

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PHEBURANE 483 mg/g granulat

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy gram granulatu zawiera 483 mg fenylomaślanu sodu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy gram fenylomaślanu sodu zawiera 124 mg (5,4 mmol) sodu oraz 768 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat.

Granulat koloru od białego do białawego.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

PHEBURANE jest wskazany jako leczenie wspomagające w przewlekłej terapii zaburzeń cyklu mocznikowego, w tym niedoboru syntetazy karbamoilofosforanowej, karbamoilotransferazy ornitynowej lub syntetazy argininobursztynianowej.

Lek ten jest wskazany u wszystkich pacjentów, u których choroba ujawniła się *w okresie noworodkowym* (całkowite niedobory enzymów, pojawiające się w ciągu pierwszych 28 dni życia). Lek jest także wskazany u pacjentów, u których choroba ujawniła się *w okresie późniejszym* (częściowe niedobory enzymów, pojawiające się po upływie pierwszego miesiąca życia), z encefalopatią hiperamonemiczną w wywiadzie.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem PHEBURANE powinien nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego.

#### Dawkowanie

Dawkę dobową należy dostosować indywidualnie z uwzględnieniem tolerancji białka przez pacjenta oraz dziennego spożycia białka, niezbędnego do prawidłowego wzrostu i rozwoju.

Zazwyczaj całkowita dawka dobową fenylomaślanu sodu w doświadczeniu klinicznym wynosi:

- 450 - 600 mg/kg mc./dobę dla noworodków, niemowląt i dzieci o masie ciała mniejszej niż 20 kg
- 9,9 - 13,0 g/m<sup>2</sup> pc./dobę dla dzieci o masie ciała większej niż 20 kg, młodzieży i dorosłych.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności fenylomaślanu sodu w dawkach większych niż 20 g/dobę.

#### Monitorowanie leczenia

Stężenia amoniaku, argininy, niezbędnych aminokwasów (zwłaszcza aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach), karnityny oraz białek w osoczu krwi powinny być utrzymywane w prawidłowym zakresie. Stężenie glutaminy w osoczu krwi powinno być mniejsze niż 1000  $\mu\text{mol/l}$ .

#### Zalecenia dietetyczne

PHEBURANE należy stosować razem z dietą ograniczającą spożycie białka, a w niektórych przypadkach z suplementacją niezbędnych aminokwasów i karnityny.

U pacjentów ze zdiagnozowanym w okresie noworodkowym niedoborem syntetazy karbamoilofosforanowej lub karbamoilotransferazy ornitynowej wymagana jest suplementacja cytruliny lub argininy w ilości 0,17 g/kg mc./dobę lub 3,8 g/m<sup>2</sup> pc./dobę.

U pacjentów ze zdiagnozowanym niedoborem syntetazy argininobursztynianowej wymagana jest suplementacja argininy w ilości 0,4-0,7 g/kg mc./dobę lub 8,8-15,4 g/m<sup>2</sup> pc./dobę.

Jeśli wskazane jest dodatkowe spożycie kalorii, zaleca się podawanie produktu bezbiałkowego.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Ponieważ w metabolizmie oraz wydalaniu fenylomaślanu sodu udział biorą wątroba i nerki, produkt PHEBURANE należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek.

#### Sposób podawania

PHEBURANE należy podawać doustnie. Ze względu na powolne rozpuszczanie produktu PHEBURANE, nie należy go podawać za pomocą sondy nosowo-żołądkowej lub gastrostomijnej.

Całkowitą dawkę dobową należy podzielić na równe części i podawać podczas każdego posiłku (np. 4–6 razy na dobę u małych dzieci). Granulat można połykać bezpośrednio, popijając napojem (takim jak woda, soki owocowe lub gotowy pokarm dla niemowląt niezawierający białka) lub można wysypać na łyżkę z pokarmem stałym (takim jak ziemniaki puree lub mus jabłkowy); w takim wypadku ważne jest szybkie ich spożycie, aby smak leku został skutecznie zamaskowany.

Dawka leku PHEBURANE jest wyrażona w gramach fenylomaślanu sodu. W zestawie znajduje się skalibrowana łyżka miarowa. Umożliwia ona dozowanie do 3 g fenylomaślanu sodu z wykorzystaniem podziałki co 250 mg.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża.
- Karmienie piersią.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Zawartość klinicznie istotnych elektrolitów

- PHEBURANE zawiera 124 mg (5,4 mmol) sodu na gram fenylomaślanu sodu, co odpowiada 2,5 g (108 mmol) sodu na 20 g fenylomaślanu sodu, co stanowi maksymalną dawkę dobową. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PHEBURANE u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub ciężką niewydolnością nerek oraz w stanach klinicznych, w których dochodzi do retencji sodu z obrzękami.
- Podczas leczenia należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi, ponieważ wydalanie fenyloacetylglutaminy przez nerki może być przyczyną utraty potasu z moczem.

#### Uwagi ogólne

- Nawet w czasie leczenia u wielu pacjentów może wystąpić ostra encefalopatia hiperamonemiczna.

- Lek PHEBURANE nie jest zalecany do leczenia ostrej hiperamonemii, która stanowi nagły przypadek medyczny wymagający natychmiastowej pomocy lekarskiej.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

- Ten produkt leczniczy zawiera 124 mg sodu na gram fenylomaślanu sodu, co odpowiada 6,2% zalecanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu. Maksymalna dawka dobową tego produktu leczniczego odpowiada 125% maksymalnej dobowej dawki sodu zalecanej przez WHO.
- PHEBURANE to produkt o wysokiej zawartości sodu. Należy to szczególnie uwzględnić u pacjentów stosujących dietę niskosodową.
- Ten produkt leczniczy zawiera 768 mg sacharozy na gram fenylomaślanu sodu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z cukrzycą. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Jednoczesne podawanie probenecydu może wpływać na wydalanie sprzężonego metabolitu fenylomaślanu sodu przez nerki. Opublikowano raporty dotyczące hiperamonemii wywołanej przez haloperydol oraz kwas walproinowy. Kortykosteroidy mogą powodować rozkład białek strukturalnych, a tym samym zwiększenie stężenia amoniaku w osoczu krwi. W przypadku stosowania tych produktów leczniczych zaleca się częstsze monitorowanie stężenia amoniaku w osoczu krwi.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne środki antykoncepcyjne.

##### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania fenylomaślanu sodu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt Pheburane jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia.

##### Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie fenylomaślanu sodu/metabolitów do mleka (patrz punkt 5.3.). Nie wiadomo, czy fenylomaślan sodu/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Stosowanie produktu PHEBURANE w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

##### Płodność

Brak jest dostępnych dowodów na wpływ fenylomaślanu sodu na płodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

PHEBURANE ma nieznaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych z zastosowaniem fenylomaślanu sodu u 56% pacjentów wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane, uważa się przy tym, że 78% tych przypadków nie miało związku z fenylomaślanem sodu.

Działania niepożądane dotyczyły głównie układu rozrodczego i pokarmowego.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane są wymienione w tabeli poniżej, uporządkowane według układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość określa się jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Często	niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, leukocytoza, trombocytoza
	Niezbyt często	niedokrwistość aplastyczna, wybroczyny
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Często	kwasicca metaboliczna, zasadowica, zmniejszenie łaknienia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Często	depresja, drażliwość
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często	omdlenia, bóle głowy
<i>Zaburzenia serca</i>	Często	obrzęki
	Niezbyt często	arytmia
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Często	bóle brzucha, wymioty, nudności, zaparcia, zaburzenia smaku
	Niezbyt często	zapalenie trzustki, wrzody trawienne, krwawienia z odbytnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często	wysypka, inny niż zazwyczaj zapach skóry
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Często	nerkowa kwasicca kanalikowa
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	Bardzo często	brak miesiączki, nieregularne miesiączki
<i>Badania diagnostyczne</i>	Często	Zmniejszenie stężenia potasu, albumin, białka całkowitego i fosforanów we krwi. Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny, kwasu moczowego, chlorków, fosforanów oraz sodu. Zwiększenie masy ciała.

### Opis wybranych działań niepożądanych

Prawdopodobną toksyczną reakcją na podawanie fenylomaślanu sodu (450 mg/kg/dobę) zaobserwowano u 18-letniej pacjentki z brakiem łaknienia, u której rozwinęła się encefalopatia metaboliczna w powiązaniu z kwasicą mleczanową, ciężką hipokaliemią, pancytopenią, neuropatią obwodową i zapaleniem trzustki. Po zmniejszeniu dawki leku nastąpiła poprawa stanu pacjentki z wyjątkiem epizodów nawrotowego zapalenia trzustki, które ostatecznie były przyczyną przerwania leczenia.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

Jeden przypadek przedawkowania miał miejsce u 5-miesięcznego niemowlęcia po podaniu przypadkowo dawki 10 g (1370 mg/kg mc.). U pacjenta wystąpiła biegunka, drażliwość i kwasicca

metaboliczna z hipokaliemią. Objawy ustąpiły u pacjenta w ciągu 48 godzin po zastosowaniu leczenia objawowego.

Objawy te są wynikiem gromadzenia się fenylooctanu, który wykazuje zależne od dawki działanie neurotoksyczne po podaniu dożylnym w dawce do 400 mg/kg mc./dobę. Objawy neurotoksyczności obejmowały przede wszystkim senność, zmęczenie oraz zawroty głowy. Rzadziej występowały objawy takie jak: zaburzenia świadomości, bóle głowy, zaburzenia smaku, zaburzenia słuchu, dezorientacja, zaburzenia pamięci oraz nasilenie istniejącej neuropatii.

W przypadku przedawkowania, należy przerwać leczenie i zastosować leczenie podtrzymujące. Wskazane może być przeprowadzenie hemodializy lub dializy otrzewnowej.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki wpływające na przewod pokarmowy oraz metabolizm, różne leki wpływające na przewod pokarmowy oraz metabolizm, kod ATC: A16AX03.

#### Mechanizm działania i rezultat działania farmakodynamicznego

Fenylomaślan sodu jest prolekiem, który szybko ulega przemianie do fenylooctanu. Fenylooctan jest związkiem metabolicznie czynnym, który wiąże się z glutaminą poprzez acetylację i tworzy fenyloacetyloglutaminę, która jest następnie wydalana przez nerki. Pod względem molarnym fenyloacetyloglutamina jest porównywalna z mocznikiem (każdy związek zawiera 2 mole azotu) i dlatego stanowi alternatywny nośnik do wydalania nadmiaru azotu.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie badań wydalania fenyloacetyloglutaminy u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego możliwe jest oszacowanie, że na każdy gram podanego fenylomaślanu sodu powstaje od 0,12 do 0,15 g azotu z fenyloacetyloglutaminy. Fenylomaślan sodu zmniejsza zatem podwyższone stężenia amoniaku i glutaminy w osoczu krwi u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Ważne jest wczesne postawienie diagnozy i natychmiastowe rozpoczęcie leczenia w celu zwiększenia przeżywalności i poprawienia wyników klinicznych.

U pacjentów, u których niedobór enzymów ujawnił się w *późniejszym okresie*, w tym u kobiet będących heterozygotami dla niedoboru karbamoiltransferazy ornitynowej, którzy przebyli epizod encefalopatii hiperamonemicznej, a następnie byli długotrwale leczeni dietą z ograniczeniem spożycia białka i otrzymywali fenylomaślan sodu, wskaźnik przeżycia wyniósł 98%. U większości tych pacjentów iloraz inteligencji badany w testach mieścił się w zakresie pomiędzy przeciętnym ilorazem inteligencji a granicą opóźnienia umysłowego. Ich funkcje poznawcze pozostawały względnie niezmienione w trakcie leczenia fenylomaślanem. Mało prawdopodobne jest ustąpienie istniejących wcześniej zaburzeń neurologicznych w trakcie leczenia, a u niektórych pacjentów może nadal postępować pogorszenie stanu neurologicznego.

Podawanie produktu PHEBURANE może być konieczne przez całe życie, chyba że przeprowadzona zostanie ortotropowa transplantacja wątroby.

#### Dzieci i młodzież

Dawniej zaburzenia cyklu mocznikowego, które pojawiły się już w *okresie noworodkowym*, niemal zawsze kończyły się śmiercią w pierwszym roku życia, nawet jeśli stosowano dializy otrzewnowe i podawano niezbędne aminokwasy lub ich odpowiedniki niezawierające azotu. Po zastosowaniu hemodializy, wykorzystaniu alternatywnych dróg wydalania nadmiaru azotu (fenylomaślan sodu, benzoesan sodu oraz fenylooctan sodu), ograniczeniu spożycia białka, a także, w niektórych przypadkach, suplementacji aminokwasów, współczynnik przeżycia noworodków zdiagnozowanych po urodzeniu (ale w ciągu pierwszego miesiąca życia) zwiększył się do prawie 80%, przy czym większość zgonów wystąpiła w przebiegu epizodu ostrej encefalopatii hiperamonemicznej.

U pacjentów, u których choroba wystąpiła w okresie noworodkowym, odnotowano wysoki wskaźnik upośledzenia umysłowego.

U pacjentów zdiagnozowanych w okresie ciąży i poddanych leczeniu przed wystąpieniem encefalopatii hiperamonemicznej, wskaźnik przeżycia wyniósł 100%, ale nawet u wielu spośród tych pacjentów stwierdzono później upośledzenie funkcji poznawczych oraz inne zaburzenia neurologiczne.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Wiadomo, że fenylomaślan utlenia się do fenyllooctanu, który wiąże się enzymatycznie z glutaminą i tworzy fenylloacetyloglutaminę w wątrobie i nerkach. Fenyllooctan jest także hydrolizowany przez esterazy w wątrobie i we krwi.

Stężenia fenylomaślanu i jego metabolitów w osoczu krwi i moczu określono na czczo u zdrowych osób dorosłych, którym podano pojedynczą dawkę 5 g fenylomaślanu sodu, a także u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, hemoglobinopatią oraz marskością wątroby, którym podano doustnie dawki pojedyncze i wielokrotne do 20 g/dobę (badania niekontrolowane). Zbadano także właściwości fenylomaślanu oraz jego metabolitów u pacjentów chorych na nowotwory złośliwe po podaniu we wlewie dożylnym fenylomaślanu sodu (do 2 g/m<sup>2</sup> pc.) lub fenyllooctanu.

### Wchłanianie

Fenylomaślan jest szybko wchłaniany po podaniu na czczo. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 5 g fenylomaślanu sodu w postaci granulatu oznaczalne stężenia fenylomaślanu w osoczu krwi były wykrywane 15 minut po podaniu dawki. Średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia wynosił 1 godzinę, a średnie maksymalne stężenie wynosiło 195 µg/ml. Okres półtrwania w fazie eliminacji oszacowano na 0,8 godziny.

Nie jest znany wpływ pokarmu na wchłanianie.

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji fenylomaślanu wynosi 0,2 l/kg.

### Biotransformacja

Po podaniu pojedynczej dawki 5 g fenylomaślanu sodu w postaci granulatu stężenia fenyllooctanu oraz fenylloacetyloglutaminy w osoczu krwi były wykrywane odpowiednio 30 i 60 minut po podaniu. Średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia wynosił odpowiednio 3,55 i 3,23 godziny, natomiast średnie maksymalne stężenie wynosiło odpowiednio 45,3 i 62,8 µg/ml. Okres półtrwania w fazie eliminacji oszacowano odpowiednio na 1,3 i 2,4 godziny.

Badania z podaniem dożylnym dużych dawek fenyllooctanu wykazały nieliniową farmakokinetykę, charakteryzującą się wysycalnym metabolizmem do fenylloacetyloglutaminy. Podawanie wielokrotnych dawek fenyllooctanu prowadziło do indukcji klirensu.

U większości pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego lub hemoglobinopatią, którym podawano różne dawki fenylomaślanu (300 - 650 mg/kg mc./dobę do 20 g/dobę) nie można było wykryć na czczo stężenia fenyllooctanu w osoczu. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby przemiana fenyllooctanu do fenylloacetyloglutaminy może być stosunkowo wolniejsza. U trzech pacjentów z marskością wątroby (z 6), którym podawano doustnie wielokrotne dawki fenylomaślanu sodu (20 g/dobę w trzech dawkach), stężenia fenyllooctanu w osoczu trzeciego dnia były pięciokrotnie większe niż te, które uzyskano po podaniu pierwszej dawki.

U zdrowych ochotników wykryto różnice w parametrach farmakokinetycznych fenylomaślanu oraz fenyllooctanu (AUC i C<sub>max</sub> były o około 30-50% większe u kobiet). W przypadku fenylloacetyloglutaminy podobne różnice nie występowały. Może to być spowodowane lipofilnością fenylomaślanu sodu oraz wynikającymi z tego różnicami w objętości dystrybucji.

### Wydalenie

Około 80-100% produktu leczniczego jest wydalane przez nerki w ciągu 24 godzin w postaci produktu sprzężonego – feniloacetyloglutaminy.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Narażenie młodych szczurów w okresie płodowym na kontakt z octanem fenylu (aktywnym metabolitem fenylomaślanu) powodowało powstawanie zmian w komórkach piramidowych kory mózgowej; kolce dendrytyczne były dłuższe i cieńsze niż zwykle, a ich liczba była zmniejszona (patrz punkt 4.6).

Gdy podawano podskórnym duże dawki (190–474 mg/kg) octanu fenylu młodym szczurom, zaobserwowano zmniejszone namnażanie się neuronów i ich zwiększoną utratę, jak również zmniejszenie się mieliny ośrodkowego układu nerwowego. Dojrzewanie synaps mózgowych było opóźnione, a liczba działających zakończeń nerwowych w mózgu zmniejszyła się, co spowodowało zaburzenia rozwoju mózgu (patrz punkt 4.6).

Fenylomaślan sodu nie wykazywał żadnego działania mutagennego w 2 testach na mutagenność, tj. teście Amesa oraz teście mikrojądrowym. Wyniki wskazują na to, że fenylomaślan sodu nie wywołał działania mutagennego w teście Amesa z aktywacją metaboliczną lub bez takiej aktywacji. Wyniki testu mikrojądrowego wskazują na to, że fenylomaślan sodu podawany szczurom w dawkach toksycznych i nietoksycznych nie powodował żadnego działania klastogennego (badanie po 24 i 48 godzinach po podaniu doustnie pojedynczej dawki 878 do 2800 mg/kg mc.).

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości fenylomaślanu sodu oraz jego wpływu na płodność.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Granulki cukrowe (sacharoza i skrobia kukurydziana),  
hypromeloza,  
etyloceluloza N7,  
makrogol 1500,  
powidon K25.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

Po pierwszym otwarciu opakowania zużyć w ciągu 45 dni.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie dotyczy.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka z HDPE z zabezpieczeniem przed odkręceniem przez dziecko oraz ze środkiem pochłaniającym wilgoć, zawierająca 174 g granulatu.  
Każde pudełko tekturowe zawiera jedną butelkę.

Do opakowania dołączona jest skalibrowana łyżka miarowa.



## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Jeśli granulki zostaną wymieszane z jedzeniem lub płynem, ważne jest, aby przyjąć je natychmiast po wymieszaniu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Eurocept International BV  
Traggans 5  
1244 RL Ankeveen  
Holandia

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/822/001

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 lipca 2013  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 marca 2018

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Eurocept International BV  
Traggans 5  
1244 RL Ankeveen  
Holandia

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Nie dotyczy.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**TEKTUROWE PUDEŁKO I ETYKIETA BUTELKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

PHEBURANE 483 mg/g granulāt  
fenylomaślan sodu

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każdy gram granulatu zawiera 483 mg fenylomaślanu sodu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

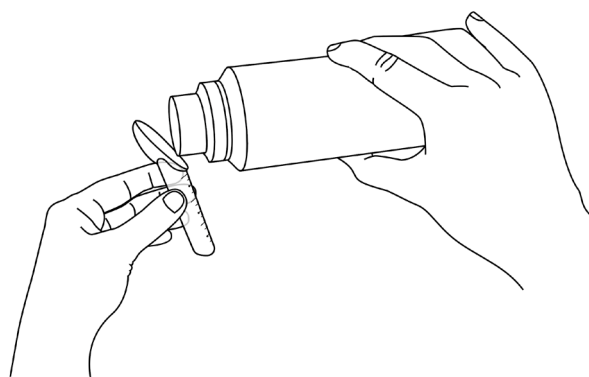
Zawiera sód i sacharozę.  
Dodatkowe informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Granulat.  
Pudełko: Jedna butelka zawierająca 174 g granulatu.  
Butelka: 174 g granulatu.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.  
Używać wyłącznie skalibrowanej łyżki miarowej dołączonej do opakowania.



**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności  
Po pierwszym otwarciu opakowania zużyć w ciągu 45 dni.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/822/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

PHEBURANE 483 mg/g {Dotyczy wyłącznie tekturowego pudełka}

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### **PHEBURANE 483 mg/g granulat** Fenylomaślan sodu

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest PHEBURANE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PHEBURANE
3. Jak stosować PHEBURANE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać PHEBURANE
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest PHEBURANE i w jakim celu się go stosuje**

PHEBURANE zawiera substancję czynną fenylomaślanu sodu i jest stosowany w leczeniu pacjentów w każdym wieku z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Te rzadkie zaburzenia są spowodowane niedoborem niektórych enzymów wątrobowych, które są potrzebne do usuwania zbędnych produktów przemiany azotu w postaci amoniaku.

Azot jest elementem budulcowym białek będących podstawowym składnikiem spożywanych pokarmów. Po spożyciu białek i ich rozłożeniu w organizmie dochodzi do nagromadzenia się amoniaku, gdyż organizm nie jest w stanie go wydalić. Amoniak jest szczególnie toksyczny dla mózgu i powoduje, w ciężkich przypadkach, zaburzenia świadomości i śpiączkę.

PHEBURANE pomaga usuwać z organizmu zbędne produkty przemiany azotu, zmniejszając zawartość amoniaku w organizmie. Jednakże PHEBURANE należy łączyć z dietą ubogą w białko, specjalnie opracowaną dla pacjenta przez lekarza i dietetyka. Należy ściśle przestrzegać diety.

#### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PHEBURANE**

##### **Kiedy nie stosować leku PHEBURANE**

- jeśli pacjent ma uczulenie na fenylomaślan sodu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjentka jest w ciąży.
- jeśli pacjentka karmi piersią.

##### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku PHEBURANE należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty:

- jeśli u pacjenta występuje zastoinowa niewydolność serca (rodzaj choroby serca, w przebiegu której serce nie jest w stanie pompować ilości krwi wystarczającej dla całego organizmu) lub zaburzenia czynności nerek.
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lub wątroby, ponieważ PHEBURANE jest usuwany z organizmu przez nerki i wątrobę.

Lek PHEBURANE nie zapobiega nagłemu zwiększeniu stężenia amoniaku we krwi, co zwykle stanowi stan zagrożenia medycznego. W takich przypadkach dochodzi do wystąpienia takich objawów, jak mdłości (nudności), wymioty, dezorientacja i wymagana jest natychmiastowa pomoc lekarska.

Jeśli będzie konieczne przeprowadzenie testów laboratoryjnych, ważne jest, aby poinformować lekarza o przyjmowaniu leku PHEBURANE, ponieważ fenylomaślan sodu może wpływać na wyniki niektórych testów laboratoryjnych (takich jak badania stężenia elektrolitów i białka we krwi lub badania czynności wątroby).

W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Inne leki i PHEBURANE**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Szczególnie ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu leków zawierających:

- walproinian (lek przeciwdrgawkowy),
- haloperydol (stosowany w niektórych zaburzeniach psychicznych),
- kortykosteroidy (leki stosowane w celu złagodzenia stanów zapalnych w organizmie),
- probenecyd (w leczeniu hiperurykemii – wysokiego stężenia kwasu moczowego we krwi, związanego z dną moczanową).

Leki te mogą zmieniać działanie leku PHEBURANE i u pacjenta będzie konieczne częstsze wykonywanie badań krwi. W razie wątpliwości, czy przyjmowane leki zawierają te substancje, należy zapytać o to lekarza lub farmaceutę.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Leku PHEBURANE nie należy stosować u kobiet w ciąży, ponieważ może on wykazywać szkodliwy wpływ na rozwój nienarodzonego dziecka.

Kobiety, które mogą zajść w ciążę, **muszą stosować skuteczne środki antykoncepcyjne podczas stosowania leku PHEBURANE**. Szczegóły należy omówić z lekarzem.

Leku PHEBURANE nie należy stosować u kobiet karmiących piersią, ponieważ może on przenikać do mleka matki i mieć szkodliwy wpływ na dziecko.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

PHEBURANE nie powinien mieć wpływu na zdolności prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

### **PHEBURANE zawiera sód i sacharozę**

Lek ten zawiera 124 mg (5,4 mmol) sodu na 1 g fenylomaślanu sodu. Pacjenci przyjmujący 3 lub więcej gramów na dobę przez dłuższy czas powinni zwrócić się z prośbą o poradę do lekarza lub farmaceuty, zwłaszcza wtedy, gdy zalecono im dietę o małej zawartości sodu (niskosodową).

Lek ten zawiera 768 mg sacharozy na 1 g fenylomaślanu sodu. Pacjenci z cukrzycą powinni to wziąć pod uwagę. Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

## **3. Jak stosować PHEBURANE**

Lek ten należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

### **Dawkowanie**

Dawka dobową leku PHEBURANE będzie obliczona na podstawie masy ciała lub powierzchni ciała pacjenta oraz dostosowana z uwzględnieniem tolerancji białka i diety. Pacjenci będą poddawani regularnym badaniom krwi w celu określenia odpowiedniej dawki dobowej. Lekarz zdecyduje, jaką ilość granulatu należy przyjmować.

### **Sposób podawania**

PHEBURANE należy przyjmować doustnie. Ze względu na powolne rozpuszczanie leku PHEBURANE nie należy go podawać przez gastrostomię ( rurkę, która biegnie przez powłoki jamy brzusznej do żołądka) lub przez sondę żołądkową ( rurkę, która biegnie przez nos do żołądka).

PHEBURANE stosuje się ze specjalną dietą ograniczającą spożycie białka.

PHEBURANE należy przyjmować podczas każdego posiłku lub karmienia. U małych dzieci może to oznaczać podawanie 4 do 6 razy na dobę.

Dawki leku PHEBURANE przepisane przez lekarza są wyrażone w gramach fenylomaślanu sodu. Do leku dołączona jest skalibrowana łyżka miarowa, która umożliwia jednorazowe dozowanie do 3 g fenylomaślanu sodu. Tej łyżki miarowej należy używać wyłącznie do odmierzenia dawki leku PHEBURANE. Skalibrowanej łyżki miarowej nie należy używać do odmierzenia innych leków.

Sposób odmierzenia dawki:

- Kreski na skalibrowanej łyżce miarowej wskazują ilość leku PHEBURANE w gramach fenylomaślanu sodu. Należy zawsze przyjmować właściwą dawkę, zaleconą przez lekarza.
- Wsypać granulki bezpośrednio do miarki, jak pokazano na rysunku (na opakowaniu zewnętrznym i w tej ulotce).
- Stuknąć łyżką o blat stołu jeden raz w celu wyrównania poziomu granulatu i uzupełnić w razie konieczności.

Granulat można połykać bezpośrednio, popijając napojem (takim jak woda, soki owocowe lub gotowy pokarm dla niemowląt niezawierający białka) lub można wysypać na łyżkę z pokarmem stałym (takim jak ziemniaki puree lub mus jabłkowy). W przypadku przyjmowania granulatu razem z pokarmem ważne jest szybkie spożycie, aby smak leku został skutecznie zamaskowany.

Pacjenci wymagają przyjmowania tego leku i przestrzegania diety przez całe życie.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku PHEBURANE**

U pacjentów, którym podawano bardzo duże dawki fenylomaślanu sodu, wystąpiły:

- senność, zmęczenie, uczucie zawrotów głowy i rzadziej stany splątania,
- bóle głowy,
- zmiany smaku (zaburzenia smaku),
- osłabienie słuchu,
- dezorientacja,
- zaburzenia pamięci,
- nasilenie istniejących zaburzeń neurologicznych.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do izby przyjęć najbliższego szpitala w celu zastosowania leczenia podtrzymującego.

### **Pominięcie zastosowania leku PHEBURANE**

Należy przyjąć dawkę jak najszybciej podczas następnego posiłku. Należy upewnić się, że pomiędzy przyjęciem dwóch kolejnych dawek są przynajmniej 3 godziny przerwy. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wymioty utrzymują się, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów): nieregularne miesiączki lub brak miesiączki u płodnych kobiet.

Jeśli pacjentka prowadzi aktywne życie seksualne i miesiączki ulegną zatrzymaniu, nie należy zakładać, że jest to spowodowane przyjmowaniem leku PHEBURANE. W takim przypadku należy skonsultować się z lekarzem, ponieważ brak miesiączki może być oznaką ciąży (patrz powyżej punkt „Ciąża i karmienie piersią”) lub menopauzy.

Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 100 pacjentów): zmiany w liczbie krwinek (czerwonych, białych i płytek krwi), zmiany stężenia wodorowęglanów we krwi, zmniejszenie apetytu, depresja, drażliwość, bóle głowy, omdlenia, zatrzymanie płynów (obrzęki), zaburzenia smaku, bóle brzucha, wymioty, nudności, zaparcia, nieprzyjemny zapach skóry, wysypka, zaburzenia czynności nerek, zwiększenie masy ciała i zmiany w wynikach badań laboratoryjnych.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 1000 pacjentów): niedobór krwinek czerwonych w wyniku zahamowania czynności szpiku kostnego, wybroczyny, zaburzenia rytmu serca, krwawienia z odbytnicy, zapalenie żołądka, wrzody trawienne, zapalenie trzustki.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

#### **5. Jak przechowywać PHEBURANE**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku PHEBURANE po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie butelki po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Po pierwszym otwarciu opakowania lek PHEBURANE należy zużyć w ciągu 45 dni.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

#### **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

##### **Co zawiera PHEBURANE**

Substancją czynną leku jest fenylomaślan sodu.

Każdy gram granulatu zawiera 483 mg fenylomaślanu sodu.

Inne składniki leku to: granulki cukrowe (sacharoza i skrobia kukurydziana, patrz punkt 2

„PHEBURANE zawiera sacharozę”), hypromeloza, etyloceluloza N7, makrogol 1500, powidon K25.

## **Jak wygląda PHEBURANE i co zawiera opakowanie**

Granulat PHEBURANE jest koloru od białego do białawego.

Granulat jest pakowany w plastikowe butelki z zakrętką uniemożliwiającą odkręcenie ich przez dziecko oraz ze środkiem pochłaniającym wilgoć.

Każda butelka zawiera 174 g granulatu.

Każde pudełko zawiera 1 butelkę.

Do opakowania dołączona jest skalibrowana łyżka miarowa.

## **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

### **België/Belgique/Belgien**

Lucane Pharma

Tél/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)

### **България**

Lucane Pharma

Тел.: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

### **Luxembourg/Luxemburg**

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 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)

### **Magyarország**

Lucane Pharma

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)

### **Malta**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

### **Deutschland**

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)

### **Eesti**

FrostPharma AB

Tel: +46 775 86 80 02

[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

### **Norge**

FrostPharma AB

Tlf: +47 815 03 175

[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

### **Ελλάδα**

Lucane Pharma

Τηλ: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

### **Österreich**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

### **España**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

### **Polska**

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)

**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)

[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)

**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)

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

