

ANNEX I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

PHEBURANE 483 mg/g granuli.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull gramma ta' granuli fiha 483 mg ta' sodium phenylbutyrate.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Kull gramma ta' sodium phenylbutyrate, fiha 124 mg (5.4 mmol) ta' sodju u 768 mg ta' sukrosju.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Granuli.

Granuli bojod għal offwajt.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

PHEBURANE hu ntiż bħala terapija aġġuntiva fil-kura kronika ta' disturbi fiċ-ċiklu tal-urea, li jinvolvu nuqqas ta' carbamyl phosphate synthetase, ornithine transcarbamylase, jew argininosuccinate synthetase.

Għandu jintuża fil-pazjenti kollha fejn il-marda toħroġ fit-trabi tat-twelid (nuqqasijiet shaħ fl-enzimi li jidhru fl-ewwel 28 ġurnata tal-hajja). Għandu jintuża wkoll minn pazjenti fejn il-marda toħroġ *aktar tard* (nuqqasijiet parzjali fl-enzimi, li jidhru wara l-ewwel xahar ta' hajja) li għandhom storja ta' enċefalopatija iperammonemika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura permezz ta' PHEBURANE għandha tkun sorveljata minn tabib b'esperjenza fil-kura ta' problemi fiċ-ċiklu tal-urea.

Pożoloġija

Id-doża ta' kuljum għandha tkun maħduma b'mod individwali skont kemm il-pazjent jiflaħ jiehu proteini u l-ammont ta' proteini għad-dieta ta' kuljum li huma meħtieġa biex wieħed jikber u jiżviluppa.

Id-doża totali ta' kuljum normali ta' sodium phenylbutyrate fl-esperjenza klinika hi:

- 450 - 600 mg/kg/kuljum fi trabi tat-twelid, trabi u tfal li jiżnu anqas minn 20 kg
- 9.9 - 13.0 g/m²/kuljum fi tfal li jiżnu aktar minn 20 kg, adoloxxenti u adulti.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' doži ta' aktar minn 20 g/jum ta' sodium phenylbutyrate ma ġewx stabbiliti.

Osservazzjoni terapewtika

Il-livelli fil-plażma ta' ammonia, arginine, l-amino aċidi essenzjali (speċjalment *branched chain amino acids*), carnitine u proteini tas-serum għandhom jinżammu fil-limiti normali. Glutamine tal-plażma għandha tinżamm f'livelli ta' anqas minn 1,000 µmol/L.

Kura nutrizzjonali

PHEBURANE għandu jingħata flimkien ma' restrizzjoni ta' proteini tad-dieta u, f'ċertu każi, flimkien ma' għoti supplimentari ta' amino aċidi essenzjali u carnitine.

L-għoti supplimentari ta' ċitrullina jew arginine huma meħtieġa għall-pazjenti li fuqhom kien djanjostikat nuqqas mat-twelid / mill-ewwel ta' carbamyl synthetase tal-fosfat jew ornithine transcarbamylase b'doża ta' 0.17 g/kg/kuljum jew 3.8 g/m²/kuljum.

L-għoti supplimentari ta' arginine hu meħtieġ għall-pazjenti li fuqhom kien djanjostikat nuqqas ta' argininosuccinate synthetase b'doża ta' 0.4-0.7 g/kg/kuljum jew 8.8 - 15.4 g/m²/kuljum.

Jekk hu ndikat għoti supplimentari ta' kaloriji, hu rakkomandat li jingħata prodott hieles mill-proteini.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali u epatiku

Peress li l-metaboliżmu u l-eliminazzjoni ta' sodium phenylbutyrate jinvolvu l-fwied u l-kliewi, PHEBURANE għandu jintuża b'kawtela fuq pazjenti b'insuffiċjenza epatika jew renali.

Metodu ta' kif għandu jingħata

PHEBURANE għandu jingħata mill-halq. Minhabba r-rata baxxa ta' dissoluzzjoni tiegħu, PHEBURANE m' għandux jingħata permezz ta' tubi nażogastrici jew tal-gastrostomija.

Id-doża totali ta' kuljum għandha tinqasam f'ammonti ugwali u tingħata ma' kull ikla jew tmigh (eż. 4-6 darbiet kuljum fi tfal żgħar). Il-granuli jistgħu jinbelgħu direttament ma' xarba (ilma, meraq tal-frott, ħalib tat-trabi mingħajr proteini) jew jitferrxu fuq mġarfa mimlija b'ikel solidu (patata maxx jew sauce tat-tuffieħ); f'dan il-każ, huwa importanti li tittiehed immedjatament sabiex it-togħma tibqa' mġottija.

Id-doża ta' PHEBURANE hija espressa fi grammi ta' sodium phenylbutyrate.

Kuċċarina kkalibrata hija pprovduta. Kull kuċċarina tiddispensa sa 3g ta' sodium phenylbutyrate bil-gradwazzjoni ta' 250 mg.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Tqala
- Treddiġh

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-kontenut ta' elettroliti klinikament importanti

- PHEBURANE fih 124 mg (5.4 mmol) ta' sodium għal kull gramma ta' sodium phenylbutyrate, korrispondenti għal 2.5 g (108 mmol) ta' sodium kull 20 g ta' sodium phenylbutyrate, li hi l-għola doża ta' kuljum. PHEBURANE għalhekk għandu jintuża bl-attenzjoni f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva jew insuffiċjenza serja fil-kliewi, u f'kundizzjonijiet klinici fejn l-edema żżomm sodium.
- Il-potassju fis-serum għandu jkun immonitorjat matul it-terapija minhabba li l-eskrezzjoni mill-kliewi ta' phenylacetylglutamine tista' tikkawża t-telf ta' potassju mill-urina.

Kunsiderazzjonijiet ġenerali

- Anki waqt it-terapija, l-enċefalopatija iperammonemika akuta tista' sseħħ f'numru ta' pazjenti.
- PHEBURANE mhux rakkomandat għall-immaniġġjar ta' iperammonemija akuta, li hi emerġenza medika.

Eċċipjenti b'effett magħruf

- Dan il-prodott mediċinali fih 124 mg ta' sodju għal kull gramma ta' sodium phenylbutyrate, ekwivalenti għal 6.2% tal-konsum massimu tas-sodju għal kull jum irrakkomandat mill-WHO.
Id-doża massima ta' kuljum ta' dan il-prodott mediċinali hija ekwivalenti għal 125% tal-konsum massimu ta' kuljum rakkomandat mill-ODS għal sodju.
- PHEBURANE huwa meqjus bhala għoli fis-sodju. Dan għandu jkun ikkunsidrat b'mod partikolari għal dawk li qedin fuq dieta baxxa tal-melħ.
- Dan il-prodott mediċinali fih 768 mg sukrożju għal kull gramma ta' sodium phenylbutyrate. Dan għandu jittiehed f'kunsiderazzjoni minn pazjenti bid-dijabete mellitus. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-fruttożju, malassorbiment ta' glucose-galactose jew insuffiċjenza ta' sucrase-isomaltase ma għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-għotja flimkien ma' probenecid tista' taffettwa t-tneħħija mill-kliewi tal-prodott ta' kongukazzjoni ta' sodium phenylbutyrate. Kienu ppubblikati rapporti li jsostnu li l-iperammonemja rriżultat kaġun ta' haloperidol u ta' valproate. Il-kortikosteroidi jistgħu jwasslu għat-tkissir tal-proteini tal-ġisem u b'hekk jgħollu l-livelli ta' ammonia fil-plażma. Hu rakkomandat li jkun hemm osservazzjoni aktar frekwenti tal-livelli ta' ammonia fil-plażma meta jkun hemm bżonn li jintużaw dawn il-prodotti mediċinali.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jinqabdu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Għandhom jittieħdu miżuri effettivi ta' kontraċezzjoni minn nisa li jistgħu jinqabdu tqal.

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu tas- sodium phenylbutyrate f'nisa tqal Studji fuq l-annimali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Pheburane huwa kontra-indikat waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3). Nisa li jistgħu jinqabdu tqal għandhom jużaw miżuri effettivi ta' kontraċezzjoni waqt il-kura.

Treddigh

Dejta farmakodinamika/tossikoloġika disponibbli fl-annimali wriet l-eliminazzjoni ta' sodium phenylbutyrate /metaboliti fil-ħalib (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf jekk sodium phenylbutyrate /metaboliti jiġux eliminati mill-ħalib tal-omm. Ma jistax jiġi eskluż riskju fit- trabi tat-twelid u trabi. Pheburane huwa kontra-indikat waqt it-treddigh (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

Ma hemm l-ebda evidenza disponibbli fuq l-effett ta' sodium phenylbutyrate fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

PHEBURANE fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

F'eżamijiet kliniċi b'sodium phenylbutyrate, 56 % tal-pazjenti esperjenzaw tal-anqas effett avversi wieħed u 78 % ta' dawn is-sintomi avversi ma kienux ikkunsidrati li huma marbuta ma' sodium phenylbutyrate.

Reazzjonijiet avversi involvew primarjament is-sistema riproduttiva u gastro-intestinali.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Fit-tabella hawn taht ir-reazzjonijiet avversi kollha huma elenkati hawn taht, skont il-klassi tal-organi tas-sistema tal-gisem u skont il-frekwenza. Il-frekwenza hi definita bhala komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont is-serjeta tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji huma mnizzla l-ewwel, segwiti minn daww anqas serji.

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	Komuni	anemija, tromboċitopenja, lewkopenja, lewkoċitozi, tromboċitozi
	Mhux komuni	anemija aplastika, ekkimozi
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Komuni	aċidozi metabolika, alkalosi, nuqqas ta' aptit
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	Komuni	dipressjoni, irritabilita
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	Komuni	sinkope, uġiġh ta' ras
<i>Disturbi fil-qalb</i>	Komuni	edema
	Mhux komuni	aritmija
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	Komuni	uġiġh addominali, rimettar, nawseja, stitikezza, disġewżja
	Mhux komuni	pankreatite, ulċera peptika, emorraġija rettali, gastrite
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	Komuni	raxx, riħa abnormali fil-ġilda
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</i>	Komuni	aċidozi tubulari tal-kliwi
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	Komuni hafna	amenorrea, mestrwazzjoni irregolari
<i>Investigazzjonijiet</i>	Komuni	Tnaqqis fil-potassju, albumina, proteina totali u fosfat fid-demem. Żieda fl-alkaline phosphatase, transaminazi, bilirubina, aċidu uriku, klorur, fosfat u sodju fid-demem. Żieda fil-piż

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Każ probabbli ta' reazzjoni tossika għal sodium phenylbutyrate (450 mg/kg/kuljum) kien irrappurtat f'pazjenta anorettika ta' 18-il sena li żviluppat enċefalopatija metabolika assoċjata ma' aċidozi lattika, ipokalemija severa, panċitopenja, newropatija periferali, u pankreatite. Hi rkuprat wara tnaqqis tad-doża hliel għal episodji rikorrenti ta' pankreatite li eventwalment wasslu għat-twaqqif tal-kura.

Rapportar ta' effetti sekondarji suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati effetti sekondarji suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali elenkata f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Każ wieħed ta' doża eċċessiva seħħ f'tarbija ta' 5 xhur b'doża aċċidentali waħda ta' 10 g (1370 mg/kg). Il-pazjent żviluppa dijarrea, irritabilita u aċidozi metabolika b'ipokalemija. Il-pazjent irkupra wara 48 siegħa ta' kura sintomatika.

Dawn is-sintomi huma konsistenti mal-akkumulazzjoni ta' phenylacetate, li wera newrotossicità limitata mid-doża meta mogħti fil-vina f'doži li jwasslu sa 400 mg/kg/kuljum. L-aktar effetti predominanti ta' newrotossicità kienu hedla, għejja, nuqqas ta' konċentrazzjoni. Manifestazzjonijiet

inqas frekwenti kienu: konfużjoni, uġigh ta' ras, disgewsja, ipakużi, nuqqas ta' orjentazzjoni, diffikultajiet fil-memorja u żjieda f'newroapatija eżistenti minn qabel.

F'każ ta' doża eċċessiva, il-kura għandha titwaqqaf u għandhom jinbdew miżuri ta' appoġġ. Tista' tkun ta' benefiċċju l-hemodijalizi jew dijaliżi peritonejali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħra tal-passaġġ alimentari u tal-metaboliżmu, prodotti varji tal-apparat alimentari u tal-metaboliżmu, Kodiċi ATC: A16A X03.

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Sodium phenylbutyrate hu *pro-drug* li jiġi metabolizzat malajr għal phenylacetate. Phenylacetate hija sustanza metabolikament attiva li tingħaqad ma' glutamine permezz ta' *acetylation* biex jiffirma phenylacetylglutamine li mbagħad jitneħħa mill-kliewi. Fuq bażi molari, phenylacetylglutamine jista' jitqabbel mal-urea (it-tnejn fihom żewġ *moles* ta' nitrogen) u għalhekk jipprovdi metodu alternattiv għat-tneħħija mill-ġisem ta' nitrogen mhux meħtieġ.

Effikaċja klinika u sigurtà

Skont studji li saru b'phenylacetateglutamine, it-tneħħija mill-ġisem f'pazjenti bi problemi fiċ-ċiklu tal-urea, hu possibbli li jkun stmat li, għal kull gramma ta' sodium phenylbutyrate mogħti, jiġi prodott bejn 0.12 u 0.15 g ta' phenylacetylglutamine nitrogen. Bħala riżultat ta' dan, sodium phenylbutyrate inaqqas il-livell ta' ammonja għolja fil-plażma u ta' glutamine f'pazjenti bi problemi fiċ-ċiklu tal-urea. Hu importanti li d-djanjosi ssir minn kmieni u l-kura tibda immedjatament biex tittejjeb il-qagħda klinika u ċ-ċans ta' sopravivenza.

F'pazjenti *fejn il-marda ħarġet tard*, inklużi eterożigi femminili għal nuqqas ta' ornithine transcarbamylase, li rkupraw minn enċefalopatija iperammonemika u kienu kkurati b'mod kroniku b'restrizzjoni tal-proteini fid-dieta u sodium phenylbutyrate, ir-rata ta' għajxien kienet ta' 98%. Il-maġġoranza tal-pazjenti li kienu eżaminati kellhom livell ta' IQ bejn medju u medju baxx/*borderline mentally retarded range*. Ir-riżultati konjittivi tagħhom jibqgħu relattivament stabbli matul it-terapija permezz ta' phenylbutyrate. Hu diffiċli li l-kura twassal biex jingħelbu nuqqasijiet newroloġiċi eżistenti minn qabel, u deterjorazzjoni newroloġika tista' tkompli f'xi pazjenti.

PHEBURANE jista' jkun meħtieġ matul il-ħajja kollha sakemm ma jsirx trapjant ortotopiku tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika

Fil-passat, *neonatal-onset presentation* ta' disturbi taċ-ċiklu tal-urea kienu kważi universalment fatali fl-ewwel sena tal-ħajja, anke meta kkurata permezz ta' dijaliżi peritoneali u b'amino aċidi essenzjali jew bl-analogi tagħhom li huma hielsa minn nitroġenu. Permezz ta' emodijalizi, l-użu ta' rotot alternattivi għat-tneħħija mill-ġisem ta' nitroġenu mhuwiex meħtieġ, (sodium phenylbutyrate, sodium benzoate u sodium phenylacetate), restrizzjoni tal-proteini fid-dieta, u, f'ċertu każijiet, l-għoti supplimentari ta' amino aċidi essenzjali, ir-rata ta' sopravivenza fi trabi li jkunu għadhom kif jitwiellu dijanjostikati wara t-twelid (iżda fl-ewwel xahar tal-ħajja) żdiedet sa kważi 80% bil-parti l-kbira tal-imwiet isseħħ matul episodju ta' enċefalopatija iperammonemika akuta. Pazjenti li fihom il-marda ħarġet immedjatament mat-twelid kellhom incidenza għolja ta' nuqqas ta' żvilupp mentali.

F'pazjenti djanjostikati matul il-ġestazzjoni u kkurati qabel xi episodju ta' enċefalopatija iperammonemika, ir-rata ta' għajxien kienet ta' 100%, imma anke f'dawn il-pazjenti, eventwalment hafna urew nuqqasijiet konoxxittivi jew nuqqasijiet newroloġiċi oħra

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Phenylbutyrate hu magħruf li jossida ruħu għal phenylacetate li jingħaqad b'mod enzimatiċu ma' glutamine biex jiffurma phenylacetylglutamine fil-fwied u l-kliwi. Phenylacetate jiġi idrolizzat ukoll mill-esterases fil-fwied u fid-demm.

Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma u tal-awrina ta' phenylbutyrate u l-metaboliti tiegħu nkisbu minn adulti normali sajmin li ngħataw doża waħda ta' 5 g ta' sodium phenylbutyrate u minn pazjenti bi problemi fiċ-ċiklu tal-urea, emoglobinoopatijiet u *cirrhosis* li ngħataw doża waħda u doži orali ripetuti sa 20 g/kuljum (studji mhux kontrollati). Id-dispożizzjoni ta' phenylbutyrate u l-metaboliti tiegħu kienet studjata wkoll f'pazjenti b'kanċer wara infużjoni fil-vina ta' sodium phenylbutyrate (sa 2 g/m²) jew phenylacetate.

Assorbiment

Phenylbutyrate jiġi assorbit malajr waqt li tkun sajjem: wara doża waħda orali ta' 5 g ta' sodium phenylbutyrate, fil-forma ta' granuli, livelli li jitkejlu fil-plażma kienu osservati 15-il minuta wara l-għotja tad-doża. Il-hin medju biex tintlaħaq il-konċentrazzjoni massima kien ta' siegħa u l-konċentrazzjoni massima medja kienet 195 µg/ml. Il-half-life tal-eliminazzjoni ġiet stmata li kienet 0.8 siegħa.

L-effett tal-ikel fuq l-assorbiment mhux magħruf.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni ta' phenylbutyrate hu ta' 0.2 l/kg.

Bijotrasformazzjoni

Wara doża waħda ta' 5 g ta' sodiumphenylbutyrate fil-forma ta' granuli, livelli li jitkejlu fil-plażma ta' phenylacetate u phenylacetylglutamine kienu osservati 30 u 60 minuta rispettivament wara l-għotja tad-doża. Il-perijodu medju biex tintlaħaq il-konċentrazzjoni massima kien ta' 3.55 u 3.23 siegħat, rispettivament, u l-konċentrazzjoni massima medja kienet ta' 45.3 u 62.8 µg/ml, rispettivament. Il-half-life tal-eliminazzjoni kienet stmata li kienet ta' 1.3 u 2.4 siegħat, rispettivament.

Studji b'għotja ta' doži għoljin fil-vina ta' phenylacetate urew farmokinetika mhux lineari kkaratterizzata minn metabolizmu saturabbli għal phenylacetylglutamine. Dożaġġ ripetut b'phenylacetate wera evidenza ta' induzzjoni tat-tneħħija.

Fil-maġġoranza tal-pazjenti b'disturbi fiċ-ċiklu tal-urea jew b'emoglobinoopatiji li kienu qed jirċievu diversi doži ta' phenylbutyrate (300 – 650 mg/kg/kuljum sa 20 g/kuljum) ma seta' jkun osservat l-ebda livell ta' phenylacetate fil-plażma wara lejli li fih il-pazjent ma ħa xejn. F'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni epatika, il-konversjoni ta' phenylacetate għal phenylacetylglutamine tista' ddum relattivament aktar. Tliet pazjenti ċirrotiċi (minn 6) li rċevew għotja orali ta' sodium phenylbutyrate (20 g/kuljum fi tliet doži) urew livelli sostenuti ta' phenylacetate fil-plażma fit-tielet gurnata, li huma ta' hames darbiet aktar minn dawk miksuba mill-ewwel doża.

F'voluntiera normali, differenzi fis-sess instabu fil-parametri farmakokinetiċi ta' phenylbutyrate u phenylacetate (AUC u C_{max} madwar 30 - 50% akbar fin-nisa) iżda mhux phenylacetylglutamine. Dan jista' jkun minħabba l-lipofiliċità ta' sodium phenylbutyrate u differenzi konsegwenti fil-volum ta' distribuzzjoni.

Eskrezzjoni

Madwar 80 - 100% tal-prodott mediċinali jitneħħa mill-kliwi f'24 siegħa bħala prodott konjugat, phenylacetylglutamine.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Espożizzjoni qabel it-twelid ta' frieħ tal-firien għal phenylacetate (il-metabolitu attiv ta' phenylbutyrate) iproduċa leżnijiet fiċ-ċelloli kortikali piramidali, l-ispina dendritika kienet itwal u irqaq min-normal u mnaqqsa fl-ammont. (ara sezzjoni 4.6).

Meta doži gholja ta' phenylacetate (190 - 474 mg/kg) inghataw taht il-gilda lill-frieħ tal-firien, kien osservat tnaqqis ta' proliferazzjoni u zieda fit-telf ta' newroni, kif ukoll tnaqqis ta' majelin fis-CNS. Il-maturazzjoni tas-sinapsi ċerebrali ħadet aktar żmien, u kien hemm tnaqqis fin-numru ta' terminali nervużi li jaħdmu fiċ-ċerebru, li wassal għal difetti fl-iżvilupp fil-kobor tal-moħħ. (ara sezzjoni 4.6).

Kien hemm riżultat negattiv f'2 studji fuq il-mutageniċità b'sodium phenylbutyrate, i.e. l-eżami Ames u l-eżami tal-mikronukleju. Ir-riżultati jindikaw li sodium phenylbutyrate ma jwassal għall-ebda effett mutageniku fl-eżami Ames kemm b'attivazzjoni metabolika kif ukoll mingħajrha. Ir-riżultati tal-eżami tal-mikronukleju jindikaw li sodium phenylbutyrate ma kienx ikkunsidrat li jipproduċi l-ebda effett klastogeniku fuq firien ikkurati b'livelli ta' doża tossika jew mhux tossika (eżaminati 24 u 48 siegħa wara doża orali waħda ta' 878 sa 2800 mg/kg).

Ma sarux studji dwar il-karċinogeniċità u fertilità ta' sodium phenylbutyrate.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

sugar spheres (sukrosju u maize starch),
hypromellose,
ethylcellulose N7,
macrogol 1500,
povidone K25.

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 Sentejn.

Wara li jinfetaħ għall-ewwel darba, għandu jintuża fi żmien 45 gurnata.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Mhux applikabbli.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun HDPE, li ma jistax jinfetaħ mit-tfal b'dessikant, li fih 174 g ta' granuli.
Kull kartuna fiha flixxun wiehed.

Kuċċarina kkalibrata tad-dożaġġ hija pprovduta.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal ġestjoni ieħor

Fil-każ li l-granuli jithalltu ma' ikel solidu jew ma' likwidu hu importanti li dawn jittieħdu immedjament wara li jithalltu.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
I-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/822/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 31 Iul 2013

Data tal-aħħar tiġdid: 21 ta' Marzu 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medycinali tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. **MANIFATTUR(I) REPONSABBLI MILL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. **KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI MILL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur (i) responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
I-Olanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali jingħata b'ricetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2.).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan ta' Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

**IT-TAGHRIF GHANDU JIDHER FUQ L-IMBALLAĠĠ ESTERN IMBALLAĠĠ
PRIMARJU
KARTUNA U TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

PHEBURANE 483 mg/g granuli
sodium phenylbutyrate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull gramma ta' granuli fiha 483 mg ta' sodium phenylbutyrate

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

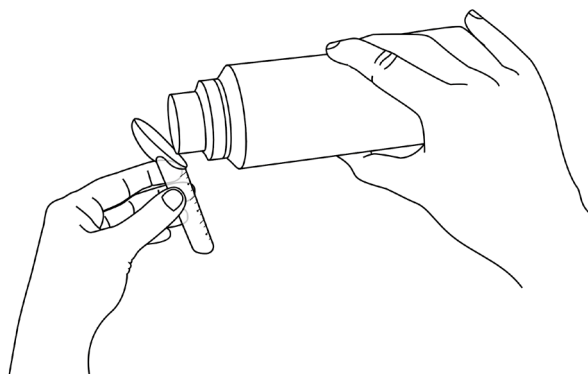
Fih is-sodju u s-sukrosju.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Granuli
Kartuna: Flixkun wieħed b'174 g ta' granuli.
Flixkun: 174 g ta' granuli.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.
Uża biss il-kuċċarina kkalibrata tal-kejl ipprovduta.



**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Wara li jinfetaħ għall-ewwel darba, għandu jintuża fi żmien 45 ġurnata.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Eurocept International BV (Lucane Pharma)
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
I-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/822/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

PHEBURANE 483 mg/g {Għall-kartuna biss}

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:

NN:

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

PHEBURANE 483 mg/g granuli

Sodium phenylbutyrate

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu PHEBURANE u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu PHEBURANE
3. Kif għandek tieħu PHEBURANE
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen PHEBURANE
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu PHEBURANE u għalxiex jintuża

PHEBURANE fih is-sustanza attiva sodium phenylbutyrate li tintuża fil-kura ta' pazjenti ta' kull età bi problemi fiċ-ċiklu tal-urea. Dan il-mard huma minħabba nuqqas ta' ċerti enzimi tal-fwied li huma meħtieġa biex inehħu nitrogen żejjed fil-forma ta' ammonia.

In-nitrogen huwa blokka li tinbena mill-proteini, li huma parti essenzjali tal-ikel li nieklu. Meta l-gisem ikisser il-proteini li jkunu ttieħdu mal-ikel, in-nitrogen żejjed, fil-forma ta' ammonia, jakkumula minħabba li l-gisem ma jkunx jista' jeliminaha. L-ammonia hi tossika b'mod speċjali fuq il-moħħ u twassal, f'każi serji, li l-pazjent ma jibqax daqstant konxju u għal koma.

PHEBURANE jgħin lill-gisem biex inehħi nitrogen eċċessiv u b'hekk inaqqas l-ammont ta' ammonia fil-gisem tiegħek. Madanakollu PHEBURANE għandu jintuża flimkien ma' dieta b'ammont imnaqqas ta' proteini, imfassla b'mod speċjali għalik mit-tabib u d-dietista. Għandek issegwi din id-dieta bir-reqqa.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu PHEBURANE

Tihux PHEBURANE jekk inti:

- allergika għal sodium phenylbutyrate jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- tqila.
- tredda'.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tieħu PHEBURANE jekk:

- tbat minn insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (tip ta' marda tal-qalb fejn il-qalb ma tistax tippompja biżżejjed demm madwar il-gisem) jew tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi tiegħek.
- għandek tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi jew tal-fwied, minħabba li PHEBURANE jigi eliminat mill-gisem mill-kliewi u mill-fwied.

PHEBURANE ma jevitax kompletament l-okkorrenza ta' eċċess akut ta' ammonia fid-demm, kundizzjoni li generalment tikkostitwixxi emergenza medika. Jekk dan isehh, tiżviluppa sintomi bħal dardir (nawseja), rimettar, konfużjoni u jkollok bżonn tikseb għajjnuna medika urġenti.

Jekk ikollok bżonn ta' testijiet tal-laboratorju, hu importanti li tfakkar it-tabib tiegħek li int qed tiehu PHEBURANE, għax is-sodium phenylbutyrate jista' jinterferixxi ma' ċerti riżultati tat-testijiet tal-laboratorju (bħal testijiet għal elettroliti jew proteini fid-demm, jew tal-funzjoni tal-fwied).

F'każ ta' dubju, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek .

Mediċini oħra u PHEBURANE

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

B'mod speċjali hu importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu mediċini oħra li fihom:

- valproate (mediċina anti-epilettika),
- haloperidol (użat f'ċerti disturbi psikotiċi),
- kortikosteroidi (mediċini li jintużaw sabiex jipprovdu serħan għal partijiet tal-ġisem infjammati),
- probenecid (għall-kura ta' iperurikemja, livelli għoljin ta' aċidu uriku fid-demm, assoċjata ma' gotta)

Dawn il-mediċini jistgħu jibdlu l-effett ta' PHEBURANE u inti ser ikollok bżonn ta' testijiet tad-demm iktar frekwenti. Jekk m'intix ċert/a jekk il-mediċini tiegħek fihomx dawn is-sustanzi, għandek tiċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek.

Tqala u treddigh

Tużax PHEBURANE jekk inti tqila, għaliex din il-mediċina tista' tagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwielda tiegħek.

Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, **għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni, matul il-kura b'PHEBURANE**. Kellek lit-tabib tiegħek għad-dettalji.

Tużax PHEBURANE jekk tkun qed tredda', għaliex din il-mediċina tista' tgħaddi fil-ħalib tas-sider u tista' tagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

PHEBURANE mhuwiex probabbli li jaffettwa l-hila biex issuq jew thaddem magni.

PHEBURANE fih sodju u sukrosju.

Din il-mediċina fiha 124 mg (5.4 mmol) ta' sodju għal kull 1 g ta' sodium phenylbutyrate. Kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk għandek bżonn 3 grammi jew aktar kuljum għal perjodu fit-tul, speċjalment jekk kont avżat biex issegwi dieta baxxa tal-melħ (sodju). Dan għandu jkun ikkunsidrat minn pazjenti li qegħdin fuq dieta kkontrollata għas-sodju.

Din il-mediċina fiha 768 mg ta' sukrosju għal kull 1 g ta' sodium phenylbutyrate. Dan għandu jiġi kkunsidrat jekk għandek id-dijabete mellitus. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu din il-mediċina.

3. Kif għandek tiehu PHEBURANE

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Dożaġġ

Id-doża ta' kuljum ta' PHEBURANE tiġi bbażata fuq il-piż tal-ġisem jew is-superfiċje tal-ġisem tiegħek u aġġustata skont it-tolleranza tiegħek għall-proteini, u d-dieta. Int ser ikollok bżonn ta' eżamijiet regolari tad-demem biex tkun determinata d-doża korretta ta' kuljum. It-tabib tiegħek se jjer jgħidlek l-ammont ta' granuli li għandek tiegħu.

Mnejn jinghata

Int għandek tiegħu PHEBURANE minn haqek. Minhabba li jinħall bil-mod, PHEBURANE ma għandux jinghata permezz ta' gastrostomija (tubu li jgħaddi mill-addome għall-istonku) jew permezz ta' tubu nazogastriku (tubu li jgħaddi mill-imnieher għall-istonku).

PHEBURANE għandu jittiehed ma' dieta speċjali b'ammont imnaqqas ta' proteina.

Għandek tiegħu PHEBURANE ma' kull ikla jew tmigh. Fi tfal żgħar dan jista' jkun 4 sa 6 darbiet kuljum.

Id-doži ta' PHEBURANE preskritti mit-tabib tiegħek huma espressi fi grammi ta' sodium phenylbutyrate. Kuċċarina kkalibrata hija pprovduta ma din il-medicina li tiddispensa sa 3g ta' sodium phenylbutyrate . Uża din il-kuċċarina biss biex tkejjel id-doża ta' PHEBURANE. Il-kuċċarina m'għandhiex tintuża għal xi medicina oħra.

Biex tkejjel id-doża:

- Il-linji fuq il-kuċċarina jindikaw l-ammont ta' PHEBURANE fi gramma ta' sodium phenylbutyrate. Hu l-ammont korrett kif preskritt mit-tabib tiegħek.
- Ferra l-granuli direttament fil-kuċċarina kif tidher fl-istampa (fuq il-kartuna ta' barra u f'dan il-fuljett).
- Tektok il-kuċċarina darba fuq il-mejda biex tagħti livell orizzontali ta' granuli u kompli imla jekk ikun hemm bżonn

Il-granuli jistgħu jinbelgħu direttament ma' xarba (ilma, meraq tal-frott, halib tat-trabi mingħajr proteini) jew jitferrxu fuq kuċċarina mimlija b'ikel solidu (patata maxx jew *sauce* tat-tuffieħ). Jekk thallathom mal-ikel, huwa importanti li tehodhom immedjatament. Dan iżomm lill-granuli milli jipproduċu toghma.

Ser ikollok bżonn tiegħu din il-medicina u ssegwi dieta matul haqtek kollha .

Jekk tiegħu PHEBURANE aktar milli suppost

Pazjenti li hađu doži qawwija haqna ta' sodium phenylbutyrate kellhom:

- nqas, għeja, sturdament, u b'mod inqas frekwenti, konfużjoni,
- uġiġħ ta' ras,
- tibdil fit-toghma (disturbi fit-toghma),
- tnaqqis fis-sens tas-smiġħ,
- diżorjentament,
- indeboliment tal-memorja
- aggravament ta' kundizzjonijiet newroloġiċi eżistenti.

Jekk inti jkollok kwalunkwe minn dawn is-sintomi, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-eqreb dipartiment tal-emergenza tal-isptar immedjatament għal kura ta' support.

Jekk tinsa tiegħu PHEBURANE

Għandek tiegħu doża kemm jista' jkun malajr l-ewwel darba li tiekol. Dejjem kun ċert li hemm tal-inqas tliet (3) sigħat bejn żewġ doži. M'għandekx tiegħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu.

Jekk ikollok aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-medicina, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jekk isehh rimettar persistenti, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjament.

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffetwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):
mestrwazzjoni irregolari u l-waqfien tal-mestrwazzjoni f'nisa fertili.

Jekk inti sesswalment attiva u l-mestrwazzjoni tiegħek tieqaf għal kollox, tassumix li dan huwa kkawżat minn PHEBURANE. Jekk dan isehh, jekk jogħġbok iddiskuti din il-ħaġa mat-tabib tiegħek, għaliex in-nuqqas tal-mestrwazzjoni tiegħek jista' jkun ikkawżat minn tqala (ara s-sezzjoni 'Tqala u treddigh' hawn fuq) jew minn menopawża.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffetwaw aktar minn persuna 1 minn kull 100): tibdil fin-numru ta' ċelloli tad-demem (ċelloli ħomor, ċelloli bojod u plejtlits), tibdil fl-ammont ta' bikarbonat fid-demem, aptit imnaqqas, dipressjoni, irritabilità, uġigh ta' ras, ħass ħażin, żamma ta' fluwidu (nefha), tibdil fit-togħma (disturbi fit-togħma) uġigh ta' żaqq, rimettar, dardir, stitikezza, riħa abnormali fil-gilda, raxx, funzjoni abnormali tal-kliewi, żieda fil-piż, valuri mibdula tat-testijiet tal-laboratorju.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffetwaw aktar minn persuna 1 minn kull 1,000): nuqqas ta' ċelloli ħomor tad-demem minħabba falliment tal-mudullun, tbenġil, ritmu mibdul tat-taħbit tal-qalb, fsada mir-rektum, infjammazzjoni tal-istonku, ulċera fl-istonku, infjammazzjoni tal-frixa.

Rapportar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rapportar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen PHEBURANE

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa tal-kartun u fuq it-tikketta tal-flixxkun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Wara li jinfetaħ għall-ewwel darba, PHEBURANE jista' jintuża fi żmien 45 ġurnata.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih PHEBURANE

Is-sustanza attiva hija sodium phenylbutyrate.

Kull gramma ta' granuli fiha 483 mg ta' sodium phenylbutyrate.

Is-sustanzi l-oħra huma: sugar spheres (sukrosju u maize starch, ara sezzjoni 2 'PHEBURANE fih sukrosju), hypromellose, ethylcellulose N7, macrogol 1500, povidone K25.

Id-dehra ta' PHEBURANE u l-kontenuti tal-pakkett

Il-granuli PHEBURANE huma bojod għal offwajt.

Il-granuli huma ppakkjati fi flixxun tal-plastik li ma jistax jinfetaħ mit-tfal u dissikant.
Kull flixxun fih 174g ta' granuli.
Kull kartuna fiha flixxun 1.

Kuċċarina kkalibrata tal-kejl hija pprovduta.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
I-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.

Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kuri.

