

**I PIELIKUMS**

**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

*PHEBURANE* 483 mg/g granulas.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs grams granulu satur 483 mg nātrija fenilbutirāta (sodium phenylbutyrate).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību:

katrs nātrija fenilbutirāta grams satur 124 mg (5,4 mmol) nātrija un 768 mg saharozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Granulas.

Baltas līdz gandrīz baltas granulas.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

*PHEBURANE* izmanto papildu terapijai hronisku urīnvielas cikla traucējumu ārstēšanā, kas ietver karbamila fosfāta sintēzes, ornitīna transkarbamilāzes vai arginīna sukcināta sintēzes deficīta gadījumus.

Šīs zāles ir indicētas visiem pacientiem ar *neonatālajā* periodā sākušos slimību (pilnīgs enzīmu deficīts, kas izpaužas pirmo 28 dzīves dienu laikā). Tās ir indicētas arī pacientiem ar *vēlīni* sākušos slimību (daļējs enzīmu deficīts, kas izpaužas pēc pirmā dzīves mēneša), kuriem anamnēzē ir hiperamonēmiskā encefalopātija.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

*PHEBURANE* lietošana jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze urīnvielas cikla traucējumu ārstēšanā.

#### Devas

Diennakts devu nosaka individuāli, ņemot vērā pacienta proteīnu panesību un augšanai un attīstībai nepieciešamo proteīnu daudzumu dienā.

Parastā kopējā nātrija fenilbutirāta diennakts deva pēc klīniskās pieredzes datiem ir:

- 450 – 600 mg/kg dienā jaundzimušajiem, zīdaiņiem un bērniem, kuri sver mazāk nekā 20 kg;
- 9,9 – 13,0 g/m<sup>2</sup> dienā bērniem, kuri sver vairāk nekā 20 kg, pusaudžiem un pieaugušajiem.

Nātrija fenilbutirāta devu, kas pārsniedz 20 g dienā, drošums un efektivitāte nav pierādīta.

#### Terapijas uzraudzība

Jāseko, lai amonjaka, arginīna, galveno aminoskābju (īpaši sazarotās ķēdes aminoskābju) un karnitīna līmenis plazmā un olbaltumvielu daudzums serumā atbilstu normai. Plazmas glutamīna līmenim jābūt zemākam par 1000 μmol/l.

#### Uztura režīms

*PHEBURANE* lietošanas laikā uzturā jāierobežo olbaltumvielu daudzums un dažos gadījumos diēta jāpapildina ar svarīgākajām aminoskābēm un karnīfīnu.

Pacientiem ar diagnosticētu neonatālajā periodā sākušos karbamilfosfāta sintēzes vai ornitīna transkarbamilāzes deficīta slimības formu papildus jālieto citrulīns vai arginīns atbilstoši devām – 0,17 g/kg dienā vai 3,8 g/m<sup>2</sup> dienā.

Pacientiem ar diagnosticētu arginīna sukcināta sintēzes deficīta slimību papildus jālieto arginīns atbilstoši devām – 0,4 – 0,7 g/kg dienā vai 8,8 – 15,4 g/m<sup>2</sup> dienā.

Ja jāpalielina kaloriju skaits uzturā, ieteicams lietot olbaltumvielas nesaturošus produktus.

#### Īpašās populācijas

##### Nieru un aknu darbības traucējumu gadījumā

Tā kā nātrija fenilbutirāta vielmaiņa un izvadīšana notiek caur aknām un nierēm, lietojot *PHEBURANE*, pacientiem ar aknu vai nieru mazspēju, jāievēro piesardzība.

#### Lietošanas veids

*PHEBURANE* jālieto iekšķīgi. *PHEBURANE* nedrīkst ievadīt caur nazogastrālo vai gastrostomas zondi to lēnās šķīdības dēļ.

Kopējā *PHEBURANE* diennakts deva jāsadala vienādās daļās un jālieto katras maltītes vai barošanas laikā (piemēram, četras līdz sešas reizes dienā maziem bērniem). Granulas var norīt tiešā veidā kopā ar dzērienu (ūdeni, augļu sulām, zīdaiņiem paredzēto piena maisījumu bez olbaltumvielām) vai, uzberot uz biezas konsistences ēdiena (kartupeļu biežputras, ābolu biezeņa pilnas karotes apjomu); šajā gadījumā ir svarīgi to ieņemt nekavējoties, lai izvairītos no ēdiena garšas izmaiņām.

*PHEBURANE* deva ir izteikta nātrija fenilbutirāta gramos. Tiek nodrošināta kalibrēta mērkarote. Tā ir ar 250 mg gradāciju, un tajā ietilpst līdz 3 g nātrija fenilbutirāta.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām, kas minētas 6.1. apakšpunktā.
- Grūtniecība.
- Barošanas ar krūti periods.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Klīniski nozīmīgu elektrolītu sastāvs.

- *PHEBURANE* satur 124 mg (5,4 mmol) nātrija vienā nātrija fenilbutirāta gramā, kas atbilst 2,5 g (108 mmol) nātrija uz 20 g nātrija fenilbutirāta, kas ir maksimālā diennakts deva. Tāpēc pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju vai smagu nieru mazspēju, kā arī klīniskos apstākļos, kas saistās ar nātrija aizturi vai tūsku, *PHEBURANE* jālieto piesardzīgi.
- Terapijas laikā jākontrolē kālija daudzums serumā, jo fenilacetilglutamīna izvadīšana caur nierēm var izraisīt kālija zudumu ar urīnu.

#### Vispārīgi apsvērumi

- Pat ārstējoties, daudziem pacientiem var rasties akūta hiperamonēmiska encefalopātija.
- *PHEBURANE* nav ieteicama akūtas hiperamonēmijas ārstēšanai, kuras gadījumā jāsniedz neatliekamā medicīniskā palīdzība.

#### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

- Šīs zāles satur 124 mg nātrija 1 gramā nātrija fenilbutirāta, kas ir līdzvērtīgi 6,2% no PVO ieteiktās maksimālās nātrija dienas devas.
- Šo zāļu maksimālā dienas deva ir līdzvērtīga 125% no PVO ieteiktās maksimālās nātrija dienas devas.

- Tiek uzskatīts, ka *PHEBURANE* sastāvā ir daudz nātrija. Tas īpaši jāņem vērā tiem, kuriem ir ieteikts ievērot zema satura sāls diētu.
- Šīs zāles satur 768 mg saharozes 1 gramā nātrija fenilbutirāta. Tas jāņem vērā pacientiem ar cukura diabētu. Pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, glikozes – galaktozes malabsorbciju vai saharāzes – izomaltāzes nepietiekamību nevajadzētu lietot šīs zāles.

#### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga probenecīda lietošana var kavēt to vielu izvadīšanu caur nierēm, kas veidojas probenecīda mijiedarbības rezultātā ar nātrija fenilbutirātu. Ir publikācijas par haloperidola un valproāta izraisītu hiperamonēmiju. Kortikosteroīdi var izraisīt organisma olbaltumvielu sabrukšanu, un tā rezultātā palielinās amonjaka līmenis asins plazmā. Lietojot šīs zāles, ieteicams biežāk pārbaudīt plazmas amonjaka līmeni.

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm  
Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

##### Grūtniecība

Dati par nātrija fenilbutirāta lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

*Pheburane* lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

##### Barošana ar krūti

Pieejamie farmakoloģiskie/toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par nātrija fenilbutirāta/metabolītu izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav zināms, vai nātrija fenilbutirāts/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. *Pheburane* ir kontrindicēts barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

##### Fertilitāte

Nav pieejamu pierādījumu par nātrija fenilbutirāta ietekmi uz fertilitāti.

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

*PHEBURANE* ir niecīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskos pētījumos ar nātrija fenilbutirātu 56 % pacientu bija vismaz viena nevēlama blakusparādība, un 78 % gadījumu tās netika uzskatītas par saistītām ar nātrija fenilbutirātu.

Blakusparādības skāra galvenokārt reproduktīvo sistēmu un kuņģa-zarnu traktu.

##### Zāļu nevēlamo blakusparādību tabula

Turpmāk redzamajā tabulā visas blakusparādības ir uzskaitītas pēc orgānu sistēmām un sastopamības biežuma. Biežums ir definēts kā: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēma	Biežums	Nevēlamā zāļu blakusparādībā
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Anēmija, trombocitopēnija, leukopēnija, leukocitoze, trombocitoze

	Retāk	aplastiska anēmija, ekhimoze
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Bieži	metaboliskā acidoze, alkaloze, samazināta ēstgriba
<i>Psihiskie traucējumi</i>	Bieži	depresija, aizkaitināmība
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Bieži	ģībonis, galvassāpes
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	Bieži	tūska
	Retāk	aritmija
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Bieži	sāpes vēderā, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, garšas sajūtas traucējumi
	Retāk	pankreatīts, peptiska čūla, asiņošana no taisnās zarnas, gastrīts
<i>Ādas un zemādas audu bojājums</i>	Bieži	izsitumi, patoloģiska ādas smarža
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	Bieži	nieru tubulāra acidoze
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>	Ļoti bieži	amenoreja, neregulāras menstruācijas
<i>Izmeklējumi</i>	Bieži	Samazināts kālija, albumīna, kopējā olbaltuma un fosfāta daudzums asinīs. Palielināts sārmainās fosfatāzes, transamināžu, bilirubīna, urīnskābes, hlorīdu, fosfātu un nātrija līmenis asinīs. Palielināta ķermeņa masa

#### Atsevišķu zāļu nevēlamo blakusparādību apraksts

Zināms iespējami toksisks nātrija fenilbutirāta (450 mg/kg dienā) efekts 18 gadus vecai meitenei ar anoreksiju, kurai attīstījās metaboliskā encefalopātija, saistīta ar laktacidozi, smagu hipokaliēmiju, pancitopēniju, perifērisku neiropātiju un pankreatītu. Viņa atveseļojās pēc devas samazināšanas, izņemot recidivējošas pankreatīta epizodes, kuru rezultātā tika nolemts ārstēšanu pārtraukt.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Ir zināms viens nejaušas pārdozēšanas gadījums piecus mēnešus vecam zīdaiņim ar vienreizēju devu 10 g (1370 mg/kg). Pacientam sākās caureja, parādījās uzbudinājums un metaboliskā acidoze ar hipokaliēmiju. Pacients atveseļojās 48 stundu laikā pēc simptomātiskas ārstēšanas uzsākšanas.

Šie simptomi saistās ar fenilacetāta, kas uzrāda devu ierobežojošu neirotoksisku iedarbību, ievadot intravenozi līdz 400 mg/kg dienā, akumulāciju. Neirotoksicitātes izpausmes bija galvenokārt miegainība, nogurums un neskaidra sajūta galvā. Retāk novēroja apjukumu, galvassāpes, garšas sajūtas traucējumus, dzirdes pavājināšanos, dezorientāciju, atmiņas traucējumus un pastāvošas neiropātijas saasināšanos.

Pārdozēšanas gadījumā ārstēšana jāpārtrauc un jāuzsāk uzturoša terapija. Labvēlīga iedarbība var būt hemodialīzei vai peritoneālai dialīzei.

## **5. FARMOKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmkoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējoši līdzekļi, dažādi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējoši līdzekļi, ATK kods: A16AX03.

#### Darbības mehānisms un farmakodinamiskie efekti

Nātrija fenilbutirāts ir priekšzāles un tiek ātri metabolizēts par fenilacetātu. Fenilacetāts ir metaboliski aktīva viela, kas konjugē ar glutamīnu acetilācijas procesā, veidojot fenilacetilglutamīnu, kas tiek izvadīts caur nierēm. Molu līmenī fenilacetilglutamīnu var salīdzināt ar urīnvielu (abi satur 2 molus slāpekļa), tāpēc tas nodrošina alternatīvu atlieku slāpekļa izvadīšanai.

#### Klīniskā iedarbība un drošums

Pamatojoties uz pētījumiem par fenilacetilglutamīna ekskreciju pacientiem ar urīnvielas cikla traucējumiem, var secināt, ka katrs saņemtais grams nātrija fenilbutirāta organismā veido 0,12 – 0,15 g slāpekli saturošu fenilacetilglutamīnu. Rezultātā nātrija fenilbutirāts samazina paaugstināto amonjaka un glutamīna līmeni plazmā pacientiem ar urīnvielas cikla traucējumiem. Ir svarīgi jau agrīni noteikt diagnozi un nekavējoties sākt ārstēšanu, lai veicinātu atveseļošanu un nodrošinātu labu klīnisko rezultātu.

Pacientiem ar *vēlīni-sākušos* deficītu, to vidū sievietēm ar heterozigotu ornitīna transkarbamilāzes deficītu, kuras atveseļojās pēc hiperamonēmiskas encefalopātijas un turpmāk hroniski tika ārstētas ar olbaltumvielu ierobežojumu uzturā un nātrija fenilbutirātu, izdzīvošanas rādītājs bija 98 %. Lielākai daļai pārbaudīto pacienšu IQ testa rezultāti bija robežās no zemas līdz vidējai/robežstāvokļa garīgai atpalicībai. Viņu kognitīvās spējas rādītāji fenilbutirāta terapijas laikā saglabājās relatīvi nemainīgi. Iespējams, ka ārstēšana neietekmēs jau esošos neiroloģiskos traucējumus, un dažiem pacientiem var turpināties neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās.

*PHEBURANE* var būt nepieciešamas visas dzīves garumā, izņemot gadījumus, kad tiek veikta ortotopiska aknu transplantācija.

#### Pediatriskā populācija

Senāk *neonatālajā* periodā urīnvielas cikla traucējumu saslīmšanas forma beidzās gandrīz viennozīmīgi letāli pirmā dzīves gada laikā, pat ja ārstēšanā izmantoja peritoneālo dialīzi un neaizstājamās aminoskābes vai to bezslāpekļa analogus. Kad ārstēšanā sāka izmantot hemodialīzi, alternatīvus “atlieku” slāpekļa izvadīšanas veidus (nātrija fenilbutirātu, nātrija benzoātu un nātrija fenilacetātu), diētu ar ierobežotu olbaltumvielu saturu un dažos gadījumos galveno aminoskābju papildus ievadīšanu, izdzīvošanas līmenis jaundzimušajiem, kuriem diagnoze noteikta tūlīt pēc dzimšanas (bet pirmā dzīves mēneša laikā), palielinājās līdz gandrīz 80%, nāve iestājās lielākoties akūtu hiperamonēmisku encefalopātiju gadījumos. Pacientiem ar neonatāli sākušos saslīmšanas formu bieži novēroja garīgu atpalicību.

Pacientiem, kuriem diagnoze tika noteikta grūtniecības laikā un kuri tika ārstēti pirms jebkādu hiperamonēmiskās encefalopātijas simptomu parādīšanās, izdzīvošana bija 100%, bet pat lielai daļai šo pacientu vēlāk parādījās kognitīvi traucējumi vai citas neiroloģiskas problēmas.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Ir noskaidrots, ka fenilbutirāts oksidējoties pārvēršas par fenilacetātu, kas tiek enzimatiski konjugēts ar glutamīnu, veidojot fenilacetilglutamīnu aknās un nierēs. Fenilacetātu hidrolizē arī aknu un asins esterāzes.

Dati par fenilbutirāta un tā metabolītu koncentrāciju plazmā un urīnā tika iegūti pētījumos ar veselīgiem pieaugušiem cilvēkiem, tukšā dūšā dodot tiem 5 g nātrija fenilbutirāta, un pētījumos ar pacientiem, kuriem ir urīnvielas cikla traucējumi, hemoglobīnopātijas un ciroze un kuri saņēma vienreizējas un atkārtotas devas līdz 20 g dienā iekšķīgi (nekontrolēti pētījumi). Tika pētīta arī fenilbutirāta un tā metabolītu iedarbība pacientiem ar ļaundabīgām slimībām, ievadot intravenozi nātrija fenilbutirātu (līdz 2 g/m<sup>2</sup>) vai fenilacetātu.

#### Uzsūkšanās

Fenilbutirāts ātri uzsūcas, ja to lieto tukšā dūšā. Pēc vienreizējas iekšķīgas 5 g nātrija fenilbutirāta devas lietošanas granulu veidā nosakāmu fenilbutirāta līmeni plazmā konstatēja pēc 15 minūtēm. Vidējais laiks līdz maksimālas koncentrācijas sasniegšanai bija 1 stunda, un maksimālā koncentrācija 195 µg/ml. Eliminācijas pusperiods bija 0,8 stundas. Uzņemtas barības ietekme uz uzsūkšanās procesu nav zināma.

#### Izkliede

Fenilbutirāta izklijes tilpums ir 0,2 l/kg.

#### Biotransformācija

Pēc vienreizējas devas – 5 g nātrija fenilbutirāta saņemšanas granulu veidā nosakāms fenilacetāta un fenilacetilglutamīna līmenis plazmā tika konstatēts attiecīgi pēc 30 un 60 minūtēm. Vidējais laiks līdz maksimālas koncentrācijas sasniegšanai bija attiecīgi 3,55 un 3,23 stundas, un maksimālā koncentrācija bija attiecīgi 45,3 un 62,8 µg/ml. Eliminācijas pusperiods bija attiecīgi 1,3 un 2,4 stundas.

Pētījumi ar lielām intravenozi ievadītām fenilacetāta devām atklāja nelineāru farmakokinētiku, ko raksturo piesātināms metabolisms līdz fenilacetilglutamīnam. Atkārtota fenilacetāta lietošana liecina par klirensa indukciju.

Lielākai daļai pacientu ar urīnvielas cikla traucējumiem vai hemoglobīnopātijām, kas saņem dažādas fenilbutirāta devas (300 – 650 mg/kg dienā līdz 20 g dienā) pēc neēšanas vienu nakti fenilacetātu plazmā konstatēt nevar. Pacientiem ar traucētu aknu darbību fenilacetāta pārvēršanās par fenilacetilglutamīnu var noritēt lēnāk. Trim cirozes pacientiem (no 6), kuri iekšķīgi atkārtoti saņēma nātrija fenilbutirātu (20 g dienā trīs devās) līdz trešajai dienai saglabājās augsts fenilacetāta līmenis plazmā, kas bija piecas reizes lielāks nekā pēc pirmās devas saņemšanas.

Pētot fenilbutirāta un fenilacetāta farmakokinētiskos parametrus brīvprātīgajiem, tika novērota atšķirība starp dažādiem dzimumiem (AUC un  $C_{max}$  apmēram par 30 – 50% lielāki sievietēm), bet tas nav attiecināms uz fenilacetilglutamīnu. To var izskaidrot ar nātrija fenilbutirāta lipofīlijām īpašībām un no tām izrietošām izklijes tilpuma atšķirībām.

#### Ekskrēcija

Apmēram 80 – 100% šo zāļu tiek izvadīti caur nierēm 24 stundu laikā kā konjugētā viela fenilacetilglutamīns.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Pakļaujot žurku mazuļus fenilacetāta (fenilbutirāta aktīvais metabolīts) iedarbībai prenatalā periodā, attīstījās kortikālo piramidālo šūnu bojājums; nervu šūnu dendrītiskie izaugumi bija garāki, tievāki un mazākā skaitā nekā vajadzētu būt (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Kad žurku mazuļiem zemādā ievadīja lielas devas fenilacetāta (190 – 474 mg/kg), novēroja samazinātu proliferāciju un pastiprinātu neironu sabrukšanu, kā arī mielīna samazināšanos CNS. Smadzeņu sinapšu nobriešana bija aizkavēta, un funkcionējošo nervgaļu skaits smadzenēs samazinājās, kā rezultātā tika traucēta smadzeņu augšana (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Nātrija fenilbutirātam bija negatīvi divi mutagenitātes testi, t.i., Eimsa tests un kodoliņu tests. Rezultāti rāda, ka nātrija fenilbutirātam nav mutagēna iedarbība Eimsa testā, veicot to ar metabolisko aktivizēšanu vai bez tās. Kodoliņu testa rezultāti norāda, ka nātrija fenilbutirātam nav klastogēna iedarbība, ievadot to žurkām toksiskās vai netoksiskās devās (pārbaude veikta 24 un 48 stundas pēc vienreizējas iekšķīgas lietošanas devās no 878 līdz 2800 mg/kg).

Nātrija fenilbutirāta kancerogēnā iedarbība un ietekme uz auglību nav pētīta.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

## **6.1. Palīgvielu saraksts**

Cukura lodītes (saharoze un kukurūzas ciete),  
hipromeloze,  
etilceluloze N7,  
makrogols 1500,  
povidons K25.

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

Pēc pirmās atvēršanas jāizlieto 45 dienu laikā.

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Nav piemērojama.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

ABPE pudele ar bērniem neatveramu vāciņu ar desikantu. Pudēlē ir 174 g granulu.  
Katrā kartona iepakojumā ir viena pudele.

Iepakojumā ir pievienota kalibrēta mērkarote.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Ja granulas sajauc kopā ar ēdienu vai dzērienu, būtiski, lai tas tiktu ieņemts uzreiz pēc sajaukšanas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Nīderlande

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/822/001

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 31 jūlijs 2013  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 21 marts 2018

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**



Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

**A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Nīderlande

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**KARTONA KASTĪTE UN PUDELES ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

*PHEBURANE* 483 mg/g granulas.

sodium phenylbutyrate

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs grams granulu satur 483 mg nātrija fenilbutirāta

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur nātriju un saharozi.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Granulas.

Kartona kastīte: viena pudele ar 174 g granulu.

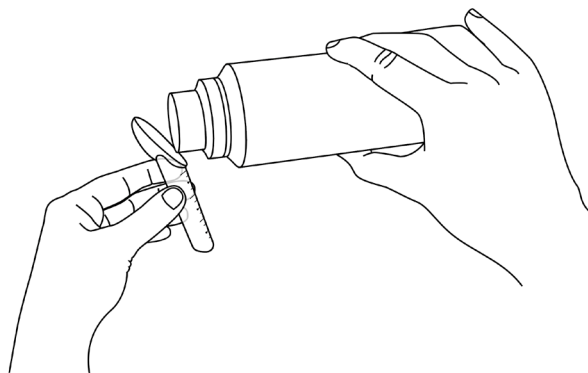
Pudele: 174 g granulu.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Izmantojiet tikai pievienoto kalibrēto mērkaroti.



**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz  
Pēc pirmās atvēršanas jāizlieto 45 dienu laikā.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/822/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

*PHEBURANE* 483 mg/g {tikai uz kartona kastītes}

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### *PHEBURANE* 483 mg/g granulas

Sodium phenylbutyrate

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju!, Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir *PHEBURANE* un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms *PHEBURANE* lietošanas
3. Kā lietot *PHEBURANE*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *PHEBURANE*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir *PHEBURANE* un kādam nolūkam tās/to lieto**

*PHEBURANE* satur aktīvo vielu nātrija fenilbutirātu, ko lieto visu vecumu pacientiem, kuriem ir urīnvielas cikla traucējumi. Šie retie traucējumi rodas noteiktu aknu enzīmu, kuri ir nepieciešami, lai izvadītu atlieku slāpekli amonjaka veidā, trūkuma dēļ.

Slāpeklis ietilpst olbaltumvielu sastāvā, kas ir nozīmīga mūsu uzņemtā ēdiena sastāvdaļa. Tā kā apēstās olbaltumvielas organismā sadalās, atlieku slāpeklis amonjaka veidā uzkrājas, jo organisms nevar to izvadīt. Amonjaks ir īpaši toksisks smadzenēm, kā rezultātā smagākos gadījumos var sākties dažāda smaguma apziņas traucējumi un iestāties koma.

*PHEBURANE* palīdz organismam izvadīt atlieku slāpekli, tādējādi samazinot organismā esošo amonjaka daudzumu. Tomēr *PHEBURANE* lietošana jāapvieno ar diētu, kurā ir samazināts olbaltumvielu daudzums, ko ārsts vai dietologs izstrādājis īpaši Jums. Jums stingri jāievēro šī diēta.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms *PHEBURANE* lietošanas**

**Nelietojiet *PHEBURANE* šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret nātrija fenilbutirātu vai kādu citu šo zāļu sastāvdaļu (minētu 6. apakšpunktā);
- ja Jums iestājusies grūtniecība,
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms *PHEBURANE* lietošanas pārrunājiet ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir:

- sastrēguma sirds mazspēja (sirds slimības veids, kad sirds nespēj pietiekami piegādāt asinis organismam), vai nieru darbības traucējumi;
- nieru vai aknu darbības traucējumi, jo *PHEBURANE* tiek izvadīts no organisma caur nierēm un aknām.

*PHEBURANE* neaizkavē akūtu pārmērīgu amonjaka daudzuma palielināšanos asinīs – stāvokli, kas ir ārkārtas medicīniskā situācija. Ja tā notiks, Jums parādīsies tādi simptomi kā slikta dūša, vemšana, apjukums un būs vajadzīga neatliekamā medicīniskā palīdzība.

Ja Jums vajadzīgi laboratoriski izmeklējumi, svarīgi atgādināt ārstam, ka Jūs lietojat *PHEBURANE*, jo nātrija fenilbutirāts var izmainīt konkrētu analīžu rezultātus (piemēram, asins elektrolītus vai olbaltumvielas, vai aknu funkcijas rādītājus).

Jebkuru šaubu gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Citas zāles un *PHEBURANE***

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Ir īpaši svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūs lietojat zāles, kuras satur:

- valproātu (pretepilepsijas zāles),
- haloperidolu (lieto noteiktu psihisku traucējumu gadījumā),
- kortikosteroīdus (kortizonam līdzīgas zāles, kuras lieto, lai atvieglinātu iekaisuma simptomus skartajās ķermeņa daļās),
- probenecīdu (lieto ar podagru saistītas hiperurikēmijas, augsta urīnskābes līmeņa asinīs, ārstēšanā)

Šīs zāles var izmainīt *PHEBURANE* iedarbību, un Jums būs nepieciešams biežāk veikt asins analīzes. Ja droši nezina, vai zāles, kuras lietojat, satur šīs vielas, Jums jākonsultējas ar ārstu vai farmaceitu.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Nelietojiet *PHEBURANE*, ja Jums iestājusies grūtniecība, jo šīs zāles var kaitēt nedzimušam bērnam.

Ja Jūs esat sieviete, kam var iestāties grūtniecība, **Jums, ārstēšanas laikā ar *PHEBURANE*, jālieto drošs pretapaugļošanās līdzeklis.** Konsultējieties par to ar ārstu vai farmaceitu.

Nelietojiet *PHEBURANE* barošanas ar krūti periodā, jo šīs zāles varētu nokļūt mātes pienā un kaitēt Jūsu bērnam.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Maz ticams, ka *PHEBURANE* ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### ***PHEBURANE* satur nātriju un saharozi**

Šīs zāles satur 124 mg (5,4 mmol) nātrija vienā gramā nātrija fenilbutirāta. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jums ir nepieciešami 3 vai vairāk grami dienā ilgāku laiku, īpaši, ja Jums ir ieteikts ievērot zema satura sāls (nātrija) diētu.

Šīs zāles satur 768 mg saharozes vienā gramā nātrija fenilbutirāta. Tas jāņem vērā, ja Jums ir cukura diabēts. Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

## **3. Kā lietot *PHEBURANE***

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitu.

### **Deva**

*PHEBURANE* diennakts devu aprēķina, nosakot Jūsu ķermeņa masu vai ķermeņa virsmas laukumu un ņemot vērā Jūsu organisma olbaltumu panesību un diētu. Lai noteiktu pareizo diennakts devu, Jums būs nepieciešami regulāri asins izmeklējumi. Jūsu ārsts pateiks, cik daudz granulu Jums jālieto.

### **Lietošanas veids**

Jums jālieto *PHEBURANE* iekšķīgi. Tā kā *PHEBURANE* lēni šķīst, to nedrīkst ievadīt caur gastrostomu (caurulīti, kas iet caur vēderu kuņģī) vai caur nazogastrālo zondi (caurulīti, kas iet caur degunu kuņģī).

*PHEBURANE* lietošanas laikā jāievēro īpaša diēta ar samazinātu olbaltumu daudzumu.

Jums *PHEBURANE* jālieto katrā ēdienreizē vai barošanas reizē. Maziem bērniem tas var būt 4 – 6 reizes dienā.

*PHEBURANE* devas, ko Jums ir nozīmējis ārsts, ir izteiktas nātrija fenilbutirāta gramos. Šīm zālēm ir pievienota kalibrēta mērkarote, un tajā ietilpst līdz 3 g nātrija fenilbutirāta. Lai noteiktu nepieciešamo *PHEBURANE* devu, lietojiet tikai šo mērkaroti. Mērkaroti nedrīkst lietot citu zāļu devu noteikšanai.

Lai noteiktu devu:

- Līnijas uz karotes norāda uz *PHEBURANE* daudzumu (gramā nātrija fenilbutirāta). Nomēriet precīzu daudzumu, ko Jums ir nozīmējis ārsts.
- Ieberiet granulas karotē tā, kā tas ir parādīts attēlā (uz ārējā iepakojuma kartona kastītes un šajā instrukcijā).
- Viegli piesitiet karoti pret galdu, lai granulas karotē noslāņojas horizontālā līmenī, un turpiniet piepildīt karoti, ja tas ir nepieciešams.

Granulas var norīt tiešā veidā kopā ar dzērienu (ūdeni, augļu sulām, zīdaiņiem paredzēto piena maisījumu bez olbaltumvielām) vai uzberot uz pilnas karotes ar biezas konsistences ēdienu (kartupeļu biežputru vai ābolu biezeni). Ja Jūs tās sajaucat ar ēdienu, ļoti svarīgi, to ieņemt nekavējoties. Tas neļaus granulām mainīt ēdiena garšu.

Jums būs jālieto šīs zāles un jāievēro diēta visu mūžu.

#### **Ja esat lietojis *PHEBURANE* vairāk nekā noteikts**

Pacienti, kas lietoja ļoti lielas nātrija fenilbutirāta devas, jūta:

- miegainību, nogurumu, neskaidru sajūtu galvā un – retāk apmulsumu,
- galvassāpes,
- garšas sajūtas izmaiņas (garšas sajūtas traucējumus),
- pasliktinātu dzirdi,
- dezorientāciju,
- pavājinātu atmiņu
- esošo neiroloģisko traucējumu pasliktināšanos.

Ja Jums ir kāds no šiem simptomiem, Jums nekavējoties jāvēršas pie ārsta vai tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļā, lai saņemtu palīdzību.

#### **Ja esat aizmirsis lietot *PHEBURANE***

Jums jāieņem deva pēc iespējas ātrāk nākamajā maltītē. Pārliecinieties, lai starp divām devām ir vismaz 3 stundu starplaiks. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums radušies jebkādi citi jautājumi par šo zāļu lietošanu, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja sākas nepārtraukta vemšana, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Ļoti bieži novērojamas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 lietotājiem): neregulārs menstruālais cikls un menstruāciju pārtraukšanās sievietēm auglīgajā vecumā.

Ja Jūs esat seksuāli aktīva un Jums pavisam izzūd menstruācijas, neuzskatiet, ka to būtu izraisījis *PHEBURANE*. Šādā gadījumā, lūdzu, konsultējieties ar ārstu, jo menstruāciju iztrūkumu var izraisīt grūtniecība (skatīt apakšpunktu “Grūtniecība un barošana ar krūti” iepriekš) vai menopauze.

**Bieži novērojamas blakusparādības** (var rasties 1 no 100 lietotājiem): asins šūnu (eritrocītu, leikocītu un trombocītu) skaita izmaiņas, bikarbonātu daudzuma izmaiņas asinīs, samazināta ēstgriba, depresija, aizkaitināmība, galvassāpes, ģībonis, šķidrums aiztūris (pietūkums), garšas sajūtas traucējumi, sāpes vēderā, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, izmainīta ādas smarža, izsitumi, nieru darbības traucējumi, ķermeņa masas palielināšanās, laboratorisko analīžu vērtību novirzes.

**Retāk novērojamas blakusparādības** (var rasties 1 no 1000 lietotājiem): eritrocītu deficīts kaulu smadzeņu darbības traucējumu dēļ, zilumu veidošanās, sirds ritma traucējumi, asiņošana taisnajā zarnā, kuņģa iekaisums, kuņģa čūla, aizkuņģa dziedzeri iekaisums.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt *PHEBURANE***

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot *PHEBURANE* pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles etiķetes pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Pēc pirmās atvēršanas *PHEBURANE* var lietot 45 dienu laikā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko *PHEBURANE* satur**

Aktīvā viela ir nātrija fenilbutirāts.

Viens grams granulu satur 483 mg nātrija fenilbutirāta.

Citas sastāvdaļas ir: cukura lodītes (saharozes un kukurūzas ciete (skatīt 2. punktu, *PHEBURANE* satur saharozī), hipromeloze, etilceluloze N7, makrogols 1500, povidons K25.

### ***PHEBURANE* ārējais izskats un iepakojums**

*PHEBURANE* granulas ir baltas līdz gandrīz baltas.

Granulas ir iepakotas plastmasas pudelēs ar bērniem neatveramu vāciņu un desikantu.

Katrā pudelē ir 174 g granulu.

Katrā kartona iepakojumā ir viena pudele.

Iepakojumā ir pievienota kalibrēta mērkarote.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

Eurocept International BV

Trappans 5

1244 RL Ankeveen

Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

Lucane Pharma  
Tél/Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**България**

Lucane Pharma  
Тел.: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Česká republika**

Lucane Pharma  
Tél/Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Danmark**

FrostPharma AB  
Tlf: +45 808 20 101  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Deutschland**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Eesti**

FrostPharma AB  
Tel: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Ελλάδα**

Lucane Pharma  
Τηλ: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**España**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**France**

Lucane Pharma  
Tél: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Hrvatska**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Ireland**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Lietuva**

FrostPharma AB  
Tel: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

Lucane Pharma  
Tél/Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Magyarország**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Malta**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Nederland**

Eurocept International BV  
Tel: +31 35 528 39 57  
[info@euroceptpharma.com](mailto:info@euroceptpharma.com)

**Norge**

FrostPharma AB  
Tlf: +47 815 03 175  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Österreich**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Polska**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Portugal**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**România**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Slovenija**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Ísland**

FrostPharma AB  
Sími: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Italia**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Κύπρος**

Lucane Pharma  
Τηλ: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Latvija**

FrostPharma AB  
Tel: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Slovenská republika**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Suomi/Finland**

FrostPharma AB  
Puh/Tel: +35 875 32 51 209  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Sverige**

FrostPharma AB  
Tel: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**United Kingdom**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

