικό και μειωμένες σε αριθμό (βλ. παράγραφο 4.6).

Όταν δόθηκαν υψηλές δόσεις φαινυλοξικού (190 – 474mg/kg) υποδορίως σε νεογνά αρουραίων, παρατηρήθηκε μειωμένος πολλαπλασιασμός και αυξημένη απώλεια νευρώνων, καθώς και μείωση της μυελίνης του ΚΝΣ. Η ωρίμανση των εγκεφαλικών συνάψεων επιβραδύνθηκε και ο αριθμός των λειτουργικών νευρικών απολήξεων στον εγκέφαλο μειώθηκε, γεγονός που οδήγησε σε διαταραχή της ανάπτυξης του εγκεφάλου. (βλ. παράγραφο 4.6).

Το φαινυλοβουτυρικό νάτριο ήταν αρνητικό σε 2 δοκιμές μεταλλαξιγένεσης, δηλαδή τη δοκιμή Ames και τη δοκιμή μικροπυρήνων. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το φαινυλοβουτυρικό νάτριο δεν προκάλεσε μεταλλαξιογόνες επιδράσεις στη δοκιμασία Ames με ή χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση. Τα αποτελέσματα των δοκιμών μικροπυρήνων υποδεικνύουν ότι το φαινυλοβουτυρικό νάτριο θεωρήθηκε ότι δεν προκάλεσε καμία κλαστογόνο επίδραση σε αρουραίους που έλαβαν θεραπεία σε τοξικά ή μη τοξικά επίπεδα δόσης (εξετάστηκαν 24 και 48 ώρες μετά από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση 878 έως 2800mg/kg).

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης και γονιμότητας με φαινυλοβουτυρικό νάτριο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πόσιμο διάλυμα

Εξαγνισμένο νερό
Ασπαρτάμη (E951)

Σουκραλόζη
Γλυκερόλη
Υδροξυαιθυλοκυτταρίνη

Επικαλύψεις με γεύση

Επικάλυψη με γεύση μαύρου φραγκοστάφυλου

Άρωμα φραγκοστάφυλου και μέντας, περιέχει προπυλενογλυκόλη (E1520).

Επικάλυψη με γεύση λεμόνι και μέντα

Γεύση λεμονιού και μέντας.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Πόσιμο διάλυμα

Κλειστή φιάλη: 3 χρόνια

Μετά το πρώτο άνοιγμα: 4 εβδομάδες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και περιεχόμενο της συσκευασίας

Καφέ γυάλινη φιάλη που περιέχει 100ml και κλείνει με πλαστικό πώμα ασφαλείας για παιδιά.

Υπάρχουν 2 τύποι συσκευασιών, πιο συγκεκριμένα μια συσκευασία με και μια συσκευασία χωρίς επικαλύψεις

Κάθε συσκευασία περιέχει:

- Μία καφέ γυάλινη φιάλη που περιέχει 100ml PHEBURANE πόσιμο διάλυμα,
- Μία δοσομετρική σύριγγα που κυμαίνεται από 0,5g έως 3g με 0,25 προσαυξήσεις με προσαρτημένο προσαρμογέα φιάλης (PIBA). Η διαβάθμιση της δοσομετρικής σύριγγας αντικατοπτρίζει τα γραμμάρια φαινυλοβουτυρικού νατρίου.

Η συσκευασία με επικαλύψεις περιέχει επίσης

- Μία καφέ γυάλινη φιάλη που περιέχει 3ml επικάλυψης με γεύση λεμονιού και μέντας.
- Μία καφέ γυάλινη φιάλη που περιέχει 3ml επικάλυψης με γεύση φραγκοστάφυλου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το πόσιμο διάλυμα PHEBURANE είναι έτοιμο προς χρήση.

Χορήγηση για από του στόματος χρήση

1. Η φιάλη του PHEBURANE πόσιμο διάλυμα πρέπει να ανοίγει πιέζοντας προς τα κάτω το πώμα και στρίβοντάς το προς τα αριστερά.
2. Η δοσομετρική σύριγγα με σήμανση CE είναι προσαρτημένη στον προσαρμογέα φιάλης.
3. Ο προσαρμογέας φιάλης πρέπει να τοποθετείται/ωθείται στον λαιμό της ανοιχτής φιάλης ενώ η σύριγγα βρίσκεται σε αυτήν.
4. Η φιάλη πρέπει να είναι ανεστραμμένη.

5. Η απαιτούμενη δόση του πόσιμου διαλύματος PHEBURANE (βλ. παράγραφο 4.2) θα πρέπει να λαμβάνεται από τη φιάλη (ισοδύναμη με τον αριθμό γραμμαρίων φαινυλοβουτυρικού νατρίου όπως συνταγογραφείται και σύμφωνα με την ποσότητα που πρέπει να χορηγείται με το αντίστοιχο γεύμα) με τη χρήση της δοσολογικής σύριγγας.
6. Η δοσομετρική σύριγγα με PHEBURANE θα πρέπει να αποσπάται από τον προσαρμογέα φιάλης και η ποσότητα του PHEBURANE πόσιμο διάλυμα θα πρέπει στη συνέχεια να χύνεται από τη δοσομετρική σύριγγα σε ένα ποτήρι με τουλάχιστον 20ml νερού.
7. Το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα έχει ουδέτερη γεύση. Προκειμένου να βελτιωθεί η γεύση, μπορεί να προστεθεί μία σταγόνα από την προτιμώμενη επικάλυψη με γεύση στο περιεχόμενο του ποτηριού με νερό, να αναδευτεί απαλά και στη συνέχεια να καταναλωθεί (Εάν μία σταγόνα επικάλυψης με γεύση δεν παρέχει την ένταση της γεύσης, ο ασθενής θα μπορούσε να χρησιμοποιήσει 2 σταγόνες). Το διάλυμα με επικάλυψη με γεύση λεμονιού-μέντας είναι λιγότερο ιξώδες από εκείνο με επικάλυψη με γεύση φραγκοστάφυλου και μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την προσθήκη περισσότερων από 2 σταγόνων. Συνεπώς, συνιστάται η προσεκτική μέτρηση της επικάλυψης λεμονιού-μέντας και να διασφαλίζεται ότι προστίθεται μόνο μία σταγόνα.
8. Η φιάλη με το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα πρέπει να είναι κλειστή, χωρίς να αφαιρείται ο προσαρμογέας φιάλης που έχει εισαχθεί στο λαιμό της φιάλης.

Προετοιμασία για χορήγηση ρινογαστρικού σωλήνα ή σωλήνα γαστροστομίας

Το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα μπορεί να χορηγηθεί με σωληνάρια διαμέτρου 2mm (7–8 French) και μεγαλύτερα.

Σε ασθενείς που πρέπει να λάβουν φαινυλοβουτυρικό νάτριο, μόνιμα ή σε συγκεκριμένες ώρες κατά τη διάρκεια της ημέρας (π.χ. τη νύχτα) μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ή σωλήνα/κουμπιού γαστροστομίας, αυτές οι οδοί μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη χορήγηση του PHEBURANE πόσιμο διάλυμα σύμφωνα με τις παρακάτω οδηγίες:

1. Πρέπει να ακολουθούνται τα βήματα 1 έως 5 για την χορήγηση σύμφωνα με τα ανωτέρω πόσιμου διαλύματος.
2. Το πόσιμο διάλυμα PHEBURANE είναι έτοιμο για χρήση και δεν απαιτείται αραιώση.
3. Όταν χρησιμοποιείται μέσω ρινογαστρικού σωλήνα/σωλήνα γαστροστομίας, δεν πρέπει να προστίθεται επικάλυψη με γεύση.
4. Το άκρο της σύριγγας που γεμίζει με το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να εισαχθεί στο άκρο του ρινογαστρικού σωλήνα/σωλήνα γαστροστομίας.
5. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται το έμβολο της δοσομετρικής σύριγγας για τη χορήγηση της δόσης του PHEBURANE πόσιμο διάλυμα στον ρινογαστρικό σωλήνα/σωλήνα γαστροστομίας.
6. Ο σωλήνας πρέπει να εκπλύνεται μία φορά με επαρκή ποσότητα χλιαρού νερού και να αφήνεται να αποστραγγιστεί μετά τη χορήγηση. Για τους ενήλικες, πρέπει να χρησιμοποιούνται 20ml χλιαρού νερού. Για παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 20kg και νεογνά χρησιμοποιήστε 3ml νερού.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
The Netherlands

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/822/006

EU/1/13/822/007

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 31 Ιουλίου 2013

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Μαρτίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(ων) παραγωγού(ων) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL
της Ολλανδίας

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2)

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,

Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PHEBURANE 483 mg/g κόκκοι
φαινυλοβουτυρικό νάτριο

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε γραμμάριο κόκκων περιέχει 483 mg φαινυλοβουτυρικού νατρίου.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

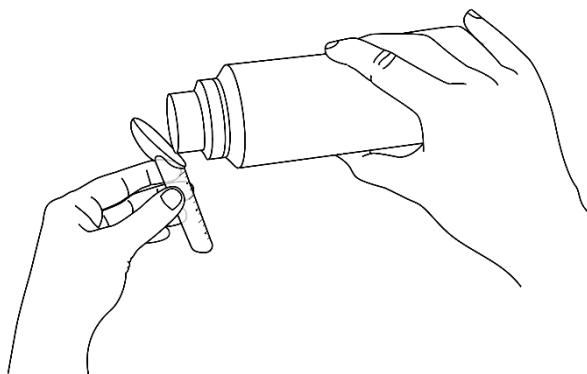
Περιέχει νάτριο και σακχαρόζη.
Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόκκοι
Συσκευασία: Μία φιάλη με 174 g κόκκους
Φιάλη: 174 g κόκκοι

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Χρήση από του στόματος.
Χρησιμοποιείτε μόνο το βαθμονομημένο δοσιμετρικό κουτάλι που παρέχεται.



**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά το πρώτο άνοιγμα, πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 45 ημερών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL
της Ολλανδίας

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/822/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

PHEBURANE 483 mg/g {Μόνο στη συσκευασία}

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:

NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ 100ML

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PHEBURANE 350mg/ml πόσιμο διάλυμα
φαινυλοβουτυρικό νάτριο

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε mL πόσιμου διαλύματος περιέχει 350mg φαινυλοβουτυρικού νατρίου

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει ασπαρτάμη και νάτριο.

Κουτί: Η επικάλυψη με γεύση φραγκοστάφυλου περιέχει προπυλενογλυκόλη
Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμο διάλυμα

Κουτί

Μία φιάλη που περιέχει 100ml πόσιμου διαλύματος
Μία φιάλη που περιέχει 3ml επικάλυψης με γεύση λεμονιού και μέντας
Μία φιάλη που περιέχει 3ml επικάλυψης με γεύση φραγκοστάφυλου.
Μία δοσομετρική σύριγγα + προσαρμογέας φιάλης

Ετικέτα φιάλης

100 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση.
Χρησιμοποιείτε μόνο την παρεχόμενη δοσομετρική σύριγγα.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΟ

8 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Απορρίψτε 4 εβδομάδες μετά το πρώτο άνοιγμα.

9 ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/822/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Κουτί:

PHEBURANE 350mg/ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ 100 mL

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PHEBURANE 350 mg/ml πόσιμο διάλυμα
φαινυλοβουτυρικό νάτριο

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml πόσιμου διαλύματος περιέχει 350 mg φαινυλοβουτυρικού νατρίου

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει ασπαρτάμη και νάτριο.
Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμο διάλυμα

Κουτί

Μία φιάλη που περιέχει 100 ml πόσιμου διαλύματος
Μία δοσομετρική σύριγγα + προσαρμογέας φιάλης

Ετικέτα φιάλης

100 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση.
Χρησιμοποιείτε μόνο την παρεχόμενη δοσομετρική σύριγγα.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Απορρίψτε 4 εβδομάδες μετά το πρώτο άνοιγμα.

9 ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Κάτω Χώρες

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/822/007

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Κουτί:
PHEBURANE 350 mg/ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΜΟΝΑΔΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ ΓΙΑ ΕΠΙΚΑΛΥΨΗ ΜΕ ΓΕΥΣΗ ΜΑΥΡΟΥ ΦΡΑΓΚΟΣΤΑΦΥΛΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Επικάλυψη με γεύση μαύρου φραγκοστάφυλου για το Pheburane 350mg/ml πόσιμο διάλυμα

2. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Απορρίψτε 4 εβδομάδες μετά το άνοιγμα.

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

3ml

6. ΑΛΛΟ

Περιέχει (E1520).

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΜΟΝΑΔΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ ΓΙΑ ΕΠΙΚΑΛΥΨΗ ΜΕ ΓΕΥΣΗ ΛΕΜΟΝΙΟΥ ΚΑΙ ΜΕΝΤΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Επικάλυψη με γεύση λεμονιού και μέντας για το Pheburane 350mg/ml πόσιμο διάλυμα

2. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Απορρίψτε 4 εβδομάδες μετά το άνοιγμα.

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

3ml

6. ΑΛΛΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

PHEBURANE 483 mg/g κόκκοι

Φαινυλοβουτυρικό νάτριο

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το PHEBURANE και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το PHEBURANE
3. Πώς να πάρετε το PHEBURANE
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το PHEBURANE
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το PHEBURANE και ποια είναι η χρήση του

Το PHEBURANE περιέχει τη δραστική ουσία φαινυλοβουτυρικό νάτριο και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών κάθε ηλικίας με διαταραχές του κύκλου της ουρίας. Αυτές οι σπάνιες διαταραχές οφείλονται στην ανεπάρκεια σε ορισμένα ένζυμα του ήπατος τα οποία είναι απαραίτητα για την αποβολή του άχρηστου αζώτου σε μορφή αμμωνίας.

Το άζωτο είναι ένα δομικό στοιχείο των πρωτεϊνών, οι οποίες αποτελούν βασικό συστατικό των τροφών που καταναλώνουμε. Το άχρηστο άζωτο, το οποίο παράγεται σε μορφή αμμωνίας κατά τη διάσπαση των πρωτεϊνών από τον οργανισμό μετά το γεύμα, συσσωρεύεται επειδή το σώμα δεν μπορεί να το αποβάλει. Η αμμωνία είναι ιδιαίτερα τοξική για τον εγκέφαλο και σε σοβαρές περιπτώσεις οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα συνείδησης και σε κόμα.

Αυτό το φάρμακο βοηθά τον οργανισμό να αποβάλλει το άχρηστο άζωτο, ελαττώνοντας την ποσότητα αμμωνίας στον οργανισμό σας.

Εντούτοις, το PHEBURANE πρέπει να χορηγείται μαζί με διατροφή που περιέχει μειωμένη ποσότητα πρωτεϊνών την οποία έχει χορηγήσει ο γιατρός και ο διαιτολόγος ειδικά για σας. Πρέπει να ακολουθήσετε προσεκτικά αυτή τη διατροφή.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το PHEBURANE

Μην πάρετε το PHEBURANE:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο φαινυλοβουτυρικό νάτριο ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- αν είστε έγκυος.
- αν θηλάζετε.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το PHEBURANE:

- εάν πάσχετε από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (μορφή καρδιοπάθειας στην οποία η καρδιά δεν μπορεί να αντλήσει αρκετό αίμα για να το διοχετεύσει σε ολόκληρο το σώμα) ή μειωμένη νεφρική λειτουργία.
- εάν έχετε μειωμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία, διότι το PHEBURANE αποβάλλεται από το σώμα μέσω των νεφρών και του ήπατος.

Το PHEBURANE δεν αποτρέπει την εμφάνιση υψηλής περισσειας αμμωνίας στο αίμα, κατάσταση η οποία συνήθως συνιστά επείγον ιατρικό περιστατικό. Εάν συμβεί κάτι τέτοιο, θα εμφανίσετε συμπτώματα όπως ναυτία, έμετο και σύγχυση και θα χρειαστείτε επείγουσα ιατρική βοήθεια.

Αν χρειαστείτε εργαστηριακές εξετάσεις, είναι σημαντικό να υπενθυμίσετε στον γιατρό σας ότι παίρνετε PHEBURANE, διότι το φαινυλοβουτυρικό νάτριο μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα ορισμένων εξετάσεων (όπως οι ηλεκτρολύτες ή οι πρωτεΐνες αίματος ή οι εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας).

Σε περίπτωση αμφιβολίας, απευθυνθείτε στον γιατρό ή στον φαρμακοποιό σας.

Άλλα φάρμακα και PHEBURANE

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν:

- βαλπροϊκό άλας (αντιεπιληπτικό φάρμακο),
- αλοπεριδόλη (χρησιμοποιείται σε διάφορες ψυχωτικές διαταραχές),
- κορτικοστεροειδή (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για ανακούφιση περιοχών του σώματος που παρουσιάζουν φλεγμονή),
- προβενεκίδη (για τη θεραπεία της υπερουριχαιμίας, δηλαδή υψηλών επιπέδων ουρικού οξέος στο αίμα τα οποία σχετίζονται με την ουρική αρθρίτιδα)

Αυτά τα φάρμακα μπορεί να μεταβάλλουν τη δράση του PHEBURANE και θα χρειαστείτε συχνότερες αιματολογικές εξετάσεις. Εάν δεν είστε σίγουροι εάν αυτά τα φάρμακα περιέχουν αυτές τις ουσίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Κύηση και θηλασμός

Μην χρησιμοποιείτε PHEBURANE αν είστε έγκυος, διότι το φάρμακο μπορεί να βλάψει το έμβρυο.

Εάν είστε γυναίκα αναπαραγωγικής ηλικίας **πρέπει να χρησιμοποιείτε αξιόπιστη αντισύλληψη κατά τη θεραπεία με PHEBURANE**. Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Μην χρησιμοποιείτε το PHEBURANE αν θηλάζετε, διότι το φάρμακο μπορεί να απεκκριθεί στο γάλα του θηλασμού και να βλάψει το μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το PHEBURANE είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητα της οδήγησης και του χειρισμού των μηχανημάτων.

Το PHEBURANE περιέχει νάτριο και σακχαρόζη.

Το φάρμακο αυτό περιέχει 124 mg νατρίου (5,4 mmol) νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλάτος) σε κάθε γραμμάριο φαινυλοβουτυρικού νατρίου. Αυτό είναι ισοδύναμο με το 6,2% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με τη διατροφή για έναν ενήλικα.

Η μέγιστη ημερήσια δόση αυτού του φαρμάκου περιέχει 2,5mg νατρίου ανά 20 γραμμάρια φαινυλοβουτυρικού νατρίου. Αυτό είναι ισοδύναμο με το 125% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας προσλήψης νατρίου με τη διατροφή για έναν ενήλικα.

Μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας σε περίπτωση που χρειάζεστε 3 ή περισσότερα γραμμάρια ημερησίως για παρατεταμένη περίοδο, ειδικά στην περίπτωση που έχετε λάβει οδηγία να ακολουθήσετε δίαιτα πτωχή σε αλάτι (νάτριο).

Το φάρμακο αυτό περιέχει 768 mg σακχαρόζης σε κάθε γραμμάριο φαινυλοβουτυρικού νατρίου. Το γεγονός αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη. Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, προτού πάρετε αυτό το φάρμακο επικοινωνήστε μαζί του.

3. Πώς να πάρετε το PHEBURANE

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Δόση

Η ημερήσια δόση του PHEBURANE υπολογίζεται βάσει του βάρους ή της επιφάνειας του σώματός σας και προσαρμόζεται ανάλογα με την ανοχή σας στις πρωτεΐνες και τη διατροφή σας. Απαιτούνται τακτικές εξετάσεις αίματος για τον προσδιορισμό της σωστής ημερήσιας δόσης. Ο γιατρός σας θα καθορίσει την ποσότητα των κόκκων που πρέπει να παίρνετε.

Τρόπος χορήγησης

Το PHEBURANE θα πρέπει να το παίρνετε από το στόμα. Επειδή διαλύεται αργά, το PHEBURANE δεν πρέπει να χορηγείται μέσω σωλήνα γαστροστομίας (σωλήνας που οδηγεί στο στομάχι διαμέσου της κοιλιάς) ή μέσω ρινογαστρικού σωλήνα (σωλήνας που οδηγεί στο στομάχι διαμέσου της μύτης).

Το PHEBURANE πρέπει να λαμβάνεται με ειδική διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες.

Το PHEBURANE πρέπει να χορηγείται με κάθε γεύμα ή θηλασμό. Στα μικρά παιδιά, μπορεί να χορηγείται 4 έως 6 φορές ημερησίως.

Η δόση του PHEBURANE που συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό σας είναι εκφρασμένη σε γραμμάρια φαινυλοβουτυρικού νατρίου. Ένα βαθμονομημένο δοσιμετρικό κουτάλι για τη χορήγηση άπαξ δόσεων έως 3 g φαινυλοβουτυρικού νατρίου παρέχεται με αυτό το φάρμακο. Χρησιμοποιείτε αυτό το δοσιμετρικό κουτάλι μόνο για τη μέτρηση της δόσης του PHEBURANE. Το δοσιμετρικό κουτάλι δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.

Για να μετρήσετε τη δόση:

- Οι γραμμές στο κουτάλι υποδεικνύουν την ποσότητα του PHEBURANE σε γραμμάρια φαινυλοβουτυρικού νατρίου. Πάρτε τη σωστή ποσότητα όπως σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας.
- Ρίξτε τους κόκκους απευθείας στο κουτάλι όπως φαίνεται στην εικόνα (στην εξωτερική συσκευασία και στο παρόν φύλλο οδηγιών).
- Χτυπήστε απαλά το κουτάλι μία φορά επάνω σε επίπεδη επιφάνεια για να ευθυγραμμιστούν οι κόκκοι και γεμίστε ξανά αν χρειαστεί.

Οι κόκκοι μπορούν να καταπίνονται απευθείας μαζί με υγρό (όπως νερό, χυμούς φρούτων ή βρεφικό γάλα σκόνη χωρίς πρωτεΐνη) ή να αναμειγνύονται με μια κουταλιά στερεάς τροφής (όπως πουρέ πατάτας ή σάλτσα μήλου). Είναι σημαντικό, οι κόκκοι που αναμειγνύονται με τροφή να λαμβάνονται αμέσως μετά την ανάμειξη ώστε να εξουδετερώνεται η γεύση τους.

Πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο και να ακολουθείτε ειδική διατροφή σε όλη σας τη ζωή

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση PHEBURANE από την κανονική

Ασθενείς που έλαβαν πολύ υψηλές δόσεις φαινυλοβουτυρικού νατρίου εκδήλωσαν:

- υπνηλία, κόπωση, ελαφρά ζάλη και λιγότερο συχνά σύγχυση,
- κεφαλαλγία,
- αλλαγές στη γεύση (διαταραχές της γεύσης),
- μείωση της ακοής,
- αποπροσανατολισμό,
- ανεπάρκεια μνήμης,
- επιδείνωση υπαρχόντων νευρολογικών προβλημάτων.

Αν εμφανιστεί οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας ή το πλησιέστερο νοσοκομειακό τμήμα έκτακτων περιστατικών για υποστηρικτική θεραπεία.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το PHEBURANE

Θα πρέπει να πάρετε μια δόση το συντομότερο δυνατόν με το επόμενο γεύμα. Βεβαιωθείτε ότι έχουν μεσολαβήσει τουλάχιστον 3 ώρες μεταξύ δύο δόσεων. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν ο εμετός επιμένει, πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα): ακανόνιστος έμμηνος κύκλος και διακοπή εμμήνου ρύσης σε γόνιμες γυναίκες.

Εάν είστε σεξουαλικά ενεργή και η περίοδός σας διακοπεί, μην υποθέσετε ότι αυτό οφείλεται στο PHEBURANE. Εάν συμβεί κάτι τέτοιο, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας διότι η απουσία εμμήνου ρύσης μπορεί να οφείλεται σε εγκυμοσύνη (βλ. την παράγραφο Κύηση και γαλουχία παραπάνω) ή στην εμμηνόπαυση.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 100 άτομα):

μεταβολές στον αριθμό των αιμοσφαιρίων (ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια), μεταβολές στη συγκέντρωση διττανθρακικών ιόντων στο αίμα, μειωμένη όρεξη, κατάθλιψη, ευερεθιστότητα, κεφαλαλγία, αδυναμία, κατακράτηση υγρών (οίδημα), διαταραχές γεύσης, στομαχικός πόνος, εμετός, ναυτία, δυσκοιλιότητα, μη φυσιολογική οσμή δέρματος, ερύθημα, παθολογική νεφρική λειτουργία, αύξηση βάρους, μεταβολή στις τιμές των εργαστηριακών εξετάσεων.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 1.000 άτομα):

ανεπάρκεια ερυθρών αιμοσφαιρίων λόγω ανεπάρκειας του μυελού των οστών, μώλωπες, διαταραχή του καρδιακού ρυθμού, πρωκτική αιμορραγία, ερεθισμός στομάχου, φλεγμονή του στομάχου, φλεγμονή του παγκρέατος.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το PHEBURANE

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το PHEBURANE μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση του κουτιού και του φιαλιδίου μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Μετά το πρώτο άνοιγμα, το PHEBURANE πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 45 ημερών.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το PHEBURANE

Η δραστική ουσία είναι το φαινυλοβουτυρικό νάτριο.

Κάθε γραμμάριο κόκκων περιέχει 483 mg φαινυλοβουτυρικού νατρίου.

Τα άλλα συστατικά είναι: σφαιρίδια σακχάρων (σακχαρόζη και άμυλο αραβοσίτου, βλ. παράγραφο 2 «Το PHEBURANE περιέχει σακχαρόζη»), υπρομελλόζη, αιθυλοκυτταρίνη N7, πολυαιθυλενογλυκόλη 1500, ποβιδόνη K25.

Εμφάνιση του PHEBURANE και περιεχόμενα της συσκευασίας

Οι κόκκοι PHEBURANE είναι λευκού προς υπόλευκου χρώματος.

Οι κόκκοι συσκευάζονται σε πλαστική φιάλη με πώμα ανθεκτικό κατά τη χρήση από παιδιά και με αποξηραντικό. Κάθε φιάλη περιέχει 174 g κόκκων.

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιάλη.

Παρέχεται βαθμονομημένο δοσιμετρικό κουτάλι.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL

της Ολλανδίας

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Eurocept International BV

Tel: +31 35 528 39 57

info@euroceptpharma.com

Lietuva

FrostPharma AB

Tel: +46 824 36 60

info@frostpharma.com

България

Eurocept International BV

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

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

Ελλάδα
Eurocept International BV
Τηλ: +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

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

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

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

România
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

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

Suomi/Finland
FrostPharma AB

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

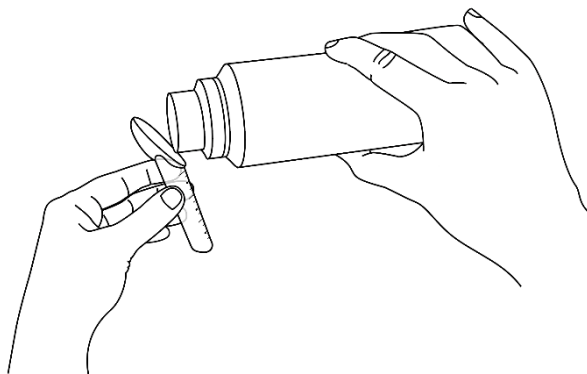
Sverige

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις :

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.



Φύλλο οδηγιών χρήσης Πληροφορίες για τον ασθενή

PHEBURANE 350mg/ml πόσιμο διάλυμα φαινυλοβουτυρικό νάτριο

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για εσάς. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι τα ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρονται στο παρόν φύλλο οδηγιών. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το PHEBURANE
3. Πώς να πάρετε το PHEBURANE
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το PHEBURANE
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το PHEBURANE και ποια είναι η χρήση του

Το PHEBURANE περιέχει τη δραστική ουσία φαινυλοβουτυρικό νάτριο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με διαταραχές του κύκλου της ουρίας. Αυτές οι σπάνιες διαταραχές οφείλονται σε ανεπάρκεια ορισμένων ηπατικών ενζύμων που είναι απαραίτητα για την εξάλειψη των αποβλήτων αζώτου με τη μορφή αμμωνίας.

Το άζωτο είναι ένα δομικό στοιχείο των πρωτεϊνών, οι οποίες αποτελούν ουσιαστικό μέρος των τροφίμων που τρώμε. Καθώς το σώμα διασπά την πρωτεΐνη μετά το φαγητό, τα απόβλητα αζώτου, με τη μορφή αμμωνίας, συσσωρεύονται επειδή το σώμα δεν μπορεί να τα αποβάλει. Η αμμωνία είναι ιδιαίτερα τοξική για τον εγκέφαλο και οδηγεί, σε σοβαρές περιπτώσεις, σε μειωμένα επίπεδα συνείδησης και σε κώμα.

Το PHEBURANE βοηθά τον οργανισμό να εξαλείψει τα απόβλητα αζώτου, μειώνοντας την ποσότητα αμμωνίας στο σώμα σας. Ωστόσο, το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται μαζί με μια δίαιτα μειωμένη σε πρωτεΐνες, σχεδιασμένη ειδικά για εσάς από τον γιατρό και τον διαιτολόγο. Πρέπει να ακολουθήσετε προσεκτικά αυτή τη δίαιτα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το PHEBURANE

Μην πάρετε το PHEBURANE εάν:

- είστε αλλεργικοί στο φαινυλοβουτυρικό νάτριο ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- είστε έγκυος.
- θηλάζετε.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το PHEBURANE εάν:

- πάσχετε από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (έναν τύπο καρδιακής νόσου όπου η καρδιά δεν μπορεί να αντλήσει αρκετό αίμα σε όλο το σώμα) ή μείωση της νεφρικής λειτουργίας σας.
- έχετε μειωμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία, καθώς το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα αποβάλλεται από τον οργανισμό μέσω των νεφρών και του ήπατος.

Το PHEBURANE δεν θα αποτρέψει την εμφάνιση οξείας περίσσειας αμμωνίας στο αίμα, μια κατάσταση που συνήθως αποτελεί επείγουσα ιατρική κατάσταση. Εάν συμβεί αυτό, θα αναπτύξετε συμπτώματα όπως αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος), σύγχυση και θα χρειαστείτε επείγουσα ιατρική βοήθεια.

Εάν χρειάζεστε εργαστηριακές εξετάσεις, είναι σημαντικό να υπενθυμίσετε στον γιατρό σας ότι παίρνετε PHEBURANE πόσιμο διάλυμα, καθώς το φαινυλοβουτυρικό νάτριο μπορεί να επηρεάσει ορισμένα αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων (όπως ηλεκτρολύτες αίματος ή πρωτεΐνες ή εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας)

Σε περίπτωση αμφιβολίας, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Άλλα φάρμακα και PHEBURANE

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν:

- βαλπροϊκό (αντιεπιληπτικό φάρμακο).
- αλοπεριδόλη (χρησιμοποιείται σε ορισμένες ψυχωσικές διαταραχές).
- κορτικοστεροειδή (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση των φλεγμονωδών περιοχών του σώματος),
- προβενεσιδή (για τη θεραπεία της υπερουριχαιμίας, υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα, που σχετίζονται με την ουρική αρθρίτιδα).

Αυτά τα φάρμακα μπορεί να αλλάξουν τη δράση του PHEBURANE και θα χρειαστείτε πιο συχνές εξετάσεις αίματος. Εάν δεν είστε βέβαιοι εάν τα φάρμακά σας περιέχουν αυτές τις ουσίες, θα πρέπει να το ελέγξετε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εγκυμοσύνη και θηλασμός

Μην χρησιμοποιείτε το PHEBURANE εάν είστε έγκυος, επειδή αυτό το φάρμακο μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας.

Εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, **πρέπει να χρησιμοποιείτε αξιόπιστη αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PHEBURANE**. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας για λεπτομέρειες.

Μην χρησιμοποιείτε το PHEBURANE εάν θηλάζετε, επειδή αυτό το φάρμακο μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα και να βλάψει το μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα.

Το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει 124mg (5,4mmol) νατρίου (κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέσιου αλατιού) σε κάθε δόση g φαινυλοβουτυρικού νατρίου. Αυτό ισοδυναμεί με το 6,2% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με τη διατροφή για έναν ενήλικα.

Η μέγιστη ημερήσια δόση αυτού του φαρμάκου περιέχει 2,5g νατρίου. Αυτό ισοδυναμεί με το 125% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με τη διατροφή για έναν ενήλικα.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρειάζεστε 3 ή περισσότερα γραμμάρια ημερησίως για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, ειδικά εάν σας έχουν συμβουλεύσει να ακολουθήσετε δίαιτα χαμηλή σε αλάτι (νάτριο).

Το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα περιέχει ασπαρτάμη

Αυτό το φάρμακο περιέχει 5,7mg ασπαρτάμης ανά g δόσης φαινυλοβουτυρικού νατρίου. Η ασπαρτάμη είναι πηγή φαινυλαλανίνης. Μπορεί να είναι επιβλαβές εάν έχετε φαινυλκετονουρία (PKU), μια σπάνια γενετική διαταραχή στην οποία η φαινυλαλανίνη συσσωρεύεται επειδή το σώμα δεν μπορεί να την απομακρύνει σωστά.

Η επικάλυψη με γεύση φραγκοστάφυλου περιέχει προπυλενογλυκόλη

Αυτό το φάρμακο περιέχει 26,55mg προπυλενογλυκόλης ανά σταγόνα.

Εάν το μωρό σας είναι ηλικίας μικρότερης των 4 εβδομάδων, μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν του δώσετε αυτήν την επικάλυψη με γεύση, ιδιαίτερα εάν στο μωρό χορηγούνται άλλα φάρμακα που περιέχουν προπυλενογλυκόλη ή αλκοόλ.

3. Πώς να πάρετε το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Δόση

Η ημερήσια δόση του PHEBURANE πόσιμο διάλυμα θα βασίζεται στο σωματικό σας βάρος ή στην επιφάνεια του σώματός σας και θα προσαρμόζεται ανάλογα με την ανοχή σας στις πρωτεΐνες και τη διατροφή σας. Θα χρειαστείτε τακτικές εξετάσεις αίματος για να καθορίσετε τη σωστή ημερήσια δόση. Ο γιατρός σας θα σας πει την ποσότητα του υγρού που πρέπει να πάρετε.

Τρόπος χορήγησης

Το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τα γεύματα.

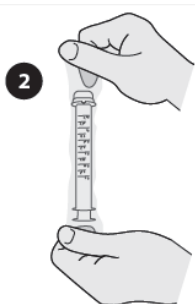
Χρησιμοποιήστε μόνο τη δοσομετρική σύριγγα που παρέχεται με το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα για να μετρήσετε μια δόση του PHEBURANE πόσιμο διάλυμα. Μη χρησιμοποιείτε άλλες συσκευές/κουτάλια/σύριγγες για τη χορήγηση μιας δόσης. Η σύριγγα έχει εύρος από 0,5g έως 3g με διαβαθμίσεις του 0,25. Η διαβάθμιση της δοσομετρικής σύριγγας αντικατοπτρίζει τα γραμμάρια φαινυλοβουτυρικού νατρίου. Ακολουθήστε τις παρακάτω οδηγίες για τη χορήγηση του PHEBURANE πόσιμο διάλυμα:

Χορήγηση για από του στόματος χρήση

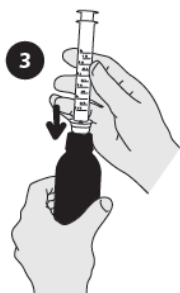
1. Ανοίξτε τη φιάλη του PHEBURANE πόσιμο διάλυμα πιέζοντας προς τα κάτω το πόμα και στρίβοντας προς τα αριστερά.



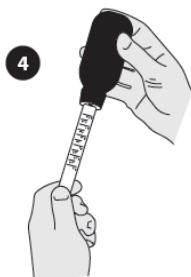
2. Πάρτε τη δοσομετρική σύριγγα με σήμανση CE με προσαρτημένο προσαρμογέα φιάλης από το φακελλίσκο.



3. Τοποθετήστε (πιέστε) τον προσαρμογέα στο λαιμό της φιάλης ενώ η σύριγγα βρίσκεται στον προσαρμογέα.



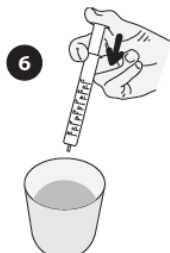
4. Αναστρέψτε τη φιάλη.



5. Πάρτε την απαιτούμενη ποσότητα του PHEBURANE πόσιμο διάλυμα από τη φιάλη (ισοδύναμη με τον αριθμό των γραμμαρίων φαινυλοβουτυρικού νατρίου που σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας) με τη χρήση της δοσολογικής σύριγγας.



6. Βγάλτε τη δοσομετρική σύριγγα με το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα από τον προσαρμογέα και αδειάστε την ποσότητα του PHEBURANE πόσιμο διάλυμα στη δοσομετρική σύριγγα σε ένα ποτήρι με τουλάχιστον 20ml νερό.



7. Κλείστε τη φιάλη με το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα χωρίς να αφαιρέσετε τον προσαρμογέα φιάλης που έχει εισαχθεί στο λαιμό της φιάλης.



8. Όταν χρησιμοποιείτε τη συσκευασία **με επικαλύψεις**, προσθέστε **μία σταγόνα** από την επικάλυψη με γεύση της αρεσκείας σας (φραγκοστάφυλο ή μέντα-λεμόνι) στο περιεχόμενο του ποτηριού με το νερό. Περιστρέψτε απαλά και, στη συνέχεια, πιείτε (Εάν μία σταγόνα επικάλυψης με γεύση δεν παρέχει την ένταση γεύσης της αρεσκείας σας, θα μπορούσατε να χρησιμοποιήσετε 2 σταγόνες).

Το διάλυμα με επικάλυψη με γεύση λεμονιού-μέντας είναι ελαφρώς λιγότερο πυκνό από εκείνο με επικάλυψη με γεύση φραγκοστάφυλου και μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την προσθήκη περισσότερων από 2 σταγόνων. Θα πρέπει να μετράτε με προσοχή την επικάλυψη λεμονιού-μέντας για να βεβαιωθείτε ότι προσθέτετε μόνο μία σταγόνα.

Όταν χρησιμοποιείτε τη συσκευασία **χωρίς επικαλύψεις**, περιστρέψτε απαλά και πιείτε.



9. Μετά από κάθε χορήγηση, πλύνετε τη σύριγγα μόνο με κρύο έως χλιαρό νερό.



Το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα πρέπει να λαμβάνεται με ειδική διαίτα μειωμένη σε πρωτεΐνες.

Θα πρέπει να λαμβάνετε το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα με κάθε γεύμα ή σίτιση. Σε μικρά παιδιά αυτό μπορεί να είναι 4 έως 6 φορές την ημέρα.

Το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω ρινογαστρικών σωλήνων ή σωλήνων γαστροστομίας. Το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα μπορεί να χορηγηθεί με σωληνάρια διαμέτρου 2 mm (7-8 French) και μεγαλύτερα. Χρησιμοποιήστε την παρεχόμενη σύριγγα για χορήγηση από το στόμα για να μετρήσετε τη δόση σας και ακολουθήστε τις παρακάτω οδηγίες:

Προετοιμασία για χορήγηση ρινογαστρικού σωλήνα ή σωλήνα γαστροστομίας

1. Ακολουθήστε τα βήματα 1 έως 5 του *τρόπου χορήγησης για από του στόματος χρήση*.
2. Το πόσιμο διάλυμα του Pheburane είναι έτοιμο για χρήση και δεν απαιτείται αραιώση.
3. Όταν χρησιμοποιείται μέσω ρινογαστρικής/γαστροστομίας, **δεν πρέπει να προστίθεται επικάλυψη με γεύση**.
4. Εισαγάγετε το άκρο της σύριγγας που έχει γεμίσει με το φάρμακο στο άκρο του ρινογαστρικού σωλήνα/σωλήνα γαστροστομίας.

5. Χρησιμοποιήστε το έμβολο της δοσομετρικής σύριγγας για να χορηγήσετε τη συνταγογραφημένη δόση του PHEBURANE πόσιμο διάλυμα στο ρινογαστρικό σωλήνα/σωλήνα γαστροστομίας.
6. Μετά από κάθε χορήγηση, ο σωλήνας πρέπει να ξεπλένεται μία φορά με τον κατάλληλο όγκο χλιαρού νερού και να αφήνεται να αποστραγγιστεί. Για τους ενήλικες, πρέπει να χρησιμοποιούνται 20ml χλιαρού νερού. Για παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 20kg και νεογνά χρησιμοποιήστε 3ml νερού.

Θα χρειαστεί να πάρετε αυτό το φάρμακο και να ακολουθήσετε μια δίαιτα καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση PHEBURANE πόσιμο διάλυμα από την κανονική

Οι ασθενείς που έλαβαν πολύ υψηλές δόσεις φαινυλοβουτυρικού νατρίου παρουσίασαν:

- υπνηλία, κόπωση, ζάλη και λιγότερο συχνά σύγχυση.
- κεφαλαλγία,
- αλλαγές στη γεύση (διαταραχές της γεύσης) ·
- μείωση της ακοής ·
- αποπροσανατολισμός,
- εξασθενημένη μνήμη,
- επιδείνωση των υφιστάμενων νευρολογικών παθήσεων.

Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας ή το πλησιέστερο νοσοκομειακό τμήμα επειγόντων περιστατικών για υποστηρικτική θεραπεία.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα

Θα πρέπει να πάρετε μια δόση το συντομότερο δυνατό με το επόμενο γεύμα σας. Βεβαιωθείτε ότι μεσολαβούν τουλάχιστον 3 ώρες μεταξύ δύο δόσεων. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν εμφανιστεί επίμονος έμετος, θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) ακανόνιστες εμμηνορροϊκές περίοδοι και διακοπή των εμμηνορροϊκών περιόδων σε γόνιμες γυναίκες.

Εάν είστε σεξουαλικά ενεργός και η περίοδός σας σταματήσει εντελώς, μην υποθέσετε ότι αυτό προκαλείται από το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα. Εάν συμβεί αυτό, συζητήστε το με τον γιατρό σας, επειδή η απουσία της περιόδου σας μπορεί να προκληθεί από την εγκυμοσύνη (βλ. ενότητα «Κύηση και θηλασμός» παραπάνω) ή από την εμμηνόπαυση.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 100 άτομα) αλλαγές στον αριθμό των κυττάρων του αίματος (ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια), αλλαγές στην ποσότητα των διττανθρακικών στο αίμα, μειωμένη όρεξη, κατάθλιψη, ευερεθιστότητα, πονοκέφαλος, λιποθυμία, κατακράτηση υγρών (πρήξιμο), αλλαγές στη γεύση (διαταραχές της γεύσης), πόνος στο στομάχι, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, μη φυσιολογική οσμή

του δέρματος, εξάνθημα, μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αύξηση βάρους, μεταβολή στις τιμές εργαστηριακών εξετάσεων.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 1.000 άτομα) ανεπάρκεια ερυθρών αιμοσφαιρίων λόγω ανεπάρκειας του μυελού των οστών, μώλωπες, μεταβολή καρδιακού ρυθμού, αιμορραγία από το ορθό, φλεγμονή του στομάχου, έλκος στομάχου, φλεγμονή του παγκρέατος.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρονται στο παρόν φύλλο οδηγιών. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναφέρεται στο [Παράρτημα V](#). Με την αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στην συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα της φιάλης μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μόλις ανοίξει για πρώτη φορά η φιάλη του PHEBURANE πόσιμο διάλυμα, πρέπει να χρησιμοποιήσετε το φάρμακό σας εντός 4 εβδομάδων από το άνοιγμα. Η φιάλη πρέπει να απορρίπτεται ακόμη και αν δεν είναι άδεια.

Μόλις ανοίξει για πρώτη φορά το μπουκάλι γεύσης, πρέπει να το χρησιμοποιήσετε εντός 4 εβδομάδων από το άνοιγμα. Η φιάλη πρέπει να απορρίπτεται ακόμη και αν δεν είναι άδεια.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για αυτό το φάρμακο.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Υπάρχουν 2 τύποι συσκευασιών, πιο συγκεκριμένα μια συσκευασία με και μια συσκευασία χωρίς επικαλύψεις

Τι περιέχει το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα

- Η δραστική ουσία είναι το φαινυλβουτυρικό νάτριο. Κάθε ml υγρού περιέχει 350mg φαινυλβουτυρικού νατρίου.
- Τα άλλα συστατικά είναι: εξαγνισμένο νερό, ασπαρτάμη (E951), σουκραλόζη (E955), γλυκερόλη (E422), υδροξυαιθυλοκυτταρίνη (E1525) (Βλ. παράγραφο 2 «Το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα περιέχει ασπαρτάμη»).

Η συσκευασία με επικαλύψεις περιέχει επίσης

Επικαλύψεις με γεύση:

- Επικάλυψη με γεύση μαύρου φραγκοστάφυλου που αποτελείται από άρωμα μαύρου φραγκοστάφυλου και μέντας, που περιέχει προπυλενογλυκόλη (E1520).
- Επικάλυψη με γεύση λεμόνι και μέντα που αποτελείται από αρώματα λεμονιού και μέντας.

Εμφάνιση του PHEBURANE πόσιμο διάλυμα και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το PHEBURANE πόσιμο διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό.

Κάθε συσκευασία περιέχει:

- Μία καφέ γυάλινη φιάλη που περιέχει 100ml πόσιμου διαλύματος και κλείνει με πλαστικό πώμα ασφαλείας για παιδιά.
- Μία δοσομετρική σύριγγα με εύρος από 0,5g έως 3g διαβαθμίσεις του 0,25 για τη μέτρηση της δόσης σε γραμμάρια φαινυλοβουτυρικού νατρίου.
- Προσαρμογέας φιάλης,

Η συσκευασία με επικαλύψεις περιέχει επίσης

- Μία καφέ γυάλινη φιάλη που περιέχει 3ml επικάλυψης με γεύση λεμονιού και μέντας,
- Μία καφέ γυάλινη φιάλη που περιέχει 3ml επικάλυψης με γεύση φραγκοστάφυλου.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
The Netherlands

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

FrostPharma AB
Tel: +46 824 36 60
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
Tél/Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.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
Τηλ: +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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Λετονία

FrostPharma AB
Tel: +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](tel:+351218249876)
customerservice@duxpharma.com

România

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι προς άλλους ιστότοπους σχετικά με σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

