

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PHEBURANE 483 mg/g Granulat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Gramm Granulat enthält 483 mg Natrium(4-phenylbutanoat).

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Jedes Gramm Natrium(4-phenylbutanoat) enthält 124 mg (5,4 mmol) Natrium und 768 mg Sucrose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat

Weißes bis weißliches Granulat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

PHEBURANE ist als Zusatztherapie bei der Langzeitbehandlung von Stoffwechselstörungen des Harnstoffzyklus indiziert. Zu derartigen Erkrankungen gehören Carbamylphosphatsynthetase-Mangel, Ornithintranscarbamylase-Mangel sowie Argininosuccinatsynthetase-Mangel.

Der Einsatz ist bei allen Patienten indiziert, bei denen sich ein kompletter Enzymmangel bereits im *Neugeborenenalter* (innerhalb der ersten 28 Lebenstage) manifestiert hat. Bei Patienten mit einer *spätmanifesten Form* (inkompletter Enzymdefekt, der sich nach dem ersten Lebensmonat manifestiert) besteht dann eine Indikation für den Einsatz, wenn in der Anamnese eine hyperammonämische Enzephalopathie besteht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit PHEBURANE sollte nur unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der über entsprechende Erfahrung in der Behandlung von Störungen des Harnstoffzyklus verfügt.

Dosierung

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

Nach den bisherigen klinischen Erfahrungen beträgt die normale Tagesdosis Natrium(4-phenylbutanoat):

- 450 - 600 mg/kg/Tag bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 20 kg.
- 9,9 - 13,0 g/m²/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht über 20 kg sowie bei Heranwachsenden und Erwachsenen.

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

Therapeutische Überwachung

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

Ernährung

Zusätzlich zu der Gabe von PHEBURANE muss eine proteinreduzierte Diät eingehalten werden, und in einigen Fällen müssen ergänzend essentielle Aminosäuren und Carnitin gegeben werden.

Bei Patienten, die an einem *frühmanifesten* Mangel an Carbamylphosphatsynthetase oder Ornithintranscarbamylase leiden, ist die Substitution von Citrullin oder Arginin in einer Dosierung von 0,17 g/kg/Tag oder 3,8 g/m²/Tag erforderlich.

Patienten mit einem Argininosuccinatsynthetase-Mangel müssen Arginin in einer Dosierung von 0,4 - 0,7 g/kg/Tag oder 8,8 - 15,4 g/m²/Tag erhalten.

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

Besondere Patientengruppen

Nieren- und Leberinsuffizienz

Da Metabolisierung und Ausscheidung von Natrium(4-phenylbutanoat) über die Leber und die Nieren erfolgen, sollte PHEBURANE bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Art der Anwendung

PHEBURANE sollte oral gegeben werden. Wegen seiner langsamen Auflösung sollte PHEBURANE nicht über eine Nasensonde oder eine Gastrostomiesonde gegeben werden.

Die tägliche Gesamtdosis sollte verteilt auf gleiche Einzeldosen zu jeder Mahlzeit oder bei jedem Füttern gegeben werden (z. B. 4 - 6 Mal täglich bei kleinen Kindern). Das Granulat kann mit einem Getränk (Wasser, Fruchtsaft, proteinfreie Säuglingsfertiernahrung) direkt geschluckt oder auf einen Löffelfeste Nahrung (Kartoffelpüree oder Apfelmus) gestreut werden; in diesem Fall ist die sofortige Einnahme wichtig, damit die Geschmacksmaskierung erhalten bleibt.

Die Dosis PHEBURANE wird in Gramm Natriumphenylbutyrat angegeben. Es ist ein kalibrierter Messlöffel beigelegt, mit dem bis zu 3 g Natriumphenylbutyrat in Schritten von 250 mg abgemessen werden können.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft.
- Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gehalt an klinisch relevanten Elektrolyten

- PHEBURANE enthält 124 mg (5,4 mmol) Natrium pro Gramm Natrium(4-phenylbutanoat), entsprechend 2,5 g (108 mmol) Natrium pro 20 g Natrium(4-phenylbutanoat), was der maximalen Tagesdosis entspricht. PHEBURANE sollte daher bei Patienten mit kongestiver

Herzinsuffizienz oder schwerer Niereninsuffizienz sowie bei mit Natriumretention und Ödembildung einhergehenden klinischen Zuständen nur mit Vorsicht angewendet werden.

- Während der Behandlung muss eine Überwachung der Kaliumserumspiegel erfolgen, da die renale Ausscheidung von Phenylacetylglutamin zu einem Kaliumverlust über den Urin führen kann.

Allgemeine Erwägungen

- Selbst unter der Behandlung kann bei einem Teil der Patienten eine akute hyperammonämische Enzephalopathie auftreten.
- PHEBURANE wird nicht für die Behandlung von akuter Hyperammonämie empfohlen; dieser Zustand ist ein medizinischer Notfall.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

- Dieses Arzneimittel enthält 124 mg Natrium pro Gramm Natriumphenylbutyrat, entsprechend 6,2% der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Die maximale Tagesdosis dieses Arzneimittels entspricht 125 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.
- PHEBURANE wird als natriumreich angesehen. Dies ist besonders bei Personen unter natriumarmer Diät zu berücksichtigen.
- Dieses Arzneimittel enthält 768 mg Sucrose pro Gramm Natriumphenylbutyrat. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Probenecid kann die Ausscheidung des konjugierten Produkts von Natrium(4-phenylbutanoat) über die Nieren verändern. Es existieren veröffentlichte Arbeiten über Hyperammonämien, die durch Haloperidol oder Valproat ausgelöst wurden. Kortikoide können den Abbau von körpereigenem Protein in Gang setzen und auf diese Weise zu einer Erhöhung der Konzentration von Ammoniak im Plasma führen. Wenn eines dieser Arzneimittel gegeben werden muss, ist eine engmaschigere Überwachung der Konzentration von Ammoniak im Plasma angezeigt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

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

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur eine begrenzte Anzahl von Daten hinsichtlich der Anwendung von Natrium(4-phenylbutanoat) bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien weisen auf eine Reproduktionstoxizität hin (siehe Abschnitt 5.3).

Pheburane ist in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Methode der Schwangerschaftsverhütung anwenden.

Stillzeit

Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten aus Tierversuchen haben gezeigt, dass Natrium(4-phenylbutanoat) (Metaboliten) in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Natrium(4-phenylbutanoat) (Metaboliten) beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Die Anwendung von Pheburane ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Zu den Auswirkungen von Natrium(4-phenylbutanoat) auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

PHEBURANE hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Versuchen mit Natrium(4-phenylbutanoat) trat bei 56 % der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf und bei 78 % dieser unerwünschten Ereignisse wurde davon ausgegangen, dass sie nicht mit Natrium(4-phenylbutanoat) in Verbindung standen.

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

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden in der nachstehenden Tabelle nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeit wird wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$; $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$), selten ($> 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Häufig	Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Leukozytose, Thrombozythämie
	Gelegentlich	aplastische Anämie, Ecchymose
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Häufig	metabolische Azidose, Alkalose, verminderter Appetit
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Häufig	Depression, Reizbarkeit
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig	Synkope, Kopfschmerzen
<i>Herzerkrankungen</i>	Häufig	Ödem
	Gelegentlich	Arrhythmie
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Häufig	Magenschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Dysgeusie
	Gelegentlich	Pankreatitis, Ulkus, rektale Blutungen, Gastritis
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Häufig	Hautausschlag, abnormaler Hautgeruch
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Häufig	Renal tubuläre Azidose
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Sehr häufig	Amenorrhoe, unregelmäßige Menstruation
<i>Untersuchungen</i>	Häufig	Erniedrigte Blutwerte für Kalium, Albumin, Gesamtprotein und Phosphat. Erhöhte Blutwerte für alkalische Phosphatase, Transaminasen, Bilirubin, Harnsäure, Chlorid, Phosphat und Natrium. Gewichtszunahme

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Eine wahrscheinliche toxische Reaktion auf Natrium(4-phenylbutanoat) (450 mg/kg/Tag) wurde von einer 18 Jahre alten anorektischen Patientin gemeldet, die eine metabolische Enzephalopathie in Verbindung mit Laktatazidose, schwerer Hypokaliämie, Panzytopenie, peripherer Neuropathie und Pankreatitis entwickelte. Nach einer Dosisreduzierung erholte sich die Patientin bis auf rezidivierende Pankreatitis-Episoden, die schließlich das Absetzen der Behandlung erforderlich machten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ein Fall einer Überdosierung trat bei einem 5 Monate alten Kleinkind mit einer versehentlichen Einzeldosis von 10 g (1370 mg/kg) ein. Bei dem Patienten traten Diarrhöe, Irritabilität und metabolische Azidose mit Hypokaliämie auf. Der Patient erholte sich innerhalb von 48 Stunden nach einer symptomatischen Behandlung.

Diese Symptome gehen mit der Akkumulation von Phenylacetat einher, das bei einer intravenösen Anwendung von Dosen bis zu 400 mg/kg/Tag eine dosisbegrenzende Neurotoxizität zeigte. Diese manifestierte sich hauptsächlich in Schläfrigkeit, Ermüdung und Benommenheit; weniger häufig waren Verwirrung, Kopfschmerzen, Dysgeusie, Hypakusis, Desorientierung, beeinträchtigtgedächtnis und Verschlimmerung einer bestehenden Neuropathie.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16A X03.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Natrium(4-phenylbutanoat) ist ein Prodrug und wird im Körper schnell zu Phenylacetat verstoffwechselt. Phenylacetat ist eine metabolisch aktive Verbindung, die durch Acetylierung mit Glutamin zu Phenylacetylglutamin konjugiert, das über die Nieren ausgeschieden wird. Stöchiometrisch gesehen ist Phenylacetylglutamin mit Harnstoff vergleichbar (beide Verbindungen enthalten 2 Stickstoffatome); Phenylacetylglutamin eignet sich daher als alternativer Träger zur Ausscheidung von überschüssigem Stickstoff.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Auf der Basis von Untersuchungen über die Ausscheidung von Phenylacetylglutamin bei Patienten mit Störungen des Harnstoffzyklus kann angenommen werden, dass für jedes Gramm eingenommenes Natrium(4-phenylbutanoat) zwischen 0,12 und 0,15 g Phenylacetylglutamin-Stickstoff produziert werden. Auf diese Weise ist Natrium(4-phenylbutanoat) in der Lage, eine erhöhte Konzentration von Ammoniak und Glutamin im Blut von Patienten mit Störungen des Harnstoffzyklus zu senken. Es ist von Bedeutung, dass die Diagnose frühzeitig gestellt und die Behandlung sofort begonnen wird, um die Überlebenschancen und das klinische Ergebnis zu verbessern.

Bei Patienten mit einer *spätmanifesten* Form der Erkrankung (einschließlich weiblicher Patienten mit der heterozygoten Form des Ornithintranscarbamylase-Mangels), die sich von einer hyperammonämischen Enzephalopathie erholten und danach dauerhaft mit Natrium(4-phenylbutanoat) und einer proteinreduzierten Diät behandelt wurden, betrug die Überlebensrate 98 %. Die Mehrheit der getesteten Patienten wies einen IQ-Wert im Durchschnitts- oder niedrigen Durchschnittsbereich bzw. im Grenzbereich zur geistigen Retardierung auf. Während der Phenylbutyrattherapie blieb ihre kognitive Leistungsfähigkeit vergleichsweise stabil. Bereits bestehende neurologische Defizite sind auch bei Behandlung kaum reversibel und bei einigen Patienten kann eine weitere Verschlechterung des neurologischen Zustandes auftreten.

PHEBURANE muss unter Umständen lebenslang gegeben werden, sofern keine orthotope Lebertransplantation vorgenommen wird.

Kinder und Jugendliche

Die Prognose der *frühmanifesten Form* der Erkrankung mit Auftreten der ersten Symptome im Neugeborenenalter war früher fast immer infaust, und die Krankheit führte selbst bei Behandlung mit Peritonealdialyse und essentiellen Aminosäuren oder mit deren stickstofffreien Analoga innerhalb des ersten Lebensjahres zum Tode. Durch Hämodialyse, die Ausnutzung alternativer Wege der Stickstoffausscheidung (Natrium(4-phenylbutanoat), Natriumbenzoat und Natriumphenylacetat), proteinreduzierte Kost und eventuell Substitution von essentiellen Aminosäuren war es möglich, die Überlebensrate Neugeborener bei postpartal (jedoch innerhalb des ersten Lebensmonats) diagnostizierten Erkrankungen auf 80 % zu erhöhen. Die Todesfälle ereigneten sich hauptsächlich im Verlauf einer akuten hyperammonämischen Enzephalopathie. Bei den an einer *frühmanifesten Form* der Erkrankung leidenden Patienten zeigte sich jedoch eine hohe Inzidenz von geistiger Retardierung.

Bei Patienten, deren Krankheit im Verlauf der Schwangerschaft diagnostiziert wurde und die bereits vor dem ersten Auftreten einer hyperammonämischen Enzephalopathie behandelt wurden, betrug die Überlebensrate 100 %, aber selbst bei diesen Patienten kam es mit der Zeit bei vielen zu geistigen Behinderungen oder anderen neurologischen Defiziten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es ist bekannt, dass Phenylbutyrat zu Phenylacetat oxidiert wird, welches in Leber und Niere enzymatisch mit Glutamin konjugiert wird, wobei Phenylacetylglutamin entsteht. Phenylacetat wird daneben auch durch Esterasen in der Leber und im Blut hydrolysiert.

Die Konzentrationen von Phenylbutyrat und seiner Metaboliten in Plasma und Urin wurden nach Gabe einer Einzeldosis von 5 g Natrium(4-phenylbutanoat) bei nüchternen gesunden Erwachsenen und bei Patienten mit Störungen des Harnstoffzyklus, des Hämoglobinstoffwechsels und mit Leberzirrhose nach Einzelgabe sowie wiederholten Gaben von oralen Dosen von bis zu 20 g/Tag ermittelt (nicht kontrollierte Studien). Das Verhalten von Phenylbutyrat und seinen Metaboliten wurde ebenfalls bei Krebspatienten nach intravenöser Gabe von Natrium(4-phenylbutanoat) (bis zu 2 g/m²) oder Phenylacetat untersucht.

Resorption

Im nüchternen Zustand wird Phenylbutyrat schnell resorbiert. Nach einer oralen Einzeldosis von 5 g Natrium(4-phenylbutanoat) in Granulatform wurden 15 Minuten nach der Einnahme messbare Plasmakonzentrationen von Phenylbutyrat festgestellt. Zwischen der Einnahme und dem Erreichen des maximalen Plasmaspiegels verging im Mittel 1,0 Stunde, und die mittlere Höchstkonzentration betrug 195 µg/ml. Die Eliminationshalbwertszeit wurde auf 0,8 Stunden geschätzt.

Der Einfluss von Nahrung auf die Resorption ist bisher nicht bekannt.

Verteilung

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

Biotransformation

Nach einer Einzeldosis von 5 g Natrium(4-phenylbutanoat) in Granulatform wurden messbare Plasmakonzentrationen von Phenylacetat und Phenylacetylglutamin 30 bzw. 60 Minuten nach der Einnahme festgestellt. Von der Einnahme bis zum Erreichen der Höchstkonzentration vergingen durchschnittlich 3,55, bzw. 3,23 Stunden. Die mittleren Höchstkonzentrationen betragen 45,3, bzw. 62,8 µg/ml. Die Eliminationshalbwertszeit wurde auf 1,3, bzw. 2,4 Stunden geschätzt.

Studien mit hohen intravenösen Dosen Phenylacetat haben gezeigt, dass die Pharmakokinetik nicht linear ist. Die Verstoffwechslung zu Phenylacetylglutamin ist saturierbar. Bei wiederholter Gabe von Phenylacetat ergaben sich Hinweise auf eine Clearance-Induktion.

Bei der Mehrheit von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen oder Hämoglobinopathien war nach unterschiedlichen Dosen Phenylbutyrat (300 - 650 mg/kg/Tag bis zu 20 g/Tag) am nächsten Morgen nach nächtlichem Fasten kein Phenylacetat im Plasma nachweisbar. Bei Patienten mit gestörter Leberfunktion kann die Umwandlung von Phenylacetat zu Phenylacetylglutamin verlangsamt sein. Bei drei von sechs Patienten mit Leberzirrhose, die wiederholt mit Natrium(4-phenylbutanoat) (20 g/Tag oral in drei Einzeldosen) behandelt wurden, lagen die mittleren Phenylacetatkonzentrationen im Plasmaspiegel am dritten Tag fünfmal höher als nach den ersten Gaben.

Bei gesunden Freiwilligen fanden sich geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der pharmakokinetischen Parameter von Phenylbutyrat und Phenylacetat (AUC und C_{max} ca. 30 - 50 % größer bei Frauen). Für Phenylacetylglutamin fanden sich jedoch keine derartigen Unterschiede. Dies ist möglicherweise durch die Lipophilie von Natrium(4-phenylbutanoat) und die dadurch bedingten Unterschiede im Verteilungsvolumen zu erklären.

Elimination

Das Medikament wird innerhalb von 24 Stunden zu ungefähr 80 - 100 % in Form des konjugierten Produktes Phenylacetylglutamin über die Nieren ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die pränatale Exposition von Rattenföten mit Phenylacetat (dem aktiven Metaboliten von Phenylbutyrat) führte zu Läsionen in den Pyramidenzellen der Hirnrinde, die dendritischen Dornen waren länger und dünner und in der Anzahl verringert (siehe Abschnitt 4.6).

Bei subkutaner Gabe von Phenylacetat in hoher Dosierung (190–474 mg/kg) an junge Ratten kam es zu einer verringerten Proliferation und zu einem gesteigerten Verlust von Neuronen sowie zu einer Verminderung des Myelingehtes im ZNS. Die Reifung von zerebralen Synapsen war verzögert und die Anzahl funktionsfähiger Nervenendigungen im Gehirn reduziert, was zu einem beeinträchtigten Hirnwachstum führte. (siehe Abschnitt 4.6).

Natrium(4-phenylbutanoat) war negativ in zwei Mutagenitätstests, d. h. im Ames-Test und im Micronucleus-Test. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Natrium(4-phenylbutanoat) im Ames-Test mit bzw. ohne metabolische Aktivierung keine mutagenen Wirkungen induzierte. Nach den Ergebnissen des Micronucleus-Tests hatte Natrium(4-phenylbutanoat) bei mit toxischen und nicht toxischen Dosen behandelten Ratten keine klastogenen Wirkungen (Untersuchung 24 und 48 h nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 878 bis 2 800 mg/kg).

Studien zur Kanzerogenität und Fertilität wurden mit Natrium(4-phenylbutanoat) nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zucker-Stärke-Pellets (Sucrose und Maisstärke),
Hypromellose,
Ethylcellulose N7,
Macrogol 1500,
Povidon K25.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Nach dem Anbruch innerhalb von 45 Tagen zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht zutreffend.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit kindergesichertem Verschluss und Trockenmittel, mit 174 g Granulat.
Jeder Umkarton enthält eine Flasche.

Ein kalibrierter Messlöffel ist beigelegt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
die Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/822/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. Juli 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. März 2018

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
die Niederlande

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Nicht zutreffend

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
UMKARTON UND FLASCHENETIKETT**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PHEBURANE 483 mg/g Granulat
Natrium(4-phenylbutanoat)

2. WIRKSTOFF(E)

Jedes Gramm Granulat enthält 483 mg Natrium(4-phenylbutanoat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

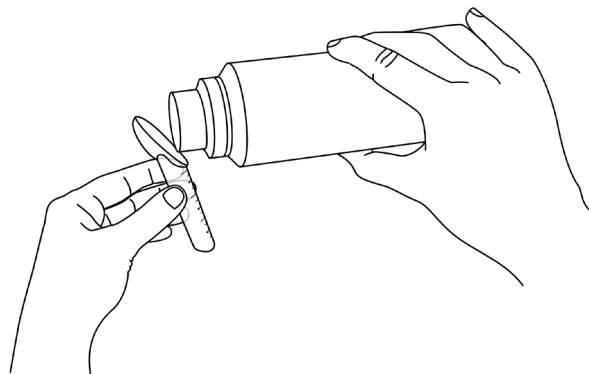
Enthält Natrium und Sucrose.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat.
Umkarton: eine Flasche mit 174 g Granulat.
Flasche: 174 g Granulat

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Nur den beigelegten Messlöffel verwenden.



6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Nach dem Anbruch innerhalb von 45 Tagen zu verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/822/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

PHEBURANE 483 mg/g {nur für den Umkarton}

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

PHEBURANE 483 mg/g Granulat Natrium(4-phenylbutanoat)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist PHEBURANE und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von PHEBURANE beachten?
3. Wie ist PHEBURANE einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist PHEBURANE aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist PHEBURANE und wofür wird es angewendet?

PHEBURANE enthält den Wirkstoff Natrium(4-phenylbutanoat), der zur Behandlung von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen jeden Alters eingesetzt wird. Diese seltenen Erkrankungen werden durch den Mangel an bestimmten Leberenzymen verursacht, die erforderlich sind, um Stickstoffabfall in Form von Ammoniak auszuscheiden.

Stickstoff ist ein Baustein von Proteinen, die einen wichtigen Teil unserer Nahrung bilden. Da Proteine nach der Nahrungsaufnahme im Körper abgebaut werden, sammelt sich Stickstoffabfall in Form von Ammoniak an, weil der Körper ihn nicht eliminieren kann. Ammoniak wirkt vor allem hirntoxisch und führt in schweren Fällen zu Bewusstseinsstörungen oder Koma.

PHEBURANE unterstützt den Körper dabei, Stickstoffabfall auszuscheiden und reduziert so den Ammoniakgehalt im Körper. PHEBURANE muss jedoch mit einer proteinreduzierten Diät kombiniert werden, die von Ihrem Arzt und einem Ernährungsberater speziell für Sie ausgearbeitet wird. Sie müssen diese Diät sorgfältig einhalten.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von PHEBURANE beachten?

PHEBURANE darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Natrium(4-phenylbutanoat) oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile von PHEBURANE sind;
- wenn Sie schwanger sind;
- wenn Sie stillen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie PHEBURANE einnehmen,

- wenn Sie an kongestiver Herzinsuffizienz (ein Typ von Herzerkrankung, bei der das Herz nicht genug Blut durch den Körper pumpt) oder einer Nierenfunktionsstörung leiden.
- wenn Sie an Nieren- oder Leberinsuffizienz leiden, da PHEBURANE über die Nieren und die Leber ausgeschieden wird.

PHEBURANE verhindert nicht das Auftreten eines akuten Ammoniaküberschusses im Blut, hierbei handelt es sich im Allgemeinen um einen medizinischen Notfall. Wenn ein solcher eintritt, kommt es zu Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Verwirrung und Sie benötigen dringend medizinische Hilfe.

Wenn bei Ihnen Laboruntersuchungen vorgenommen werden, müssen Sie dem Arzt mitteilen, dass Sie PHEBURANE einnehmen, da Natrium(4-phenylbutanoat) die Ergebnisse bestimmter Laboruntersuchungen (wie z. B. die Bestimmung von Elektrolyten oder Protein im Blut oder Leberfunktionstests) beeinflussen kann.

Im Zweifelsfall wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Einnahme von PHEBURANE zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, vor kurzem eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Besonders wichtig ist es, Ihren Arzt über eine Einnahme von Arzneimitteln mit folgenden Wirkstoffen zu informieren:

- Valproat (Antiepileptikum)
- Haloperidol (Antipsychotikum)
- Kortikosteroide (Arzneimittel zur Linderung von Entzündungen)
- Probenecid (zur Behandlung von Hyperurikämie, hohen Konzentrationen von Harnsäure im Blut, in Verbindung mit Gicht).

Diese Arzneimittel können die Wirkung von PHEBURANE verändern, so dass Sie sich in kürzeren Abständen Blutuntersuchungen unterziehen müssen. Wenn Sie unsicher sein sollten, ob Ihre Arzneimittel diese Wirkstoffe enthalten, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Schwangerschaft und Stillzeit

Verwenden Sie PHEBURANE nicht wenn Sie schwanger sind, da dieses Arzneimittel Ihr ungeborenes Baby schädigen kann.

Wenn Sie eine Frau sind die schwanger werden könnte, **müssen Sie eine zuverlässige Form der Empfängnisverhütung anwenden, solange Sie PHEBURANE einnehmen.** Einzelheiten besprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.

Während der Stillzeit dürfen Sie PHEBURANE nicht einnehmen, da das Arzneimittel in die Muttermilch übergehen und Ihrem Baby schaden kann.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass PHEBURANE einen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

PHEBURANE enthält Natrium und Sucrose

Dieses Arzneimittel enthält 124 mg Natrium (5,4 mmol) pro 1 Gramm Natrium(4-phenylbutanoat). Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie über einen längeren Zeitraum 3 oder mehr

Gramm benötigen, insbesondere dann, wenn Ihnen gesagt wurde, dass Sie eine kochsalzarme (natriumarme) Diät einhalten müssen.

Dieses Arzneimittel enthält 768 mg Sucrose pro 1 Gramm Natrium(4-phenylbutanoat). Wenn Sie an Diabetes mellitus leiden, sollten Sie dies berücksichtigen. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

3. Wie ist PHEBURANE einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Dosierung

Die tägliche Dosis PHEBURANE wird auf der Grundlage Ihres Körpergewichts bzw. Ihrer Körperoberfläche bestimmt und entsprechend Ihrer Proteintoleranz und Ernährung angepasst. Sie werden daher regelmäßig Blutuntersuchungen benötigen, um die passende tägliche Dosis zu bestimmen. Ihr Arzt informiert Sie darüber, wie viel Granulat Sie einnehmen sollten.

Art der Anwendung

Sie sollten PHEBURANE über den Mund einnehmen. Da PHEBURANE sich nur langsam auflöst, sollte es nicht über eine Gastrostomiesonde (Schlauch, der durch die Bauchwand direkt in den Magen verläuft) oder eine Nasensonde (Schlauch, der durch die Nase in den Magen geführt wird) gegeben werden.

PHEBURANE muss mit einer proteinreduzierten Diät kombiniert werden.

Sie sollten PHEBURANE zu jeder Mahlzeit oder bei jedem Füttern geben. Bei Kleinkindern kann dies 4 bis 6 Mal täglich sein.

Die von Ihrem Arzt verschriebenen PHEBURANE- Dosen werden in Gramm Natriumphenylbutyrat angegeben. Es ist diesem Arzneimittel ein kalibrierter Messlöffel beigegefügt, mit dem bis zu 3 g Natriumphenylbutyrat abgemessen werden können. Verwenden Sie zum Abmessen der Dosis PHEBURANE ausschließlich diesen Messlöffel. Der Messlöffel darf nicht für andere Arzneimittel verwendet werden.

Zur Abmessung der Dosis:

- Markierungen am Löffel geben die Menge PHEBURANE in Gramm Natriumphenylbutyrat an. Nehmen Sie genau die Menge ein, die Ihr Arzt Ihnen verschrieben hat.
- Schütten Sie das Granulat direkt auf den Löffel wie in der Abbildung gezeigt (auf dem Umkarton und in dieser Packungsbeilage)
- Klopfen Sie den Löffel einmal auf einen Tisch auf, um eine horizontale Oberfläche des Granulats zu erhalten, und füllen Sie, wenn nötig, weiteres Granulat in den Löffel.

Das Granulat kann mit einem Getränk (Wasser, Fruchtsaft, proteinfreie Säuglingsfertiernahrung) direkt geschluckt werden oder auf einen Löffel mit fester Nahrung (Kartoffelpüree oder Apfelmus) gestreut werden. Wenn Sie es mit Speisen mischen, müssen Sie es unbedingt sofort einnehmen. Dann kann das Granulat keinen Eigengeschmack entwickeln.

Sie müssen dieses Arzneimittel Ihr Leben lang einnehmen und zusätzlich eine Diät einhalten.

Wenn Sie eine größere Menge von PHEBURANE eingenommen haben, als Sie sollten

Bei Patienten sind nach sehr hohen Dosen folgende Symptome aufgetreten:

- Schläfrigkeit, Müdigkeit, Benommenheit, in seltenen Fällen Verwirrtheit,

- Kopfschmerzen,
- Geschmacksveränderungen (Geschmacksstörungen),
- Nachlassen des Gehörs,
- Desorientiertheit,
- Gedächtnisstörungen,
- Verschlechterung bestehender neurologischer Zustände

Wenn Sie eines dieser Symptome bei sich feststellen, setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt oder mit der Notaufnahme Ihres Krankenhauses zwecks Einleitung einer entsprechenden Behandlung in Verbindung.

Wenn Sie die Einnahme von PHEBURANE vergessen haben

Nehmen Sie die entsprechende Dosis sobald wie möglich mit der nächsten Mahlzeit ein. Zwischen zwei Einnahmen müssen mindestens 3 Stunden liegen. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn unstillbares Erbrechen auftritt, setzen Sie sich bitte umgehend mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

Zyklusunregelmäßigkeiten oder Ausbleiben der Periode bei Frauen im gebärfähigen Alter.

Wenn Sie sexuell aktiv sind und Ihre Periode ausbleibt, dürfen Sie nicht einfach voraussetzen, dass dies durch PHEBURANE bedingt ist. Es könnte auch eine Schwangerschaft vorliegen (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ weiter oben) oder Ihre Menopause eingetreten sein. Sprechen Sie in diesem Fall mit Ihrem Arzt.

Häufige Nebenwirkungen (können bei mehr als 1 von 100 Behandelten auftreten):

Veränderungen des Blutbildes (rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen, Thrombozyten), , veränderter Bicarbonatspiegel im Blut, verminderter Appetit, Depression, Reizbarkeit, Kopfschmerzen, Ohnmacht, Flüssigkeitsretention (Schwellungen), Geschmacksveränderungen (Geschmacksstörungen), Magenschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, unangenehmer Hautgeruch, Hautausschlag, Nierenfunktionsstörungen, Gewichtszunahme, anomale Laborwerte.

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bei mehr als 1 von 1.000 Behandelten auftreten):

Abnahme der roten Blutkörperchen infolge Knochenmarkversagens, Blutergüsse, Herzrhythmusstörungen, Rektalblutungen, Magenentzündung, Magengeschwür, Bauchspeicheldrüsenentzündung.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden können.

5. Wie ist PHEBURANE aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen PHEBURANE nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nach Anbruch kann PHEBURANE 45 Tage lang verwendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was PHEBURANE enthält

Der Wirkstoff ist Natrium(4-phenylbutanoat).

Ein Gramm Granulat enthält 483 mg Natrium(4-phenylbutanoat).

Die sonstigen Bestandteile sind: Zucker-Stärke-Pellets (Sucrose und Maisstärke, siehe Abschnitt 2 „PHEBURANE enthält Sucrose“), Hypromellose, Ethylcellulose N7, Macrogol 1500, Povidon K25.

Wie PHEBURANE aussieht und Inhalt der Packung

PHEBURANE Granulat ist weiß bis weißlich.

Das Granulat ist in Kunststoffflaschen mit kindersicherem Verschluss und einem Trockenmittel verpackt.

Jede Flasche enthält 174 g Granulat.

Jeder Umkarton enthält eine Flasche.

Ein kalibrierter Messlöffel ist beigelegt.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

die Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Danmark

FrostPharma AB
Tlf: +45 808 20 101
info@frostpharma.com

Deutschland

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Lucane Pharma

Τηλ: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com**Sverige**

FrostPharma AB

Tel: +46 775 86 80 02

info@frostpharma.com**Latvija**

FrostPharma AB

Tel: +46 775 86 80 02

info@frostpharma.com**United Kingdom**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im:**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

