

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RHEBURANE 483 mg/g гранули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули

Бели до почти бели гранули

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

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

Обичайната обща дневна доза натриев фенилбутират според клиничния опит е:

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

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

Терапевтично наблюдение

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

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

Хранителен режим

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

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

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

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

Специални популации

Бъбречно и чернодробно увреждане

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

Начин на приложение

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

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

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Съдържание на клинично важни електролити

- PHEBURANE съдържа 124 mg (5,4 mmol) натрий за грам натриев фенилбутират, което съответства на 2,5 g (108 mmol) натрий за 20 g натриев фенилбутират, което е максималната дневна доза. Следователно PHEBURANE трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност или тежка бъбречна недостатъчност, както и при клинични състояния, при които има задръжка на натрий с отоци.
- По време на лечението трябва да се наблюдава нивото на калия в серума, тъй като бъбречната екскреция на фенилацетилглутамин може да предизвика загуба на калий с урината.

Общи съображения

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

Помощни вещества с известно действие

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

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

Бременност

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

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

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

Кърмене

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

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на натриевия фенилбутират върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

Нежеланите лекарствени реакции касаят основно репродуктивната и гастроинтестиналната системи.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

В таблицата по-долу всички нежелани лекарствени реакции са изброени според системно-органната класификация и по честота. Честотата се определя като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

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

Описание на избрани нежелани реакции

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

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

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

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

Клинична ефикасност и безопасност

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

При пациентите с *късно проявена недостатъчност*, включително при жени, хетерозиготни по отношение на орнитин транскарбамилазната недостатъчност, които са се възстановили от хиперамониемична енцефалопатия и след това са лекувани продължително време чрез ограничение в хранителния прием на протеини и с натриев фенилбутират, процентът на преживяемост е 98 %. Мнозинството от изследваните пациенти имат коефициент на интелигентност в границите на средна до нискостепенна/гранична умствена изостаналост. Познавателната им способност остава относително стабилна по време на лечението с фенилбутират. Няма вероятност терапията да доведе до обратно развитие на вече съществуващо неврологично увреждане, а при някои пациенти влошаването на неврологичния статус може да продължи.

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

Педиатрична популация

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

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

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

Абсорбция

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

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

Разпределение

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

Биотрансформация

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

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

При мнозинството пациенти с нарушения на урейнния цикъл или хемоглобинопатии, приемащи различни дози фенилбутират (300 - 650 mg/kg/ден до 20 g/ден), обаче, не се откриват плазмени нива на фенилацетат при сутрешни изследвания на гладно. При пациенти с нарушена чернодробна функция преобразуването на фенилацетата във фенилацетилглутамин може да протече сравнително по-бавно. Трина пациенти с цироза (от 6 изследвани), приели многократни перорални дози натриев фенилбутират (20 g/ден разделени в три приема), на

третия ден показват постоянни нива на фенилацетат в плазмата, които са пет пъти по-високи от достигнатите след първата доза.

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

Екскреция

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

Натриевият фенилбутират показва отрицателни резултати в 2 теста за мутагенност, т.е. – тест на Ames и микронуклеарен тест. Резултатите показват, че натриевият фенилбутират не предизвиква никакви мутагенни ефекти при теста по Ames със или без метаболитна активация. Резултатите от микронуклеарния тест показват, че няма данни натриевия фенилбутират да има кластогенен ефект при плъхове, третирани с токсични или нетоксични дози (изследвани 24 до 48 часа след единична перорална доза от 878 до 2800 mg/kg).

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

захарни сфери (захароза и царевично нишесте),
хипромелоза,
етилцелулоза N7,
макрогол 1500,
повидон K25.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

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

6.4 Специални условия на съхранение

Неприложимо.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

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

Всяка опаковка съдържа една бутилка.

Включена е калибрирана мерителна лъжичка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eurocept International BV
Trafgans 5
1244 RL Ankeveen
Холандия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/822/001

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

Дата на първо разрешаване: 31 юли 2013

Дата на последно подновяване: 21 март 2018

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

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

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

Eurocept International BV
Trappans 5
1244 RL Ankeveen
Холандия

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

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

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

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

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

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

Неприложимо.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

РНЕВURANE 483 mg/g гранули
натриев фенилбутират

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

Всеки грам гранули съдържа 483 mg натриев фенилбутират.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

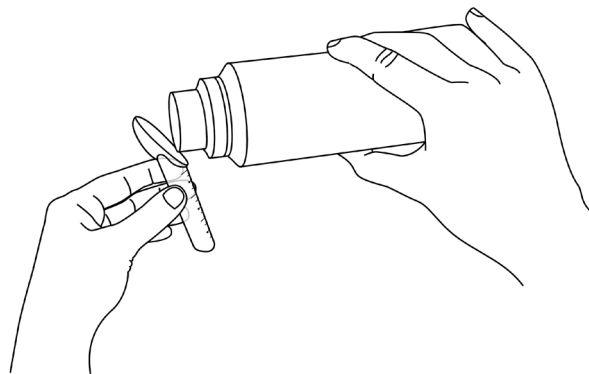
Съдържа натрий и захароза.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

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

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

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



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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

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

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/822/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

RNEBURANE 483 mg/g {Само върху картонената опаковка}

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

PHEBURANE 483 mg/g гранули

Натриев фенилбутират (Sodium phenylbutyrate)

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

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

Какво съдържа тази листовка:

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

1. Какво представлява PHEBURANE и за какво се използва

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

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

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

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PHEBURANE

Не приемайте PHEBURANE, ако:

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

Предупреждения и предпазни мерки

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

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

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

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

В случай на съмнение, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Други лекарства и PHEBURANE

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

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

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

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

Бременност и кърмене

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

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

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

Шофиране и работа с машини

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

PHEBURANE съдържа натрий и захароза

Лекарството съдържа 124 mg (5,4 mmol) натрий на 1 g натриев фенилбутират. Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако имате нужда от 3 или повече грама дневно за продължителен период от време, особено ако сте били посъветвани да следвате диета с ниско съдържание на сол (натрий).

Лекарството съдържа 768 mg захароза на 1 g натриев фенилбутират. Това трябва да се вземе под внимание, ако имате захарен диабет. Ако Вашият лекар Ви е информирал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да започнете да приемате това лекарство.

3. Как да приемате PHEBURANE

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

Дозировка

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

Начин на приложение

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

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

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

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

За измерване на дозата.

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

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

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

Ако сте приели повече от необходимата доза PHEBURANE

Пациентите, приели много високи дози натриев фенилбутират, получават:

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

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

Ако сте пропуснали да приемете PHEBURANE

Трябва да вземете дозата колкото може по-скоро при следващото си хранене. Спазвайте изискването между две приети дози да са минали най-малко три (3) часа. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

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

4. Възможни нежелани реакции

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

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

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

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

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

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате PHEBURANE

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

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

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа PHEBURANE

Активното вещество е натриев фенилбутират.

Един грам гранули съдържа 483 mg натриев фенилбутират.

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

Как изглежда PHEBURANE и какво съдържа опаковката

Гранулите PHEBURANE са бели до почти бели на цвят.

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

Всяка бутилка съдържа 174 g гранули.

Всяка опаковка съдържа 1 бутилка.

Включена е калибрирана мерителна лъжичка.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Eurocept International BV

Trapmans 5

1244 RL Ankeveen

Холандия

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

België/Belgique/Belgien

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Lietuva

FrostPharma AB

Tel: +46 775 86 80 02

info@frostpharma.com

България

Lucane Pharma

Тел.: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Luxembourg/Luxemburg

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Česká republika

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Magyarország

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Danmark

FrostPharma AB

Tlf: +45 808 20 101

info@frostpharma.com

Malta

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Deutschland

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Nederland

Eurocept International BV

Tel: +31 35 528 39 57

info@euroceptpharma.com

Eesti

FrostPharma AB
Tel: +46 775 86 80 02
info@frostpharma.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

FrostPharma AB
Sími: +46 775 86 80 02
info@frostpharma.com

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

FrostPharma AB
Tel: +46 775 86 80 02
info@frostpharma.com

Norge

FrostPharma AB
Tlf: +47 815 03 175
info@frostpharma.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

FrostPharma AB
Puh/Tel: +35 875 32 51 209
info@frostpharma.com

Sverige

FrostPharma AB
Tel: +46 775 86 80 02
info@frostpharma.com

United Kingdom

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

Дата на последно преразглеждане на листовката:

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

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

