

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PHEBURANE 483 mg/g graanulid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga gramm graanuleid sisaldab 483 mg naatriumfenüülbutüraati.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d): iga gramm naatriumfenüülbutüraati sisaldab 124 mg (5,4 mmol) naatriumi ja 768 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu: vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Graanulid.

Valged kuni tuhmvalged graanulid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

PHEBURANE on näidustatud täiendava ravimina ureatsükli häirete püsiravis, sealhulgas karbamüülfosfaadi süntetaasi, ornitiintranskarbamülaasi või arginiinsuktsinaadi süntetaasi vaeguse korral.

See on näidustatud kõigile patsientidele, kelle ensüümpuudulikkus avaldus *vastsündinueas* (ensüümi täielik vaegus, mis avaldub esimese 28 elupäeva jooksul). See on ühtlasi näidustatud ka neile patsientidele, kellel on *hilise algusega* haigus (ensüümi osaline vaegus, mis avaldub peale esimest elukuud) ja kellel on lisaks hüperammoneemiline entsefalopaatia.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

PHEBURANE't tuleb kasutada ureatsükli häirete raviga tegeleva spetsialisti järelevalve all.

Annustamine

Ööpäevane annus tuleb individuaalselt sobitada igale patsiendile, lähtudes tema valgutaluvusest ning kasvu ja arengu tagamiseks vajalikust ööpäevase toiduvalgu kogusest.

Soovitav ööpäevane naatriumfenüülbutüraadi annus kliinilise kogemuse alusel on:

- 450...600 mg/kg ööpäevas imikutel, väikelastel ja lastel kaaluga alla 20 kg
- 9,9...13 g/m² ööpäevas lastel kaaluga üle 20 kg, noorukitel ja täiskasvanutel.

Naatriumfenüülbutüraadi tavalisest 20 g/ööpäevas suuremate annuste ohutus ja efektiivsus ei ole kindlaks tehtud.

Ravi jälgimine

Ammoniaagi, arginiini, asendamatute aminohapete (eelkõige hargnenud ahelaga aminohapete), karnitiini ja seerumi proteiinide plasmakontsentratsioonid peavad püsima normaalsetes piirides. Glutamiini plasmakontsentratsioon peab jääma alla 1000 mikromooli/l.

Toitumine

PHEBURANE't tuleb kombineerida valgu piiramisega toidus ja mõningatel juhtudel asendamatute aminohapete ja karnitiini lisamisega.

Tsitulliini või arginiini lisamine annuses 0,17 g/kg ööpäevas või 3,8 g/m² ööpäevas on vajalik patsientidel, kellel on diagnoositud karbamüülfosfaadi süntetaasi või ornitiintranskarnamülaasi vaeguse *vastsündinueas* avalduv vorm.

Arginiini lisamine annuses 0,4...0,7 g/kg ööpäevas või 8,8...15,4 g/m² ööpäevas on vajalik patsientidel, kellel on diagnoositud argininosuksinaadi süntetaasi vaegus.

Kui kaloreid lisamine on näidustatud, on soovitatav proteiinivaba toode.

Eripopulatsioonid

Neeru- ja maksakahjustus

Et naatriumfenüülbutüraadi biotransformatsioonis ja eritumises osalevad maks ja neerud, peavad maksa- või neerukahjustusega patsiendid kasutama PHEBURANE't ettevaatlikult.

Manustamisviis

PHEBURANE't tuleb manustada suu kaudu. Aeglase lahustumise tõttu ei tohi PHEBURANE't manustada nasogastraal- või gastrostoomiasondi kaudu.

Päevane koguanus tuleb jagada võrdseteks kogusteks ja manustada iga söögikorra ajal (nt väikelastele 4...6 korda päevas). Graanulid võib neelata koos joogiga (vee, puuviljamahla, valguvabade piimasegudega) või puistata need lusikatäiele tahkele toidule (kartulipüreele või õunakastmele); sellisel juhul tuleb toit ja jook manustada kohe, et varjata graanulite maitset.

PHEBURANE' i annust väljendatakse naatriumfenüülbutüraadi kogusena grammides. Tootega on kaasas kalibreeritud mõõtelusikas. Sellega saab mõõta kuni 3 g naatriumfenüülbutüraati 250 mg skaalaga.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Rasedus.
- Imetamine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kliiniliselt oluliste elektrolüütide sisaldus

PHEBURANE sisaldab 124 mg (5,4 mmol) naatriumi grammi naatriumfenüülbutüraadi kohta, mis vastab 2,5 g (108 mmol) naatriumile 20 g naatriumfenüülbutüraadi kohta, mis on maksimaalne ööpäevane annus. Seetõttu peaks PHEBURANE't kasutama ettevaatusega südame paispuudulikkuse või raske neerupuudulikkusega patsientidel, samuti kliiniliste seisundite puhul, mille korral esineb naatriumi retentsioon tursetega.

Ravi ajal tuleb jälgida seerumi kaaliumisisaldust, sest fenüülasetüülglutamiini eritumine neerude kaudu võib põhjustada kaaliumi ülemäärast eritumist uriiniga.

Üldised tähelepanekud

Paljudel patsientidel võib esineda ägedat hüperammoneemilist entsefalopaatiat ka ravi ajal.

PHEBURANE't ei ole soovitatav kasutada ägeda hüperammoneemia leevendamiseks, sest see nõuab erakorralist meditsiiniabi.

Teadaolevat toimet omavad abiained

- See ravimpreparaat sisaldab 124 mg naatriumi ühe grammi naatriumfenüülbutüraadi kohta, mis vastab 6,2%-le WHO soovituslikust maksimaalsest ööpäevasest naatriumi kogusest. Selle ravimpreparaadi maksimaalne ööpäevane annus on võrdne 125%-ga WHO soovitatud maksimaalse naatriumi ööpäevas tarbitava kogusega.
- PHEBURANE naatriumisisaldust peetakse kõrgeks. Seda tuleb arvestada eelkõige madala soolasisaldusega dieedil olevatel patsientidel.

- See ravimpreparaat sisaldab 768 mg sahharoosi ühe grammi naatriumfenüülbutüraadi kohta. Seda tuleb arvestada suhkurtõvega patsientidel. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoos-galaktoos malabsorptsiooni või sahharoos-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Probenetsiidi samaaegne manustamine võib mõjutada naatriumfenüülbutüraadi konjugatsiooniprodukti eritumist neerude kaudu. On andmeid juhtudest, mil haloperidool ja valproaat on tekitanud hüperammoneemia. Kortikosteroidid võivad põhjustada kehavalkude lagunemist ning sellest tulenevalt tõsta ammoniaagi plasmakontsentratsiooni. Juhul, kui kasutatakse neid ravimeid, on soovitatav ammoniaagi plasmakontsentratsiooni sagedasem jälgimine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Naatriumfenüülbutüraadi rasedatel naistel kasutamise kohta andmed puuduvad või on neid piiratud hulgal. Loomkatsetes on tuvastatud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3). Pheburane kasutamine raseduse vältel on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Olemasolevates famakodünaamilistes / toksikoloogilistes andmetes loomade kohta on tuvastatud naatriumfenüülbutüraadi / metaboliitide piima eritumine (vt lõik 5.3). Ei ole kindlaks tehtud, kas naatriumfenüülbutüraat / metaboliidid erituvad emapiima. Ohtu vastündinutele / imikutele ei saa välistada. Pheburane kasutamine imetamise ajal on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Puuduvad andmed naatriumfenüülbutüraadi toimest fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

PHEBURANE'1 on ebaoluline toime autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutuprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes naatriumfenüülbutüraadiga koges 56% patsientidest vähemalt ühte kõrvaltoimet ning 78% nendest nähtudest loeti mitteseotuks naatriumfenüülbutüraadiga.

Kõrvaltoimed olid enamasti seotud reproduktiivsüsteemi ja seedetraktiga.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on esitatud alljärgnevas tabelis organsüsteemi ja sageduse põhjal. Sagedus on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harva ($\geq 1/10,000$ kuni $< 1/1,000$), väga harva ($< 1/10,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas sagedusgrupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Sage	aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia, leukotsütoos, trombotsütoos
	Aeg-ajalt	aplastiline aneemia, ekhümoos
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Sage	metaboolne atsidoos, alkalooos, isu vähenemine
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Sage	depressioon, ärrituvus

<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	sünkoop, peavalu
<i>Südamehäired</i>	Sage	tursed
	Aeg-ajalt	arütmia
<i>Seedetrakti häired</i>	Sage	kõhuvalu, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, düsgeusia
	Aeg-ajalt	pankreatiit, peptiline haavand, päraku verejooks, gastriit
<i>Naha- ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	lööve, ebanormaalne nahalõhn
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Sage	renaalne tubulaarne atsidoos
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	Väga sage	amenorröa, ebaregulaarne menstruatsioon
<i>Uuringud</i>	Sage	vere kaaliumi-, albumiini-, üldvalgu- ja fosfaadisisalduse vähenemine; aluselise fosfataasi, transaminaaside, bilirubiini-, kusihappe-, kloriidi-, fosfaadi- ja naatriumisisalduse suurenemine veres; kaalutõus.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

On registreeritud üks võimalik toksiline reaktsioon naatriumfenüülbutüraadile (450 mg/kg ööpäevas) 18-aastaselt anorektilisel naispatsiendil, kellel arenes välja metaboolne entsefalopaatia koos laktatsidoosi, tugeva hüpokaleemia, pantsütopeenia, perifeerse neuropaatia ja pankreatiidiga. Ta paranes pärast annuse vähendamist, kuid pankreatiidi atakkide kordumise tõttu tuli ravi lõpuks katkestada.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üks üleannustamise juhtum esines 5-kuusel imikul juhusliku ühekordse annuse 10 g (1370 mg/kg) manustamisel. Patsiendil tekkis kõhulahtisus, ärritatavus ja metaboolne atsidoos hüpokaleemiaga. Patsient paranes 48 tunniga sümptomaatilise ravi tulemusel.

Need sümptomid on kooskõlas fenüülsetaadi akumulatsiooniga, mis näitas annusest sõltuvat neurotoksilisust, kui ravimit manustati intravenoosselt annustes kuni 400 mg/kg ööpäevas. Neurotoksilisuse ilminguteks olid ülekaalukalt somnolentsus, väsimus ja peapööritus. Harvemini esinevad sümptomid olid segasus, peavalu, maitsetundlikkuse häired, kuulmislanguus, desorientatsioon, mäluhäired ja olemasoleva neuropaatia ägenemine.

Üleannustamise korral tuleb ravi lõpetada ning rakendada toetavaid meetmeid. Hemodialüüs või peritoneaaldialüüs võivad olla kasulikud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, erinevad seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ATC kood: A16AX03.

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Naatriumfenüülbutüraat on eelravim ja metaboliseerub kiiresti fenüülsetaadiks. Fenüülsetaat on metaboolselt aktiivne ühend, mis konjugeerub glutamiiniga atsetüleerumise teel, moodustades

fenüülsetüülglutamiini, mis seejärel eritatakse neerude kaudu. Molaarsel tasandil on fenüülsetüülglutamiin võrreldav ureaga (mõlemad sisaldavad 2 mooli lämmastikku) ning seetõttu on alternatiivseks vahendiks lämmastikujääkide eritumisel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Fenüülsetüülglutamiini eritumise uuringud ureatsükli häiretega patsientidel näitavad, et iga manustatud grammi naatriumfenüülbutüraadi kohta toodetakse 0,12 kuni 0,15 g fenüülsetüülglutamiinlämmastikku. Seega vähendab naatriumfenüülbutüraat ammoniaagi ja glutamiini kõrgeenenud plasmakontsentratsiooni ureatsükli häiretega patsientidel. Parandamiseks elulemust ja kliinilisi tulemusi, on oluline varane diagnoos ning ravi kohene alustamine.

Haiguse *hilise algusega* patsientidel, sealhulgas ornitiini transkarbamülaasi vaegusega heterosügootsetel naispatsientidel, kes paranesid hüperammoneemilisest entsefalopaatiast, said ravi naatriumfenüülbutüraadiga ja kelle dieedi valgusisaldust piirati, oli elulemus 98%. Enamikul kontrollitud patsientidest oli IQ keskmine või alla keskmise kuni piiripealse vaimse arengupeatuseeni. Nende kognitiivne talitus püsis fenüülbutüraadiga ravimise ajal suhteliselt stabiilsena. Juba olemasolev neuroloogiline häire tõenäoliselt raviga ei parane ja võib mõnedel patsientidel süveneda.

PHEBURANE't võib olla vaja kasutada kogu elu, välja arvatud juhtudel, kui valitakse maksa siirdamine.

Lapsed

Varem olid *vastsündinueas* avalduvad ureatsükli häired peaaegu alati letaalsed juba esimese eluaasta jooksul, isegi vaatamata peritoneaaldialüüsile ja ravile asendamatute aminohapete või nende lämmastikuvabade analoogidega. Hemodialüüsi, lämmastikujääkide eritumise alternatiivsete teede (naatriumfenüülbutüraadi, naatriumbensoaadi ja naatriumfenüülsetaadi) kasutamise, dieedis valgu piiramise ja mõnel juhul asendamatute aminohapete lisamise tulemusel on elulemus vastsündinuna haigestunudel ja õigeaegse diagnoosiga (esimese elukuu jooksul) imikutel tõusnud peaaegu 80%-ni, kusjuures enamus surmajuhtudest esineb ägeda hüperammoneemilise entsefalopaatia episoodi ajal. Vastsündinueas avalduva haiguse puhul esines sageli vaimne mahajäämus.

Patsientidel, kellel häire diagnoositi raseduse ajal ja kelle ravi alustati enne hüperammoneemilise entsefalopaatia episoodi teket, oli elulemus 100%, ent ka nendel patsientidel leiti hiljem mitmeid kognitiivseid häireid või teisi neuroloogilisi nähte.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Fenüülbutüraat oksüdeerub fenüülsetaadiks, mis ensümaatilisel konjugeeritakse glutamiiniga fenüülsetüülglutamiiniks maksas ja neerudes. Maksas ja veres hüdrolyüsitakse fenüülsetaati ka esteraaside abil.

Fenüülbutüraadi ja selle metaboliitide kontsentratsioon vereplasmas ja uriinis on uuritud paastuvatel tervetel täiskasvanutel, kes said ühe doosi (5 g) naatriumfenüülbutüraati, ja ureatsükli häirete, hemoglobiнопaatiate ja tsirroosiga patsientidel, kes said üksikannuse ja korduvaid suukaudseid doose kuni 20 g ööpäevas (kontrollrühmata uuringud). Fenüülbutüraadi ja selle metaboliitide käitumist organismis on uuritud ka vähihaigetel, kes said intravenoosse infusioonina naatriumfenüülbutüraati (kuni 2 g/m²) või fenüülsetaati.

Imendumine

Fenüülbutüraat imendub tühja kõhuga kiiresti. Pärast ühekordset suukaudset naatriumfenüülbutüraadi 5 g graanulitena manustamist on plasmas juba 15 minuti pärast võimalik leida määratavas koguses fenüülbutüraati. Kontsentratsiooni maksimum saabus keskmiselt 1 tunni pärast ja keskmine maksimaalne kontsentratsioon oli 195 mikrogrammi/ml. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 0,8 tundi. Toidu mõju imendumisele ei ole teada.

Jaotumine

Fenüülbutüraadi jaotusruumala on 0,2 l/kg.

Biotransformatsioon

Pärast naatriumfenüülbutüraadi ühekordset 5 g graanulitena manustatud annust tuvastati plasmas fenüülatsetaadi ja fenüülatssetüülglutamiini määratavad kogused vastavalt 30 ja 60 minuti järel pärast manustamist. Keskmiselt saabus maksimumkontsentratsioon vastavalt 3,55 ja 3,23 tunni pärast ning maksimaalne kontsentratsioon oli vastavalt 45,3 ja 62,8 mikrogrammi/ml. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on vastavalt 1,3 ja 2,4 tundi.

Uuringud fenüülatsetaadi kõrgete intravenoosete annustega näitavad mittelineaarset farmakokineetikat, mida iseloomustab küllastuv metabolism fenüülatssetüülglutamiiniks. Korduv manustamine koos fenüülatsetaadiga näitas kliirensi induktsiooni ilminguid.

Enamikel ureatsükli häiretega või hemoglobiнопaatiatega patsientidel, kes said erinevates annustes fenüülbutüraati (300...650 mg/kg ööpäevas, kuni 20 g ööpäevas) ei tuvastatud hommikul tühja kõhuga võetud plasmas fenüülatsetaati. Maksafunktsiooni häirega patsientidel võib fenüülatsetaadi muundumine fenüülatssetüülglutamiiniks olla suhteliselt aeglasem. Kolmel tsirroosiga patsiendil (6 uuritust), kes said suukaudset korduvravi naatriumfenüülbutüraadiga (20 g ööpäevas kolme annusena), oli fenüülatsetaadi kontsentratsioon kolmandal ravipäeval viis korda kõrgem kui see, mis saavutati esimese annusega.

Tervetel vabatahtlikel leiti soolisi erinevusi fenüülbutüraadi ja fenüülatsetaadi farmakokineetilistes parameetrites (AUC ja C_{max} naistel ligikaudu 30...50% kõrgem) kuid mitte fenüülatssetüülglutamiini puhul. See võib olla seotud naatriumfenüülbutüraadi lipofiilsusega ja sellest tulenevate erinevustega jaotusruumalas.

Eritumine

Ligikaudu 80...100% ravimist eritatakse neerude kaudu 24 tunni jooksul konjugeeritud produkti fenüülatssetüülglutamiinina.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rotipoeegade prenataalne mõjutamine fenüülatsetaadiga (fenüülbutüraadi aktiivne metaboliit) tekitas kortikaalsete püramiidrakkude kahjustusi; dendriitsed neuronjätked olid pikemad ja peenemad kui tavaliselt ning nende arv oli vähenenud (vt lõik 4.6).

Kui rotipoeegadele manustati subkutaanselt fenüülatsetaadi suuri annuseid (190...474 mg/kg), tuvastati neuronite vähenenud proliferatsiooni ja suurenenud kadu, samuti kesknärvisüsteemi müeliini vähenemine. Peetus ajusünapside küpsemine ja funktsioneerivate närvilõpmete arv ajus vähenes, mis häiris ajukasvu (vt lõik 4.6).

Naatriumfenüülbutüraat andis negatiivse tulemuse kahes mutageensustestis – Ames testis ja mikrotooma testis. Ames testi tulemuste kohaselt ei põhjustanud naatriumfenüülbutüraat mingeid mutageenseid efekte metaboolse aktivatsiooniga ega ilma. Mikrotooma testi tulemused näitasid, et naatriumfenüülbutüraadil ei olnud klastogeenset toimet rottidele, keda raviti nii toksilistes kui ka mittetoksilistes annustes (tulemusi mõõdeti 24 ja 48 tunni möödudes pärast 878 kuni 2800 mg/kg ühekordset suukaudset manustamist).

Naatriumfenüülbutüraadiga ei ole läbi viidud kartsinogeensuse ega fertiilsuse uuringuid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Suhkrugraanulid (sahharoos ja maisitärklis)
Hüpromelloos
Etüülselluloos N7
Makrogool 1500

Povidoon K25

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast esmast avamist kasutada ära 45 päevaga.

6.4 Säilitamise eritingimused

Ei kohaldata.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lapsekindla desikandiga korgiga varustatud HDPE pudel sisaldab 174 g graanuleid. Igas pappkarbis on üks pudel.

Kaasas on kalibreeritud mõõtelusikas.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kui graanuleid segatakse tahke toidu või vedelikega, tuleb ravim tarvitada kohe pärast segamist.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Madalmaad

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/822/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31. juuli 2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. märts 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD)
TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI -PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA
PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD)
TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Madalmaal

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI –PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA
PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND JA PUDEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PHEBURANE 483 mg/g graanulid
naatriumfenüülbutüraat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga gramm graanuleid sisaldab 483 mg naatriumfenüülbutüraati.

3. ABIAINED

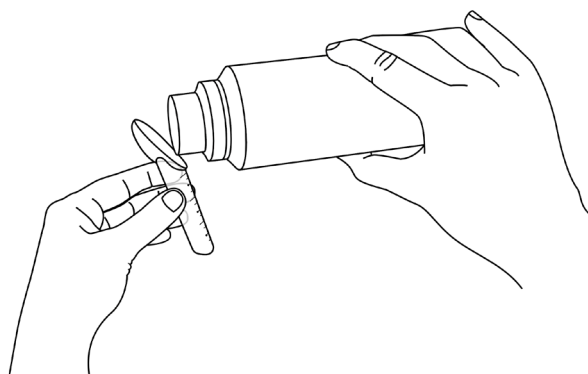
Sisaldab naatriumi ja sahharoosi.
Enne tarvitamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid
Pappkarp: üks pudel 174 g graanulitega
Pudel: 174 g graanuleid

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Kasutage ainult kaasasolevat kalibreeritud mõõtelusikat.



6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

Pärast esmast avamist kasutada ära 45 päevaga.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Eurocept International BV (Lucane Pharma)
Traggans 5
1244 RL Ankeveen
Madalmaad

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/822/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

PHEBURANE 483 mg/g {ainult karbil}

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

PHEBURANE 483 mg/g graanulid

Natriumfenüülbutüraat

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekri.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on PHEBURANE ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne PHEBURANE võtmist
3. Kuidas PHEBURANE't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas PHEBURANE't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on PHEBURANE ja milleks seda kasutatakse

PHEBURANE sisaldab toimeainena naatriumfenüülbutüraati, mida määratakse uureatsükli häiretega igas vanuses patsientidele. Selle harvaesineva häirega patsientidel on teatud maksaensüümide vaegus ning seetõttu on nad võimetud elimineerima lämmastiku jääke ammoniaagina.

Lämmastik on valkude koostisosa ja valgud on meie söödava toidu oluline osa. Kui keha lagundab söömise järel valke, kuhjuvad lämmastikujäägid ammoniaagina, sest keha ei ole võimeline neid elimineerima. Ammoniaak on eriti mürgine ajule ning seetõttu võib rasketel juhtudel tekkida teadvuse hägunemine ja kooma.

PHEBURANE aitab organismil lämmastikujääke kõrvaldada, vähendades kehas olevat ammoniaagikogust. PHEBURANE't tuleb kasutada koos dieediga, milles on piiratud valgukogust ja mille on spetsiaalselt teile koostanud arst ja dietoloog. Te peate täpselt dieeti järgima.

2. Mida on vaja teada enne PHEBURANE võtmist

Ärge võtke PHEBURANE't kui te:

- olete naatriumfenüülbutüraadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- olete rase;
- toidate rinnaga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne PHEBURANE võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui kannatate südame paispuudulikkuse (teatud tüüpi südamehaigus, mille korral süda ei suuda pumbata kehasse piisavalt verd) või neerufunktsiooni nõrgenemise all;
- kui teie neeru- või maksafunktsioon on häirunud, sest PHEBURANE väljutatakse organismist maksa ja neerude kaudu.

PHEBURANE ei hoia ära ägedat ülemäärase ammoniaagi sattumist teie verre – seisund, mida peetakse tavaliselt erakorraliseks meditsiiniliseks olukorraks. Kui tekib selline seisund, ilmnevad teil

sümptomid, nagu halb enesetunne (iiveldus), oksendamine, segasus, ja te vajate kohest meditsiinilist abi.

Kui teile määratakse laboratoorsed uuringud, on oluline informeerida arsti PHEBURANE kasutamisest, sest naatriumfenüülbutüraat võib mõjutada teatud analüüside tulemusi (nt vere elektrolüütide või valgusisaldus või maksatalitluse testid).

Kui teil on küsimusi selle ravimi kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Muud ravimid ja PHEBURANE

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Eriti oluline on arsti informeerida, kui võtate ravimeid, mis sisaldavad:

- valproaati (epilepsiaravim),
- haloperidooli (kasutatakse teatavate psüühikahäirete puhul),
- kortikosteroide (ravimid, mida kasutatakse põletikuliste kohtade ravimiseks),
- probenetsiidi (kasutatakse podagra seotud hüperurikeemia, vere liiga suure kusi happesisalduse ravimiseks).

Need ravimid võivad muuta PHEBURANE toimet ja te vajate sagedasemaid vereanalüüse. Kui te ei ole kindel, kas teie poolt võetavad ravimid sisaldavad mainitud toimeaineid, küsige nõu arstilt või apteekrilt.

Rasedus ja imetamine

Ärge kasutage PHEBURANE't raseduse ajal, sest see võib kahjustada teie sündimata last. Kui olete naine, kes võib rasestuda, peate ravi ajal PHEBURANE'ga kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Lisateabe saamiseks pidage nõu arstiga.

Ärge kasutage PHEBURANE't, kui toidate rinnaga, sest see võib erituda rinnapiima ja mõjutada teie last.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

PHEBURANE ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

PHEBURANE sisaldab naatriumi ja sahharoosi

See ravim sisaldab 124 mg (5,4 mmol) naatriumi 1 grammi naatriumfenüülbutüraadi kohta. Rääkige oma arsti või apteekriga, kui vajate pikema aja jooksul päevas 3 või rohkem grammi, eriti kui teil on soovitatud järgida madala soolasisaldusega (naatrium) dieeti.

See ravim sisaldab 768 mg sahharoosi 1 grammi naatriumfenüülbutüraadi kohta. Sellega tuleb arvestada, kui teil on suhkurtõbi. Kui teile on öeldud, et te ei talu teatud tüüpi suhkruid, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

3. Kuidas PHEBURANE't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annustamine

PHEBURANE ööpäevane annus määratakse sõltuvalt teie kehakaalust ja kehapiindalast ning kohandatakse teie valgutaluvuse ja dieediga. Te vajate regulaarseid vereanalüüse, et määrata õige ööpäevane annus. Arst ütleb teile graanulite koguse, mida võtma peate.

Manustamisviis

PHEBURANE't tuleb võtta suu kaudu. Kuna see lahustub aeglaselt, ei tohi PHEBURANE't manustada läbi gastrostoomi (voolik, mis on viidud makku läbi kõhuseina) või läbi nasogastraalsondi (voolik, mis on viidud makku nina kaudu).

PHEBURANE't peab kasutama koos vähendatud valgusisaldusega eridieediga.

Te peate PHEBURANE't võtma iga söögi- või toitmiskorra ajal. Väikeste laste puhul võib see olla 4...6 korda päevas.

Arsti poolt määratud PHEBURANE' i annuseid väljendatakse naatriumfenüülbutüraadi kogusena grammides. Selle ravimiga on kaasas kalibreeritud mõõtelusikas, millega saab mõõta korraga kuni 3 g naatriumfenüülbutüraati. Kasutage PHEBURANE annuse mõõtmiseks ainult seda mõõtelusikat. Mõõtelusikat ei tohi kasutada ühegi teise ravimiga.

Annuse mõõtmine.

- Lusikal olevad jooned näitavad PHEBURANE'i kogust naatriumfenüülbutüraadina grammides. Võtke õige kogus vastavalt arsti ettekirjutusele.
- Valage graanulid otse lusikasse, nagu on näidatud pildil (välispakendil ja infolehel).
- Koputage lusikat laual üks kord graanulite taseme ühtlustamiseks ja jätkake vajaduse korral täitmist.

Graanulid võib kohe neelata koos joogiga (vesi, puuviljamahl, valguvabad piimasegud) või selle võib puistata tahkele toidule (nt kartulipuder või õunakaste). Kui te segate graanulid toiduga, tuleb ravimit võtta kohe. See aitab vältida graanulite maitse tekkimist.

Dieedi järgimine ja ravi on eluaegsed.

Kui te võtate PHEBURANE't rohkem kui ette nähtud

Väga suuri naatriumfenüülbutüraadi annuseid manustanud patsientidel on täheldatud:

- uimasust, väsimust, peapööritust ja harvem segasust;
- peavalu;
- maitsemeele muutusi (maitsehäireid);
- kuulmislangust;
- desorientatsiooni;
- mälu halvenemist;
- olemasolevate neuroloogiliste probleemide süvenemist.

Ükskõik millise nimetatud nähu avaldumisel pöörduge toetava ravi saamiseks viivitamatult arsti poole või lähimasse erakorralise meditsiini osakonda.

Kui te unustate PHEBURANE't võtta

Võtke annus niipea kui võimalik koos järgmise söögikorraga. Veenduge, et kahe annuse manustamise vahele jääb 3 tundi. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui oksendate pidevalt, peate ühendust võtma oma arstiga.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida enam kui 1 inimesel 10-st): ebaregulaarsed menstruatsioonid ja menstruatsioonide lakkamine viljakas eas naistel.

Kui olete seksuaalselt aktiivne ning teil jääb menstruatsioon ära, ärge oletage, et see on tingitud PHEBURANE'st. Kui see juhtub, arutage oma arstiga, sest menstruatsioonide lakkamine võib olla tingitud rasedusest (vt ülal lõik „Rasedus ja imetamine”) või menopausist.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida enam kui 1 inimesel 100-st): muutused vererakkude arvus (punalibled, valgelibled ja vereliistakud), bikarbonaatide sisalduse muutused veres, isu vähenemine, depressioon, ärrituvus, peavalu, minestamine, vedelikupeetus (tursed), maitsemeele muutused (maitsehäired), kõhuvalu, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, ebanormaalne nahalõhn, lööve, ebanormaalne neerufunktsioon, kaalutõus, muutused laborianalüüsides.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida enam kui 1 inimesel 1000-st): vere punaliblede arvu vähenemine luuüdi talitlushäire tõttu, verevalumid, südame rütmihäired, pärasoole verejooks, maopõletik, maohaavandid, kõhunäärmepõletik.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas PHEBURANE't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Pärast esmast avamist tuleb PHEBURANE kasutada ära 45 päeva jooksul.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida PHEBURANE sisaldab

Toimeaine on naatriumfenüülbutüraat.

Üks gramm graanuleid sisaldab 483 mg naatriumfenüülbutüraati.

Teised abiained on suhkrugraanulid (sahharoos ja maisitärklis, vt lõik 2 „PHEBURANE sisaldab sahharoosi”), hüpromelloos, etüülselluloos N7, makrogool 1500, povidoon K25.

Kuidas PHEBURANE välja näeb ja pakendi sisu

PHEBURANE graanulid on valged või tuhmvalged.

Graanulid on lapsekindla korgiga plastpudelites. Kork sisaldab desikanti.

Igas pudelis on 174 g graanuleid.

Igas karbis on üks pudel.

Kaasas on kalibreeritud mõõtelusikas.

Müügiloa hoidja ja tootja

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Madalmaad

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

Lucane Pharma
Тел.: + 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lucane Pharma
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

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

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Infolehte on viimati uuendatud:

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

