

I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

PHEBURANE 483 mg/g granulátum

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

483 mg nátrium-fenil-butirát granulátum grammonként.

Ismert hatású segédanyag(ok):

A nátrium-fenil-butirát grammonként 124 mg (5,4 mmol) nátriumot és 768 mg szacharózt tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Granulátum.

Fehér vagy törtfehér színű granulátum.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A PHEBURANE-t a karbamid ciklus idült zavarainak adjuváns kezelésére javallott, beleértve a karbamil-foszfát-szintetáz, az ornitin-transzkarbamiláz vagy az arginin-szukcinát-szintetáz hiányát.

Minden páciensnél alkalmazható, akinél az *újszülöttkori megjelenésű* betegség fordul elő (teljes enzimhiány, ami az élet első 28 napjában jelentkezik). Azoknál is javallott, akiknél a *késői forma* alakul ki (részleges enzimhiány, ami egy hónapos életkor után jelentkezik), akiknek a kórtörténetében hyperammonaemiás encephalopathia szerepel.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A PHEBURANE-nal történő kezelést olyan orvos felügyelje, akinek a karbamid-ciklus zavarainak kezelésében tapasztalata van.

Adagolás

A napi adagot egyénileg kell beállítani úgy, hogy az a páciens fehérje toleranciájához, valamint ahhoz a napi, szervezetbe bevitt fehérjemennyiséghez igazodjon, ami a növekedés és fejlődés elősegítése érdekében szükséges.

A nátrium-fenil-butirát szokásos napi adagja a klinikai tapasztalatok alapján:

- 450–600 mg/kg/nap a 20 kg testtömeg alatti gyermekeknek
- 9,9–13,0 g/m²/nap a 20 kg testtömeg meghaladó gyermekeknek, serdülőknek és felnőtteknek.

A napi 20 g dózist meghaladó nátrium-fenilbutirát biztonsága és hatásossága nem lett még megállapítva.

Terápiás ellenőrzés:

Az ammónia, az arginin, az esszenciális aminosavak (különösen az elágazó láncú aminosavak), a karnitin és a szérumfehérjék plazmakoncentrációi a normál méréshatáron belül kell legyenek. A glutamin plazmaszintje 1000 µmol/l alatt kell legyen.

Táplálkozási javaslat:

A PHEBURANE szedése során a naponta elfogyasztott fehérjemennyiséget korlátozni kell, és egyes esetekben az esszenciális aminosavak és a karnitin pótlásáról kell gondoskodni.

A karbamil-foszfátáz-szintetáz vagy ornitin-transzkarbamiláz hiány *újszülöttkori* formában szenvedő betegeknél citrullin vagy arginin kiegészítésre van szükség 0,17 g/ttkg/nap vagy 3,8 g/m²/nap adagban.

Az arginino-szukcinát-szintetáz hiányban szenvedő betegeknél arginin pótlásáról kell gondoskodni 0,4 - 0,7 g/ttkg/nap vagy 8,8–15,4 g/m²/nap adagban.

Amennyiben kalóriapótlásról kell gondoskodni, akkor fehérjementes táplálék fogyasztása ajánlott.

Különleges betegcsoportok

Vese- vagy májkárosodás

Tekintettel arra, hogy a nátrium-fenil-butirát metabolizmusa és exkréciója a májon és a veséken keresztül történik, a PHEBURANE-t a máj-, illetve veseelégtelenségben szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

Az alkalmazás módja

A PHEBURANE-t szájon át kell alkalmazni. Lassú oldódása miatt a PHEBURANE nem alkalmazható gastrostomán vagy nasogastricus szondán át.

A PHEBURANE teljes napi mennyiségét egyenlő részekre elosztva kell bevenni minden egyes étkezés során (például kisgyermekek naponta 4-6 alkalommal). A granulátum közvetlenül, ital (víz, gyümölcslé, fehérjementes csecsemőtápszer) segítségével vagy egy kanálnyi szilárd ételre (burgonyapüré vagy almapüré) szórva nyelhető le. Ilyen esetben az ízelfedő hatás megőrzése érdekében fontos az azonnali bevétel.

A PHEBURANE dózisa nátrium-fenilbutirát grammban van kifejezve. Kalibrált mérőkanál tartozik a készítményhez. Használatával 250 mg beosztással legfeljebb 3 g nátrium-fenilbutirát adagolható.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Terhesség.
- Szoptatás.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Klinikailag fontos elektrolit-tartalom:

- A PHEBURANE nátrium-fenil-butirát grammonként 124 mg (5,4 mmol) nátriumot tartalmaz, ami a napi maximálisan szedhető 20 g nátrium-fenil-butirát esetén 2,5 g (108 mmol) nátriumnak felel meg. Ezért a pangásos szívelégtelenségben vagy súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, illetve az oedémával járó, nátriumretenciót okozó klinikai állapotok esetén a PHEBURANE-t kellő óvatossággal kell alkalmazni.
- A kezelés során a szérum káliumszintjét ellenőrizni kell, mivel a fenil-acetil-glutamin vesén keresztül történő kiválasztása vizelettel való káliumvesztést okozhat.

Általános megfontolások

- A terápia ellenére néhány betegnél előfordulhat akut hyperammoniaemiás encephalopathia.

- Az akut hyperammoniaemia sürgős orvosi beavatkozást igénylő állapot, ezért fennállása esetén nem javasolt a PHEBURANE alkalmazása.

Ismert hatású segédanyag(ok)

- Ez e gyógyszerkészítmény egy gramm nátrium-fenilbutirátban 124 mg nátriumot tartalmaz, ami megegyezik a WHO által javasolt maximális 6,2% napi nátriumbevitellel. Ennek a gyógyszernek a napi maximális adagolása esetében a WHO által ajánlott napi maximális nátriumbeviteli érték 125%-a jutna a szervezetbe.
- A PHEBURANE készítmény magas nátriumtartalmú készítménynek tekintendő. Ezt különösen figyelembe kell venni azoknak a személyeknek, akik sószegény étrenddel élnek.
- Ez a gyógyszerkészítmény egy gramm nátrium-fenilbutirátban 768 mg szacharózt tartalmaz, amit cukorbetegségben (diabetes mellitus) szenvedő betegek esetében figyelembe kell venni. Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Probenecid egyidejű alkalmazása kihathat a nátrium-fenil-butirát konjugációs termékének renális exkréciójára. Beszámoltak a haloperidol és valproát által indukált hyperammonaemiáról. A kortikoszteroidok elősegíthetik a test fehérjéinek lebontását, ami a plazma ammóniaszintjének növekedését idézi elő. E gyógyszerek alkalmazása esetén ajánlatos a plazma ammóniaszintjének gyakoribb ellenőrzését elvégezni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Terhesség

A nátrium-fenil-butirát terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében csak korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A Pheburane alkalmazása ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont). Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt.

Szoptatás

A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinamiás/toxikológiai adatok a nátrium-fenil-butirát/a nátrium-fenil-butirát metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont). Nem ismert, hogy a nátrium-fenil-butirát / a nátrium-fenil-butirát metabolitjai kiválasztódnak / kiválasztódnak-e humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Pheburane alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont).

Termékenység

Nem áll rendelkezésre adat a nátrium-fenil-butirát termékenységre kifejtett hatására vonatkozóan.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A PHEBURANE elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A nátrium-fenil-butiráttal végzett klinikai vizsgálatok során a páciensek 56%-a legalább egyszer tapasztalt mellékhatást; a mellékhatások 78%-át nem tekintették a nátrium-fenil-butiráttal összefüggőnek.

A mellékhatások többnyire a reprodukciós rendszert, valamint a gasztrointesztinális rendszert érintették.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatban a mellékhatások szervrendszerek és az előfordulás gyakorisága szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	Gyakori	anaemia, thrombocytopenia, leukopenia, leukocytosis, thrombocytosis
	Nem gyakori	aplastic anaemia, ecchymosis
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	Gyakori	metabolikus acidosis, alkalosis, étvágycsökkenés
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	Gyakori	depresszió, ingerlékenység
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	Gyakori	ájulás, fejfájás
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>	Gyakori	ödéma
	Nem gyakori	ritmuszavar
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	Gyakori	hasi fájdalom, hányás, hányinger, székrekedés, ízérzékelési zavar
	Nem gyakori	pancreatitis, ulcus pepticum, rectalis vérzés, gastritis
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	Gyakori	kiütés, kellemetlen bőrszag
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>	Gyakori	renalis tubularis acidosis
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>	Nagyon gyakori	amenorrhoea, szabálytalan menstruáció
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>	Gyakori	Csökkent kálium-, albumin-, összfehérje- és foszfátszint. A vér emelkedett alkalikusfoszfát-, transzamináz-, bilirubin-, húgysav-, klorid-, foszfát- és nátriumszintje. Súlynövekedés.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Egy 18 éves anorexiás nőbeteg esetében valószínűleg a nátrium-fenil-butirátra (450 mg/ttkg/nap) adott toxikus reakció következtében kialakult, laktát acidosishoz társuló metabolikus encephalopathiáról, súlyos hypokalaemiáról, pancytopeniáról, perifériás neuropathiáról és pancreatitistről számoltak be. A dózis csökkentését követően a beteg felépült, azonban a pancreatitis ismétlődő exacerbatiói miatt a kezelést végül abba kellett hagyni.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Egyszer fordult elő túladagolás egy 5 hónapos csecsemőnél egy véletlenül egyszer beadott 10 g-os dózis (1370 mg/ttkg) következtében. Hasmenés, ingerlékenység és hypokalaemiával járó metabolikus acidosis jelentkezett. Tüneti kezelést követően a csecsemő állapota 48 órán belül rendeződött.

Ezek a tünetek a fenil-acetát akkumulációjának következményei, ami 400 mg/ttkg/nap dózisú intravénás beadás esetén dózislimitáló neurotoxicitásban nyilvánult meg. A neurotoxicitás tünetei elsősorban álmoság, fáradtság, feledékenység voltak. Ritkább tünetek a zavartság, fejfájás, ízérzési zavar, halláscsökkenés, dezorientáció, memóriazavar és a már meglévő neuropathia súlyosbodása voltak.

Túladagolás esetén meg kell szakítani a kezelést és szupportív kezelést kell kezdeni. Hemodialízis vagy peritoneális dialízis előnyös lehet.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, a tápcsatorna és anyagcsere gyógyszerei, ATC kód: A16AX03.

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A nátrium-fenil-butirát egy előanyag, ami gyorsan fenil-acetáttá metabolizálódik. A fenil-acetát egy metabolikusan aktív vegyület, ami acetiláció során glutammal konjugálódik, így jön létre a fenil-acetil-glutamin, ami majd a veséken keresztül ürül ki. Moláris szempontból a fenil-acetil-glutamin a karbamidhoz hasonló (mindkettő 2 mól nitrogént tartalmaz) és ezért egy alternatív közeget biztosít a felesleges nitrogén kiválasztódásához.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A karbamid-ciklus zavarában szenvedő betegeknél végzett fenil-acetil-glutamin kiválasztódási vizsgálatok alapján azzal kell számolni, hogy minden beadott gramm nátrium-fenil-butiráttól 0,12 és 0,15 g fenil-acetil-glutamin nitrogén képződik. Következésképpen a nátrium-fenil-butirát a karbamid-ciklus zavarában szenvedő betegeknél csökkenti a plazma ammónia- és glutaminszintjét. Fontos, hogy a diagnózis mielőbb felállításra kerüljön és a kezelés azonnal megkezdődjön, hogy javuljanak a túlélési esélyek és a klinikai eredmények.

Azoknál a betegeknél, akik a *késői formában* szenvedtek, beleértve az ornitin-transzkarbamiláz hiányra nézve heterozigóta nőket, és akik a hyperammonaemiás encephalopathiából meggyógyultak, majd tartósan csökkentett fehérjetartalmú étrendet kaptak, illetve nátrium-fenil-butiráttal kezelték őket, a túlélési arány 98% volt. A vizsgált betegek többségénél az IQ az átlagos és az átlagosnál alacsonyabb szint/borderline mentális retardatio közé esett. A kognitív teljesítményük viszonylag stabil maradt a fenil-butirát terápia alatt. A korábban már fennálló neurológiai károsodást nem valószínű, hogy kezeléssel vissza lehet fordítani, és a neurológiai állapot romlása a betegek egy részénél tovább folytatódhat.

A PHEBURANE-t vélhetőleg élethosszig szedni kell, kivéve, ha orthotop májtranszplantációra kerül sor.

Gyermekek és serdülők

Korábban, a karbamid ciklus zavarának *újszülöttkori formája* az élet első évében általában majdnem mindig halálos kimenetelű volt, még abban az esetben is, ha a pácienseket peritoneális dialízissel vagy esszenciális aminosavakkal vagy azok nitrogén-mentes analóg termékeivel kezelték. Hemodialízissel vagy a felesleges nitrogén alternatív anyagcsereúton történő eltávolításának módszereivel (nátrium-fenil-butirát, nátrium-benzoát és nátrium-fenil-acetát), a diétás fehérjebevitel csökkentésével és néhány esetben esszenciális aminosav pótlással azoknak az újszülötteknek a túlélési aránya, akiknél a betegség a születést követően (de az élet első hónapján belül) diagnosztizáltak, majdnem 80%-ra

nőtt; a legtöbb haláleset az akut hyperammonaemiás encephalopathia idején következett be. Az újszülöttkori formában szenvedő betegeknél nagy arányban fordult elő mentális retardatio.

Azoknál a betegeknél, akiknél a terhesség alatt diagnosztizálták a kórképet, és a hyperammonaemiás encephalopathia kialakulása előtt megkezdték a kezelést, a túlélési arány 100%-os volt, de még így is sokuknál lehetett kognitív zavarokat vagy más neurológiai problémát megfigyelni.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A fenil-butirátról ismert, hogy fenil-acetáttá oxidálódik, ami enzimatisz folyamatok segítségével glutammal konjugálódik, és fenil-acetil-glutaminná alakul a májban és a vesében. A fenil-acetátot is észterázok hidrolizálják a májban és a vérben.

A fenil-butirát és metabolitjainak plazma- és vizeletbeni koncentrációját egészséges, éhező felnőttekben vizsgálták, akik egyszeri alkalommal 5 g nátrium-fenil-butirátot kaptak, továbbá olyan pácienseken, akik a karbamid ciklus zavarában, haemoglobinopathiákban és cirrhosisban szenvedtek, és egyszeri és ismételt alkalommal szájon át 20 g/nap dózist kaptak (nem kontrollós vizsgálat). A fenil-butirát és metabolitjai diszpozícióját daganatos betegségben szenvedő pácienseknél is megfigyelték, miután intravénásan infúziós kezelésben részesültek, melynek során nátrium-fenil-butirátot (2 g/m²) vagy fenil-acetátot kaptak.

Felszívódás

A fenil-butirát éhezés esetén gyorsan felszívódik. Az egyszeri alkalommal, 5 g dózisban szájon keresztül, tablettá formájában adott nátrium-fenil-butirát koncentrációja a beadást követően 15 perc múlva mérhető volt a plazmában. A maximális koncentrációt átlagosan 1 óra alatt érte el és az átlagos maximális koncentráció 195 µg/ml. A felezési időt 0,8 órára becsülik. A táplálékfelvétel felszívódásra gyakorolt hatásáról nincsenek adatok.

Megoszlás

A fenil-butirát megoszlási térfogata: 0,2 l/ttkg.

Biotranszformáció

Egyszeri alkalommal, granulátum formájában beadott 5 g nátrium-fenil-butirát, sorrendben 30, illetve 60 perc múlva mérhető plazma fenil-acetát, illetve fenil-acetil-glutamin szintet eredményezett. A maximális koncentrációt átlagosan 3,55, illetve 3,23 óra alatt érte el, és az átlagos maximális koncentráció 45,3 és 62,8 µg/ml. A felezési időt 1,3 és 2,4 órára becsülik.

Az intravénásan, nagy dózisban adott fenil-acetáttal végzett vizsgálatok szerint a szer nem lineáris farmakokinetikát mutatott, amit a fenil-acetil-glutamin telíthető metabolizmusa jellemez. Ismételt fenil-acetát adagolás a clearance indukcióját mutatta.

Különböző fenil-butirát dózisokat (300 – 600 mg/ttkg/nap-tól maximum napi 20 g-ig) kapó, a karbamid-ciklus idült zavarában vagy haemoglobinopathiákban szenvedő betegek többségénél éjszakai koplalást követően a fenil-acetát nem volt kimutatható a plazmában. A májkárosodásban szenvedő pácienseknél a fenil-acetát fenil-acetil-glutaminná történő átalakulása viszonylag lassabban mehet végbe. Három, cirrhosisban szenvedő páciensnél (6-ból), akik szájon át ismételten nátrium-fenil-butirátot kaptak (20 g/nap, három adagban), a plazmában hosszú időn át mérhető fenil-acetát szintet mutattak a harmadik napon, ami ötszöröse volt annak a dózisnak, amit az első adag beadását követően értek el.

Egészséges önkénteseknél a fenil-butirát és fenil-acetát farmakokinetikáját illetően különbségeket tapasztaltak a nemek között (AUC és C_{max} körülbelül 30–50%-kal nagyobb volt nőknél), de a fenil-acetil-glutamin esetében nem. Ez valószínűleg a nátrium-fenil-butirát lipofil tulajdonságával, és a megoszlási térfogatban lévő különbségekkel magyarázható.

Kiválasztás

A gyógyszer kb. 80–100%-a 24 órán belül, a konjugált termék, azaz a fenil-acetil-glutamin formájában, a veséken át választódik ki.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkánykölykök születés előtti fenil-acetát-expozíciója során (a fenil-butirát aktív metabolitja) az agykéregben található piramissejteken elváltozások voltak megfigyelhetők. A dendritikus nyúlványok a normálnál hosszabbak és vékonyabbak voltak, valamint számuk a normálnál kisebb volt (lásd 4.6 pont).

Amikor patkánykölyköknek bőr alá magas dózisban (190–474 mg/ttkg) adagoltak fenil-acetátot, akkor a neuronok csökkent proliferációja és megnövekedett vesztesége, valamint a központi idegrendszerben lévő myelin mennyiségének csökkenése volt megfigyelhető. A cerebrális szinapszis érése késett, és az agyban a működő idegvégződések száma csökkent, ami az agy csökkent növekedését idézte elő (lásd 4.6 pont).

A nátrium-fenil-butirát két mutagenitási vizsgálata, úgymint az Ames teszt és a mikronukleusz teszt negatív eredménnyel zárult. Az eredmények azt mutatják, hogy a nátrium-fenil-butirát sem metabolikus aktivációval, sem anélkül nem indukál mutagén hatást az Ames-teszt során. A mikronukleusz teszt eredményei azt mutatják, hogy a nátrium-fenil-butirát nem gyakorol klasztogén hatást azokra a patkányokra, amelyeket toxikus és nem toxikus adaggal kezeltek (a vizsgálatokat az egy alkalommal szájon át 878–2800 mg/ttkg dózisban történő beadást követő 24. és 48. órában végezték el).

Karcinogenitási és reprodukciós toxicitási vizsgálatokat a nátrium-fenil-butiráttal nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

cukorgömbök (szacharóz és kukoricakeményítő)
hipromellóz
etil-cellulóz N7
makrogol 1500
povidon K25

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

A felbontás után 45 napon belül fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Nem értelmezhető.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

174 gramm granulátumot tartalmazó, nedvességmegkötővel ellátott gyermekbiztonsági záras HDPE tartály

Kartondobozonként egy tartályt tartalmaz.

Kalibrált mérőkanál mellékelve.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Ha a granulátumot szilárd étellel vagy folyadékkal keverik, fontos az összekeverés után azonnal bevenni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani..

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Eurocept International BV
Traggans 5
1244 RL Ankeveen
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/822/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. július 31.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. március 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Hollandia

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényre kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ ÉS TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

PHEBURANE 483 mg/g granulátum
nátrium-fenil-butirát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A granulátum grammonként 483 mg nátrium-fenil-butirátot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

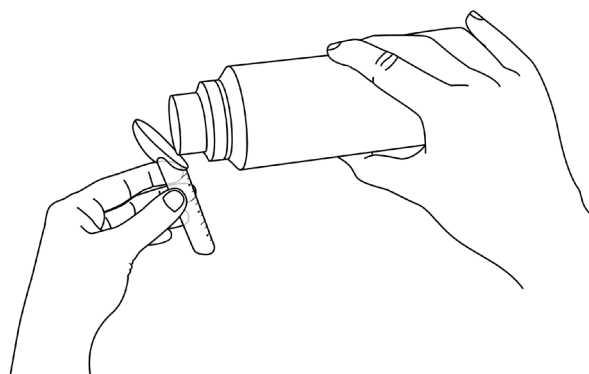
Nátriumot és szacharózt tartalmaz.
További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum.
Kartondoboz: Egy, 174 gramm granulátumot tartalmazó tartály.
Tartály: 174 gramm granulátum.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.
Kizárólag a mellékelt kalibrált mérőkanalat használja!



6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás után 45 napon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/822/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

PHEBURANE 483 mg/g {Csak a kartondobozon}

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

PHEBURANE 483 mg/g granulátum nátrium-fenil-butirát

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a PHEBURANE és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a PHEBURANE szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a PHEBURANE-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a PHEBURANE-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a PHEBURANE és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A PHEBURANE nátrium-fenil-butirát nevű hatóanyagot tartalmaz, mely a karbamid-ciklus zavaraiiban szenvedő betegek kezelésére alkalmazható bármely életkorban, Ezt a ritka kórképet bizonyos májenzimek elégtelensége okozza. Ezek az enzimek a felesleges nitrogén ammónia formájában történő kiürítéséhez szükségesek.

A nitrogén a táplálékaink alapvető részét képező fehérjék egyik építőeleme. Amikor az étkezést követően a szervezet lebontja a fehérjét, a felesleges mennyiségű nitrogén ammónia formájában halmozódik fel, mert a szervezet képtelen eltávolítani azt. Az ammónia különösen az agyra nézve mérgező, és súlyos esetekben csökkenti a tudatszintet, és kómához vezet.

A PHEBURANE segít a szervezetnek a felesleges nitrogént eltávolítani, csökkentve a testben az ammónia mennyiségét. A PHEBURANE szedése mellett csökkentett fehérjetartalmú táplálékot kell fogyasztani, melyet az orvos vagy a dietetikus személyre szabottan Önnek állított össze. Figyelmesen tartsa be ezt a diétát.

2. Tudnivalók a PHEBURANE szedése előtt

Ne szedje a PHEBURANE-t:

- ha allergiás a nátrium-fenil-butirátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha terhes;
- ha szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A PHEBURANE szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével,

- ha pangásos szívelégtelenségben (a szívbetegség egyik típusa, melyben a szív nem képes elegendő vért pumpálni a szervezetbe) vagy a vesekárosodásban szenved.

- ha vese- vagy májkárosodása van, mivel a PHEBURANE a veséken és a májon keresztül ürül ki a szervezetből.

A PHEBURANE nem képes a vér ammóniatartalmának heveny emelkedését teljesen meggátolni. Ez egy olyan állapot, ami rendszerint orvosi vészhelyzetet jelent. Ilyen esetben Önnél sürgős orvosi beavatkozást igénylő tünetek, például émelygés (hányinger), rosszsullét (hányás), zavartság jelentkezhetnek.

Amennyiben Önnél laboratóriumi vizsgálatok elvégzése válik szükségessé, emlékeztesse kezelőorvosát arra, hogy PHEBURANE-t szed, hiszen a nátrium-fenil-butirát befolyásolhatja bizonyos laboratóriumi vizsgálatok (például a vérben lévő elektrolitok vagy fehérje vagy májfunkciós vizsgálatok) eredményeit.

Ha kétségei vannak, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Egyéb gyógyszerek és a PHEBURANE

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy kezelőorvosát tájékoztassa, ha az Ön által szedett gyógyszerek a következőket tartalmazzák:

- valproát (egy epilepszia-ellenes gyógyszer);
- haloperidol (egy pszichotikus zavarok esetén használják);
- kortikoszteroid (olyan gyógyszerek, melyeket arra használnak, hogy enyhülést nyújtsanak a gyulladásban lévő testrészeknek);
- probenecid (köszvényben a vér magas húgysavszintjének, az ún. hiperurikémiának a kezelésére).

Ezek a gyógyszerek megváltoztathatják a PHEBURANE hatását, és Önnél gyakori vérvizsgálatokra lesz szüksége. Ha nem biztos az Ön által szedett gyógyszerek hatóanyagait illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Terhesség és szoptatás

Ne szedje a PHEBURANE-t terhesség alatt, mert ez a gyógyszer károsíthatja a meg nem született magzatot.

Ha Ön fogamzóképes nő, akkor **a PHEBURANE-nal történő kezelés időtartama alatt megbízható fogamzásgátlást kell alkalmaznia**. A részletekről kérdezze meg kezelőorvosát.

Ne szedje a PHEBURANE-t szoptatás közben, mert ez a gyógyszer kiválasztódhat az anyatejbe, és károsíthatja a csecsemőjét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A PHEBURANE feltehetőleg nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A PHEBURANE nátriumot és szacharózt tartalmaz.

Ez a gyógyszer 124 mg (5,4 mmol) nátriumot tartalmaz grammonként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 62%-ának felnőtteknél. Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha hosszabb ideig 3 grammot vagy naponta több grammot szükséges alkalmazni, különösen akkor, ha azt tanácsolták Önnél, hogy tartson alacsony sótartalmú étrendet.

Ez a gyógyszer grammonként 768 mg szacharózt tartalmaz, amit cukorbetegségben (diabétesz mellitusz) esetén figyelembe kell venni. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a PHEBURANE-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Adagolás:

A PHEBURANE napi adagját az Ön testsúlya vagy testfelülete alapján számolják ki, és a fehérje-toleranciájához és diétájához igazítják. A pontos napi adag meghatározása érdekében Önnek rendszeresen vérvételre kell járnia. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt a szedendő granulátum mennyiségéről.

Az alkalmazás módja:

A PHEBURANE-t szájon át kell bevenni. Lassú oldódása miatt a PHEBURANE nem alkalmazható gastrosztomán (a hasfalon keresztül a gyomorba vezető cső) vagy nazogasztrikus szondán (az orron keresztül a gyomorba vezető cső) át.

A PHEBURANE-t speciális, csökkentett fehérjetartalmú diétával kell együtt szedni.

A PHEBURANE-t minden egyes étkezéskor vagy etetéskor be kell venni. Ez kisgyermekek esetében napi 4-6 alkalmat jelenthet.

A PHEBURANE kezelőorvosa által felírt adagjai nátrium-fenilbutirát grammban vannak kifejezve. Ehhez a gyógyszerhez kalibrált mérőkanalat biztosítunk, ami egyidejűleg legfeljebb 3 g nátrium-fenilbutirátot adagol. Kizárólag a PHEBURANE adag kiméréséhez használja ezt a mérőkanalat. A mérőkanál nem használható más gyógyszerekhez.

Aza dag kimérése:

- A kanálon látható vonalak nátrium-fenilbutirát grammban mutatják a PHEBURANE mennyiséget. A kezelőorvosa által felírt megfelelő mennyiséget vegye be. Öntse a szemcséket közvetlenül a kanálba a képen látható módon (ami a külső dobozon és ezen a betegtájékoztatón szerepel).
- Finoman üsse hozzá a kanál alját egyszer az asztalhoz, hogy a granulátumok szintje vízszintes legyen, és ha szükséges, folytassa a kanál töltését.
- Simítsa le a kanál tetejét egy kés lapjával.

A granulátum közvetlenül, ital (víz, gyümölcslé, fehérjementes csecsemőtápszer) segítségével vagy egy kanálnyi szilárd ételre (burgonyapüré vagy almapüré) szórva nyelhető le. Ha étellel keveri össze, fontos, hogy azonnal bevegye. Ezzel megelőzi, hogy érezze a gyógyszer ízét.

A gyógyszer szedését és a diétát egész életében folytatnia kell.

Ha az előírtnál több PHEBURANE-t vett be

Azok a betegek, akik nagyon nagy nátrium-fenil-butirát adagot vettek be, a következőket tapasztalták:

- álmoság, fáradtság, szédülés, ritkábban zavartság;
- fejfájás;
- az ízérzékelés zavara;
- halláscsökkenés;
- dezorientáció;
- memóriazavar;
- korábban fennálló neurológiai betegségek súlyosbodása.

Amennyiben a fenti tünetek bármelyikét észleli, azonnal keresse fel kezelőorvosát vagy a legközelebbi kórház ambulanciáját, hogy megkaphassa a szükséges kezelést.

Ha elfelejtette bevenni a PHEBURANE-t

A következő étkezés alkalmával mielőbb vegyen be egy adagot. Ügyeljen arra, hogy két adag bevétele között legalább 3 óra elteljen. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Tartós hányás előfordulása esetén azonnal keresse fel kezelőorvosát!

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet): rendszertelenné válik vagy megszűnik a menstruáció.

Amennyiben aktív nemi életet él, és ciklusa teljesen kimarad, akkor ne azt feltételezze, hogy ezt a PHEBURANE okozta. Amennyiben ez előfordul, kérjük, keresse fel kezelőorvosát, mivel ez terhesség (lásd fent a Terhesség és szoptatás részt) vagy a változó kor jele is lehet.

Gyakori mellékhatások (100 beteg közül 1 beteget érinthet): a vér alakos elemeinek számbeli eltérése (vörösvértestek, fehérvérsejtek, vérlemezkék), a vér bikarbonát tartalmának változása, étvágycsökkenés, depresszió, ingerlékenység, fejfájás, ájulás, folyadék felhalmozódása a szervezetben (vizenyő), ízérzékelés zavara, hasi fájdalom, hányás, hányinger, székrekedés, kellemetlen bőrszag, bőrkiütés, kóros vesefunkció, súlygyarapodás, laboratóriumi eredmények megváltozása.

Nem gyakori mellékhatások (1000 beteg közül 1 beteget érinthet): a vörösvértestek számának csökkenése a csontvelő működésének csökkenése miatt, bőrbevérzés, szívritmuszavar, a végbél vérzése, gyomorhurut, gyomorfekély, hasnyálmirigy-gyulladás.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a PHEBURANE-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A kartondobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne szedje a PHEBURANE-t. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A felbontás után 45 napon belül fel kell használni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a PHEBURANE?

A készítmény hatóanyaga:

- nátrium-fenil-butirát.

A granulátum grammonként 483 mg nátrium-fenil-butirátot tartalmaz.

- Egyéb összetevők:

cukorgömbök (szacharóz és kukoricakeményítő), hipromellóz, etil-cellulóz N7, makrogol 1500, povidon K25.

Milyen a PHEBURANE külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A granulátum fehér vagy törtfehér színű.

A granulátumot gyermekbiztonsági zárókupakkal és nedvességmegkötővel ellátott műanyag tartályokba csomagolják.

A tartályok 174 gramm granulátumot tartalmaznak.

A kartondoboz egy tartályt tartalmaz.

Kalibrált mérőkanál van mellékelve.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

Norge

FrostPharma AB

Tlf: +47 815 03 175

info@frostpharma.com

Ελλάδα

Lucane Pharma

Τηλ: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Österreich

Lucane Pharma

Tel: + 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

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

Sverige

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

United Kingdom

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu/> található.

Ugyanitt más, ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

