

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

PHEBURANE 483 mg/g granulát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden gram granulátu obsahuje 483 mg fenylbutyrátu sodného.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jeden gram fenylbutyrátu sodného obsahuje 124 mg (5,4 mmol) sodíka a 768 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Granulát.

Biely až sivobiely granulát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

PHEBURANE sa indikuje ako prídavná liečba pri chronickom manažmente porúch močovinového cyklu vrátane deficitu karbamoylfosfátsyntetázy, ornitíntranskarbamylázy alebo arginínosukcinátsyntetázy.

Indikuje sa u všetkých pacientov s *neonatálnou formou* ochorenia (úplné deficity enzýmov prejavujúce sa počas prvých 28 dní života). Indikuje sa aj u pacientov s *neskorším nástupom* ochorenia (čiastočné deficity enzýmov prejavujúce sa po prvom mesiaci života), ktorí majú v anamnéze hyperamonemickú encefalopatiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Na terapiu liekom PHEBURANE musí dohliadať lekár so skúsenosťami s liečbou porúch močovinového cyklu.

Dávkovanie

Denná dávka má byť nastavená individuálne podľa toho, ako pacient toleruje proteín, a podľa denného príjmu bielkovín v strave potrebného pre rast a vývoj.

Obvyklá celková denná dávka fenylbutyrátu sodného v klinickej praxi je:

- 450 – 600 mg/kg/deň u novorodencov, dojčiat a detí s hmotnosťou menšou ako 20 kg,
- 9,9 – 13,0 g/m²/deň u detí s hmotnosťou väčšou ako 20 kg, dospelých a dospelých.

Bezpečnosť a účinnosť dávok fenylbutyrátu sodného vyšších ako 20 g/deň neboli stanovené.

Terapeutické sledovanie

Hladiny amoniaku, arginínu, esenciálnych aminokyselín (najmä aminokyselín s rozvetveným reťazcom) a karnitínu v plazme a bielkovín v sére sa musia udržať v normálnych medziach. Glutamín v plazme sa musí udržiavať pod hodnotou 1 000 µmol/l.

Dietická starostlivosť

PHEBURANE sa musí kombinovať s obmedzením príjmu bielkovín v potrave a v niektorých prípadoch aj s náhradou esenciálnych aminokyselín a karnitínu.

Suplementácia citrulínu alebo arginínu sa vyžaduje u pacientov s diagnostikovanou *neonatólnou formou* deficitu karbamoylfosfátsyntetázy alebo ornitíntranskarbamylázy, a to v dávke 0,17 g/kg/deň alebo 3,8 g/m²/deň.

Suplementácia arginínu sa vyžaduje u pacientov s diagnostikovaným deficitom argininosukcinátsyntetázy v dávke 0,4 – 0,7 g/kg/deň alebo 8,8 – 15,4 g/m²/deň.

Ak sa indikuje kalorická suplementácia, odporúča sa výrobok neobsahujúci proteíny.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Na metabolizme a vylučovaní fenylbutyrátu sodného sa podieľa pečeň a obličky, preto sa má PHEBURANE používať s opatrnosťou u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene.

Spôsob podávania

PHEBURANE sa má podávať perorálne. PHEBURANE sa rozpúšťa pomaly, preto sa nemá podávať nazogastrickou ani gastrostomickou sondou.

Celková denná dávka sa má rozdeliť na rovnaké časti a podávať s každým jedlom alebo kŕmením (napr. 4 – 6-krát denne u malých detí). Granulát sa môže prehltnúť priamo s nápojom (vodou, ovocným džúsom, náhradnou mliečnou výživou pre dojčatá bez obsahu bielkovín) alebo nasypaný na lyžičku, v ktorej je pevná potravina (zemiakové alebo jablkové pyrė); v takom prípade je dôležité podať liek okamžite, aby sa jeho chuť zamaskovala.

Dávka lieku PHEBURANE sa uvádza v gramoch fenylbutyrátu sodného. K dispozícii je kalibrovaná odmerná lyžica. Služi na dávkovanie maximálne 3 g fenylbutyrátu sodného postupne po 250 mg.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidita.
- Dojčenie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Obsah klinicky dôležitých elektrolytov

- PHEBURANE obsahuje 124 mg (5,4 mmol) sodíka na gram fenylbutyrátu sodného, čo zodpovedá 2,5 g (108 mmol) sodíka na 20 g fenylbutyrátu sodného, čo je maximálna denná dávka. PHEBURANE sa má teda podávať opatrne pacientom s kongestívnym zlyhávaním srdca alebo závažnou insuficienciou obličiek a pri klinických ochoreniach, kde dochádza k zadržiavaniu sodíka s edémom.
- Počas liečby sa majú monitorovať hladiny draslíka v sére, pretože vylučovanie fenylacetylglutamínu obličkami môže indukovať straty draslíka močom.

Všeobecne

- U niekoľkých pacientov sa môže objaviť akútna hyperamonemická encefalopatia, aj keď sú liečení.
- PHEBURANE sa neodporúča na liečbu akútnej hyperamonémie, ktorá predstavuje naliehavý zdravotný stav.

Pomocné látky so známym účinkom

- Tento liek obsahuje 124 mg sodíka v grame fenylbutyrátu sodného, čo zodpovedá 6,2 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka.

Maximálna denná dávka tohto lieku zodpovedá 125 % denného príjmu sodíka odporúčaného WHO.

- PHREBURAN sa považuje za liek s vysokým obsahom sodíka. Ma sa vziať do úvahy najmä u pacientov na diéte so zníženým obsahom sodíka.
- Tento liek obsahuje 768 mg sacharózy v grame fenylbutyrátu sodného. Musí sa to vziať do úvahy u pacientov s diabetom mellitus. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie probenecidu môže mať vplyv na vylučovanie produktu konjugácie fenylbutyrátu sodného obličkami. Boli publikované hlásenia hyperamonémie, ktorá bola vyvolaná haloperidolom a valproátom. Kortikosteroidy môžu spôsobovať rozklad telesného proteínu, a tak zvyšovať hladiny amoniaku v plazme. Pri potrebe podávania týchto liekov sa odporúča častejšie sledovanie hladín amoniaku v plazme.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití fenylbutyrátu sodného u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). PHEBURANE je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie fenylbutyrátu/metabolitov do mlieka (pozri časť 5.3). Nie je známe, či sa fenylbutyrát/metabolity vylučuje/vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. PHEBURANE je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

Nie je k dispozícii dôkaz o účinku fenylbutyrátu sodného na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

PHEBURANE má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách s fenylbutyrátom sodným sa u 56 % pacientov vyskytol najmenej jeden nežiaduci účinok a 78 % z týchto nežiaducich účinkov sa považuje za nesúvisiace s fenylbutyrátom sodným.

Nežiaduce reakcie sa týkali najmä reprodukčného a gastrointestinálneho systému.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke nižšie sa uvádzajú všetky nežiaduce reakcie podľa tried orgánových systémov a frekvencie výskytu. Frekvencia výskytu je definovaná takto: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	časté	anémia, trombocytopénia, leukopénia, leukocytóza, trombocytóza
	menej časté	aplastická anémia, ekchymóza
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	časté	metabolická acidóza, alkalóza, znížená chuť do jedla
<i>Psychické poruchy</i>	časté	depresia, podráždenosť
<i>Poruchy nervového systému</i>	časté	synkopa, bolesti hlavy
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	časté	opuch
	menej časté	arytmia
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	časté	bolesti brucha, vracanie, nevoľnosť, zápcha, poruchy chuti
	menej časté	pankreatitída, peptický vred, krvácanie z konečníka, gastritída
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	časté	vyrážka, abnormálny zápach kože
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	časté	renálna tubulárna acidóza
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	veľmi časté	amenorea, nepravidelná menštruácia
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	časté	znížené hladiny draslíka, albumínu, celkových bielkovín a fosfátov v krvi; zvýšené hladiny alkalického fosfatázy, transamináz, bilirubínu, kyseliny močovej, chloridov, fosfátov a sodíka v krvi; zvýšená telesná hmotnosť

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Bol popísaný prípad pravdepodobnej toxikkej reakcie na fenylbutyrát sodný (450 mg/kg/deň) u 18-ročnej pacientky, u ktorej sa vyvinula metabolická encefalopatia s laktátovou acidózou, závažnou hypokaliémiou, pancytopéniou, periférnou neuropatiou a pankreatitídou. Po znížení dávky sa pacientka uzdravila s výnimkou epizód recidivujúcej pankreatitídy, ktorá nakoniec urýchlila vysadenie liečby.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Objavil sa jeden prípad predávkovania u 5-mesačného dieťaťa s náhodným podaním 10 g (1 370 mg/kg) v jednorazovej dávke. U pacienta sa objavila hnačka, podráždenosť a metabolická acidóza s hypokaliémiou. Pacient sa zotavil po 48 hodinách symptomatickej liečby.

Tieto symptómy zodpovedajú nahromadeniu fenylacetátu, čo viedlo k prejavom neurotoxicity limitovanej dávkou pri intravenóznom podaní v dávkach do 400 mg/kg/deň. Prejavmi neurotoxicity boli predovšetkým spavosť, únava a závraty. K menej častým prejavom patrili: zmätenosť, bolesti hlavy, dysgeúzia, hypakúzia, dezorientácia, poruchy pamäti a exacerbácia už existujúcej neuropatie.

V prípade predávkovania je potrebné prerušiť liečbu a zaviesť podporné opatrenia. Hemodialýza alebo peritoneálna dialýza môžu byť prospešné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, rôzne liečivá tráviaceho traktu a metabolizmu, ATC kód: A16AX03.

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Fenylbutyrát sodný je proliečivo a rýchlo sa metabolizuje na fenylacetát. Fenylacetát je metabolicky aktívna zlúčenina, ktorá konjuguje s glutamínom formou acetylácie, čím vzniká fenylacetylglutamín, ktorý sa potom vylučuje obličkami. Z molárneho hľadiska je fenylacetylglutamín porovnateľný s močovinou (každá z látok obsahuje 2 móly dusíka) a poskytuje teda alternatívny vehikul pre vylúčenie odpadového dusíka.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Na základe štúdií vylučovania fenylacetylglutamínu u pacientov s poruchami močovinového cyklu je možné odhadovať, že na každý gram podaného fenylbutyrátu sodného sa vyprodukuje od 0,12 do 0,15 g fenylacetylglutamín dusíka. V dôsledku toho fenylbutyrát sodný znižuje zvýšené plazmatické hladiny amoniaku a glutamínu u pacientov s poruchami močovinového cyklu. Je dôležité, aby sa diagnóza určila včas a aby sa okamžite začala liečba s cieľom zvýšiť šance na prežitie a zlepšiť klinický výsledok.

U pacientov s *neskorším nástupom deficiencie* vrátane heterozygotných žien pre deficit ornitíntranskarbamylázy, ktorí sa zotavili po hyperamonemickej encefalopatii a potom boli chronicky liečení reštrikciou proteínu v potrave a fenylbutyrátom sodným, bola miera prežitia 98 %. Väčšina z týchto pacientov, ktorá bola testovaná, mala IQ v rozsahu od priemerného až po nízky priemer/hranicu mentálnej retardácie. Ich kognitívna výkonnosť zostala behom liečby fenylbutyrátom relatívne nemenná. Nie je pravdepodobné, že liečbou dôjde k zvráteniu už existujúcej neurologickej poruchy a u niektorých pacientov môže neurologické zhoršenie pokračovať.

Liečba liekom PHEBURANE môže byť potrebná po celý život, pokiaľ sa nezvolí možnosť ortotopickej transplantácie pečene.

Pediatrická populácia

V minulosti boli poruchy močovinového cyklu s *neonatálnym nástupom* takmer univerzálne smrteľné do prvého roku života, a to aj vtedy, ak boli liečené peritoneálnou dialýzou a esenciálnymi aminokyselinami alebo ich analógmi bez obsahu dusíka. S hemodialýzou, použitím alternatívnych ciest vylúčenia odpadového dusíka (fenylbutyrát sodný, benzoan sodný a fenylacetát sodný), obmedzením príjmu bielkovín v strave a v niektorých prípadoch aj so suplementáciou esenciálnych aminokyselín sa miera prežitia u novorodencov diagnostikovaných po pôrode (ale v prvom mesiaci života) zvýšila na takmer 80 %, keď sa najvyšší počet úmrtí vyskytol počas záchvatu akútnej hyperamonemickej encefalopatie. Pacienti s neonatálnym nástupom ochorenia mali vysokú incidenciu mentálnej retardácie.

U pacientov diagnostikovaných počas gravidity a liečených ešte pred vypuknutím záchvatu hyperamonemickej encefalopatie bolo prežitie 100 %, avšak aj u týchto pacientov sa v mnohých prípadoch následne prejavili kognitívne poruchy alebo iné neurologické deficity.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Je známe, že fenylbutyrát sa oxiduje na fenylacetát, ktorý enzymaticky konjuguje s glutamínom, čím v pečeni a obličkách vzniká fenylacetylglutamín. Fenylacetát sa hydrolyzuje esterázami v pečeni a krvi.

Koncentrácie fenylbutyrátu a jeho metabolitov v plazme a moči sa získali nalačno od zdravých dospelých, ktorí dostali jednu dávku 5 g fenylbutyrátu sodného, a od pacientov s poruchami močovinového cyklu, s hemoglobínopatiami a cirhózou, ktorí perorálne dostali jednorazové a opakované dávky až do 20 g/deň (nekontrolované štúdie). Dispozícia fenylbutyrátu a jeho metabolitov sa skúmala aj u pacientov s rakovinou po intravenóznei infúzii fenylbutyrátu sodného (do 2 g/m²) alebo fenylacetátu.

Absorpcia

Fenylbutyrát sa nalačno rýchlo absorbuje. Po jednorazovej perorálnej dávke 5 g fenylbutyrátu sodného vo forme granulátu sa 15 minút po podaní zistili merateľné hladiny fenylbutyrátu v plazme. Stredný čas dosiahnutia maximálnej koncentrácie bol 1 hodina a stredná maximálna koncentrácia 195 µg/ml. Polčas eliminácie bol odhadnutý na 0,8 hodiny. Účinok jedla na absorpciu nie je známy.

Distribúcia

Distribučný objem fenylbutyrátu je 0,2 l/kg.

Biotransformácia

Po jednorazovej dávke 5 g fenylbutyrátu sodného vo forme granulátu sa merateľné hladiny fenylacetátu zistili 30 minút po podaní a fenylacetylglutamínu 60 minút po podaní. Stredný čas dosiahnutia maximálnej koncentrácie bol v uvedenom poradí 3,55 a 3,23 hodiny a stredná maximálna koncentrácia 45,3 a 62,8 µg/ml. Polčas eliminácie bol v uvedenom poradí odhadnutý na 1,3 a 2,4 hodiny.

Štúdie s vysokými intravenóznymi dávkami fenylacetátu dokázali nelineárnu farmakokinetiku charakterizovanú saturateľným metabolizmom na fenylacetylglutamín. Opakované dávkovanie fenylacetátu preukázalo indukciu klírens.

U väčšiny pacientov s poruchami močovinového cyklu alebo hemoglobínopatiami, ktorí dostávali rôzne dávky fenylbutyrátu (300 – 650 mg/kg/deň až 20 g/deň) sa po noci bez príjmu potravy nedali zistiť žiadne plazmatické hladiny fenylacetátu. U pacientov s poruchou funkcie pečene môže byť premena fenylacetátu na fenylacetylglutamín relatívne pomalšia. U troch cirhotických pacientov (zo 6), ktorí opakovane perorálne užívali fenylbutyrát sodný (20 g/deň v troch dávkach), sa na tretí deň prejavili udržateľné hladiny fenylacetátu v plazme, ktoré boli päťkrát vyššie ako hladiny dosiahnuté po prvej dávke.

U zdravých dobrovoľníkov boli zistené rozdiely vo farmakokinetických parametroch fenylbutyrátu a fenylacetátu (AUC a C_{max} vyššie cca o 30 – 50 % u žien), ale nie fenylacetylglutamínu. Môže to byť spôsobené lipofilnými vlastnosťami fenylbutyrátu sodného a následnými rozdielmi v distribučnom objeme.

Vylučovanie

Okolo 80 – 100 % lieku sa vylúči obličkami do 24 hodín ako konjugovaný produkt, fenylacetylglutamín.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Prenatálna expozícia mláďat potkanov účinkom fenylacetátu (aktívnemu metabolitu fenylbutyrátu) vyvolalo lézie v pyramídových bunkách mozgovej kôry; dendritické trne (dendritic spines) boli dlhšie a tenšie ako zvyčajne a ich počet bol menší (pozri časť 4.6).

Keď sa mláďatám potkanov subkutánne podali vysoké dávky fenylacetátu (190 – 474 mg/kg), pozorovala sa znížená proliferácia a zvýšená strata neurónov, ako aj redukcia myelínu v CNS. Spomalilo sa dozrievanie cerebrálnych synáps a znížil sa počet funkčných nervových zakončení v mozgu, čo viedlo k poruche rastu mozgu (pozri časť 4.6).

Fenylbutyrát sodný bol negatívny v 2 skúškach mutagenity, napr. v Amesovom teste a mikronukleovom teste. Výsledky ukazujú, že fenylbutyrát sodný nevyvolal žiadne mutagénne účinky pri Amesovom teste s metabolickou aktiváciou alebo bez nej. Výsledky mikronukleového testu ukazujú, že sa uvažovalo, že fenylbutyrát sodný nevyvolá žiadny klastogénny účinok u potkanov liečených toxickými alebo netoxickými dávkami (skúmané 24 a 48 hodín po perorálnom podaní jednorazovej dávky 878 až 2 800 mg/kg).

Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity a fertility s fenylbutyrátom sodným.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

zrnený cukor (sacharóza a kukuričný škrob)
hypromelóza
etylcelulóza N7
makrogol 1500
povidón K25

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.
Po prvom otvorení sa liek musí použiť najneskôr do 45 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neaplikovateľné.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE fľaša, uzáver s detskou poistkou a vysušovačom; fľaša obsahuje 174 g granulátu.
V každej škatuli je 1 fľaša.

Súčasťou balenia je kalibrovaná odmerná lyžica.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Ak sa granulát zmiešava s pevnými potravinami alebo tekutinami, je dôležité užiť ho hneď po zmiešaní.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
v Holandsku

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/13/822/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. júla 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. marca 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ)
ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA
A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO
A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
v Holandsku

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUĽA A ŠTITOK NA FĽAŠKE

1. NÁZOV LIEKU

PHEBURANE 483 mg/g granulát

fenylbutyrát sodný

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden gram granulátu obsahuje 483 mg fenylbutyrátu sodného.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sodík a sacharózu.

Viac informácií pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát.

Škatuľa: Jedna fľaška obsahujúca 174 g granulátu.

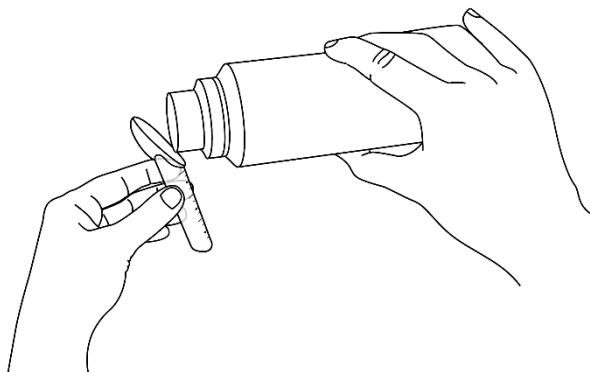
Fľaška: 174 g granulátu.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

Používajte len priloženú kalibrovanú odmernú lyžicu.



6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po prvom otvorení sa liek musí použiť najneskôr do 45 dní.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/822/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

PHEBURANE 483 mg/g [len na škatuli]

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

PHEBURANE 483 mg/g granulát

fenylbutyrát sodný

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je PHEBURANE a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete PHEBURANE
3. Ako užívať PHEBURANE
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať PHEBURANE
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je PHEBURANE a na čo sa používa

PHEBURANE obsahuje liečivo fenylbutyrát sodný, ktoré sa používa na liečbu pacientov každého veku s poruchami močovinového cyklu. Tieto zriedkavé choroby sú spôsobené nedostatkom určitých pečenevých enzýmov, ktoré sú potrebné na odstránenie odpadového dusíka vo forme amoniaku.

Dusík je stavebný prvok bielkovín, ktoré sú základnou súčasťou jedla, ktoré prijímame. Po jedle sa v bielkoviny v tele odbúravajú a odpadový dusík sa vo forme amoniaku hromadí, pretože telo ho nedokáže odstrániť. Amoniak je mimoriadne jedovatý pre mozog a v závažných prípadoch spôsobuje zníženie úrovne vedomia a kómu.

PHEBURANE pomáha telu odstraňovať dusíkatý odpad znížením množstva amoniaku v tele. PHEBURANE sa však musí kombinovať s diétou s zníženým obsahom bielkovín, ktorú osobitne pre vás navrhne lekár alebo diétna sestra. Túto diétu musíte dôsledne dodržiavať.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete PHEBURANE

Neužívajte PHEBURANE:

- ak ste alergický na fenylbutyrát sodný alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti),
- ak ste tehotná,
- ak dojčíte.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať PHEBURANE, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte kongestívne zlyhávanie srdca (typ srdcového ochorenia, keď srdce nedokáže pumpovať dostatok krvi do tela) alebo zníženú funkciu obličiek;
- ak máte zníženú funkciu obličiek alebo pečene, pretože PHEBURANE sa z tela odbúrava obličkami a pečeňou.

PHEBURANE nezabráni úplne vzniku akútneho nadbytku amoniaku v krvi, čo je stav, ktorý sa zvyčajne považuje za urgentný prípad. V takomto prípade sa u vás objavia príznaky, ako je nevoľnosť (nauzea), vracanie, zmätenosť a budete potrebovať okamžitú zdravotnícku pomoc.

Ak budete potrebovať laboratórne testy, je dôležité, aby ste lekára upozornili, že užívate PHEBURANE, pretože fenylbutyrát sodný môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórnych testov (napríklad obsah elektrolytov alebo bielkovín v krvi, prípadne testov funkcie pečene).

V prípade akýchkoľvek pochybností sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Iné lieky a PHEBURANE

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ešte iné lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Osobitne dôležité je informovať lekára, ak užívate lieky obsahujúce:

- valproát (používa sa na liečbu epilepsie),
- haloperidol (používa sa pri určitých psychických poruchách),
- kortikosteroidy (používajú sa na potlačenie zápalu v tele),
- probenecid (používa sa na liečbu hyperurikémie, čiže vysokých hladín kyseliny močovej v krvi spojených s dnou).

Tieto lieky môžu ovplyvniť účinky lieku PHEBURANE, a preto bude potrebné, aby vám lekár častejšie vyšetroval krv. Ak si nie ste istý, či vaše lieky obsahujú uvedené látky, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, neužívajte PHEBURANE, pretože môže poškodiť plod.

Ak ešte môžete otehotnieť, **musíte počas liečby liekom PHEBURANE používať spoľahlivú antikoncepciu**. Porozprávajte sa s lekárom o podrobnostiach.

Ak dojčíte, neužívajte PHEBURANE, pretože môže prechádzať do materského mlieka a poškodiť dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že by PHEBURANE ovplyvnil schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

PHEBURANE obsahuje sodík a sacharózu.

Tento liek obsahuje 124 mg (5,4 mmol) sodíka na 1 g fenylbutyrátu sodného. Ak si sluhodobo potrebujete 3 alebo viac gramov denne, najmä vtedy, ak vám bola odporučená diéta so zníženým obsahom soli (sodíka), poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Tento liek obsahuje 768 mg sacharózy na 1 g fenylbutyrátu sodného. Musí sa to vziať do úvahy, ak máte cukrovku (diabetes mellitus). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať PHEBURANE

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávkovanie

Denná dávka lieku PHEBURANE bude závisieť od vašej hmotnosti alebo plochy povrchu tela, a upraví sa podľa toho, ako tolerujete bielkoviny a podľa stravy. Na to, aby vám lekár určil správnu dávku, bude potrebné, aby vám pravidelne robil vyšetrenia krvi. Lekár vám povie, koľko granulátu budete užívať.

Spôsob podávania

PHEBURANE sa užíva ústami. Keďže sa rozpúšťa pomaly, nemá sa podávať cez gastrostomickú sondu (hadičku zavedenú do žalúdka cez brucho) ani nazogastrickú sondu (hadičku zavedenú do žalúdka cez nos).

Počas užívania PHEBURANE sa musí dodržiavať špeciálna diéta so zníženým množstvom bielkovín.

PHEBURANE sa má užívať s každým jedlom alebo kŕmením. U malých detí to môže byť 4 až 6-krát denne.

Dávky lieku PHEBURANE predpísané vaším lekárom sa uvádzajú v gramoch fenylbutyrátu sodného. S týmto liečivom sa dodáva kalibrovaná odmerná lyžica, ktorá dávkuje maximálne 3 g fenylbutyrátu sodného naraz. Túto odmernú lyžicu používajte iba na dávkovanie lieku PHEBURANE. Odmerná lyžica sa nesmie používať na žiadne iné lieky.

Odmeranie dávky:

- Čiary na lyžici označujú množstvo lieku PHEBURANE v gramoch fenylbutyrátu sodného. Užite správne množstvo, ktoré vám predpísal lekár.
- Granuly nasypete priamo do lyžice, ako vidno na obrázku (na vonkajšom obale a v tejto písomnej informácii).
- Poklepte lyžicu jedenkrát o stôl, aby sa hladina granulátu vyrovnala a v prípade potreby pokračujte s plnením.

Granulát možno prehltnúť priamo s nápojom (vodou, ovocným džúsom, umelým mliekom pre dojčatá bez obsahu bielkovín) alebo nasypať na plnú lyžicu pevného jedla (zemiakové alebo jablkové pyré). Ak granulát zmiešate s potravinami, je dôležité užiť ho okamžite. Zabráňte tým, aby sa z granulátu uvoľnila akákoľvek chuť.

Tento liek budete musieť užívať celoživotne zároveň s dodržiavaním diéty.

Ak užijete viac PHEBURANE, ako máte

U pacientov, ktorí užili veľmi vysoké dávky fenylbutyrátu sodného, sa vyskytli:

- ospalosť, únava, závraty a menej často zmätenosť,
- bolesť hlavy,
- poruchy vnímania chuti,
- zhoršenie sluchu,
- dezorientácia,
- zhoršenie pamäti,
- zhoršenie neurologických chorôb, ak sú prítomné.

Ak sa u vás niektorý z týchto príznakov vyskytne, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo najbližšiu nemocničnú pohotovosť, aby vám poskytli podpornú liečbu.

Ak zabudnete užiť PHEBURANE

Dávku musíte užiť čím skôr pri najbližšom jedle. Overte si, či medzi dvoma dávkami uplynuli najmenej 3 hodiny. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak vracanie pretrváva, ihneď kontaktujte svojho lekára.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb): nepravidelný menštruačný cyklus a zastavenie menštruačného cyklu u žien vo plodnom veku.

Ak ste sexuálne aktívna a menštruačné cykly sa zastavili úplne, nepredpokladajte, že je to zapríčinené liekom PHEBURANE. Ak sa vám to stane, porozprávajte sa o tom so svojim lekárom, pretože vynechanie menštruácie môže byť spôsobené tehotenstvom (pozri vyššie časť „Tehotenstvo a dojčenie“) alebo menopauzou.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 zo 100 osôb): zmeny počtu krvných buniek (červené krvinky, biele krvinky a krvné doštičky), zmeny hladiny bikarbonátu v krvi, znížená chuť do jedla, depresia, podráždenosť, bolesť hlavy, mdloby, zadržiavanie tekutín (opuch), zmeny chuti (poruchy chuti), bolesť žalúdka, vracanie, nevoľnosť, zápcha, nezvyčajný zápach kože, vyrážky, funkcia obličiek mimo normy, zvýšenie telesnej hmotnosti a zmenené hodnoty laboratórných testov.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 1 000 osôb): pokles počtu červených krviniek spôsobený útlmom kostnej drene, modriny, zmenený srdcový rytmus, krvácanie z konečníka, zápal žalúdka, vred žalúdka, zápal podžalúdkovej žľazy (pankreasu).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať PHEBURANE

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte PHEBURANE po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na štítku fľašky po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Po otvorení sa PHEBURANE musí použiť do 45 dní.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo PHEBURANE obsahuje

Liečivo je fenylbutyrát sodný.

Jeden gram granulátu obsahuje 483 mg fenylbutyrátu sodného.

Ďalšie zložky sú zrný cukor (sacharóza a kukuričný škrob, pozri časť 2 „PHEBURANE obsahuje sacharózu“), hypromelóza, etylcelulóza N7, makrogol 1500, povidón K25.

Ako vyzerá PHEBURANE a obsah balenia

Granulát PHEBURANE je biely až sivobiely.

Granulát je balený v plastovej fľaši s uzáverom s detskou poistkou a vysušovadlom.

Každá fľaša obsahuje 174 g granulátu.

V každej škatuli je 1 fľaša.

Súčasťou balenia je kalibrovaná odmerná lyžica.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobcu

Eurocept International BV

Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
v Holandsku

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

Danmark
FrostPharma AB
Tlf: +45 808 20 101
info@frostpharma.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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**Slovenija**

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com**Slovenská republika**

Lucane Pharma

Tél/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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

