

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

PHEBURANE 483 mg/g zrnca

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En gram zrnca vsebuje 483 mg natrijevega fenilbutirata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En gram natrijevega fenilbutirata vsebuje 124 mg (5,4 mmol) natrija in 768 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

zrnca

Zrnca so bela ali belkasta.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo PHEBURANE je indicirano kot dodatno zdravljenje pri dolgoročnem obravnavanju motenj ciklusa sečnine, ki vključujejo pomanjkanje karbamoilfosfat-sintaze, ornitin-transkarbamoilaze ali argininosukcinat-sintaze.

Indicirano je pri vseh bolnikih, pri katerih se bolezen pojavi v neonatalnem obdobju (popolno pomanjkanje encimov, ki se pokaže v prvih 28 dneh življenja). Indicirano je tudi pri bolnikih, pri katerih se bolezen pojavi s t.i. *zakasnjeno pojavom* (delno pomanjkanje encimov, ki se pokaže po prvem mesecu življenja) in imajo anamnezo hiperamonemične encefalopatije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom PHEBURANE naj nadzoruje zdravnik, ki je izkušen pri zdravljenju motenj ciklusa sečnine.

Odmerjanje

Dnevni odmerek je treba prilagoditi individualno glede na bolnikovo toleranco za beljakovine in na potreben dnevni vnos beljakovin za pospeševanje rasti in razvoja.

Običajni celokupni dnevni odmerek natrijevega fenilbutirata je po kliničnih izkušnjah:

- 450–600 mg/kg/dan pri novorojenčkih, dojenčkih in otrocih, ki tehtajo manj kot 20 kg,
- 9,9–13,0 g/m²/dan pri otrocih, ki tehtajo več kot 20 kg, ter pri mladostnikih in odraslih.

Varnost in učinkovitost odmerkov, večjih od 20 g/dan natrijevega fenilbutirata, nista bili ugotovljeni.

Nadzorovanje zdravljenja

Plazemske koncentracije amoniaka, arginina, esencialnih aminokislin (predvsem aminokislin z razvejano verigo), karnitina in serumskih beljakovin je treba vzdrževati v normalnih mejah. Plazemske koncentracije glutamina je treba vzdrževati pod 1000 µmol/l.

Prehrana bolnika

Zdravilo PHEBURANE moramo kombinirati z omejitvami prehranskega vnosa beljakovin in v določenih primerih tudi s prehranskimi dopolnili esencialnih aminokislin in karnitina.

Za bolnike z diagnozo *neonatalnega* pomanjkanja karbamoilfosfat-sintaze je potrebno dopolnjevanje prehrane s citrulinom v odmerku 0,17 g/kg/dan oziroma pri pomanjkljivosti ornitin transkarbamoilaze dopolnjevanje prehrane z argininom v odmerku 3,8 g/m²/dan.

Dopolnjevanje prehrane z argininom je potrebno za bolnike z diagnozo pomanjkljivosti argininosukcinat-sintaze, in sicer z odmerki 0,4–0,7 g/kg/dan ali 8,8–15,4 g/m²/dan.

Če je indicirano kalorično dopolnjevanje prehrane, priporočamo izdelke brez beljakovin.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z oslabljenim delovanjem jeter in ledvic

Ker presnova in izločanje natrijevega fenilbutirata vključuje jetra in ledvice, je potrebna previdnost pri predpisovanju zdravila PHEBURANE bolnikom z motnjami v delovanju jeter in ledvic.

Način uporabe

Zdravilo PHEBURANE morate jemati peroralno. Ker se zdravilo PHEBURANE raztaplja počasi, ga ne smemo dajati prek gastrostome ali nazogastrične cevke.

Celokupni dnevni odmerek naj se razdeli na enake dele in se daje z vsakim obrokom ali hranjenjem (npr. 4–6 krat dnevno pri majhnih otrocih). Zrnca lahko bolnik zaužije neposredno s pijačo (voda, sadni sokovi, tekoči pripravki brez beljakovin za dojenčke) ali pa se jih nasuje na žlico čvrste hrane (pire krompir ali čežana). Če se jih zmeša s hrano, je pomembno, da se jih zaužije takoj. Tako zrnca ne bodo razvila okusa.

Odmerek zdravila PHEBURANE je izražen v gramih natrijevega fenilbutirata. Priložena je umerjena odmerna žlička. Dovede do 3 g natrijevega fenilbutirata z graduacijo po 250 mg.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- nosečnost
- dojenje

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vsebnost klinično pomembnih elektrolitov

- Zdravilo PHEBURANE vsebuje 124 mg (5,4 mmol) natrija na gram natrijevega fenilbutirata, kar ustreza 2,5 g (108 mmol) natrija v največjem dnevnem odmerku natrijevega fenilbutirata, ki znaša 20 g. Pri predpisovanju zdravila PHEBURANE bolnikom s kongestivnim srčnim popuščanjem, s hudimi motnjami v delovanju ledvic ali kliničnimi stanji, pri katerih se pojavlja zadrževanje natrija z edemi, je zato potrebna previdnost.
- Med zdravljenjem je treba spremljati serumski kalij, ker utegne izločanje fenilacetilglutamina skozi ledvici povzročiti izgubo kalija z urinom.

Splošne ugotovitve

- Pri številnih bolnikih se lahko akutna hiperamonemična encefalopatija pojavi celo med zdravljenjem.
- Zdravila PHEBURANE ne priporočajo za zdravljenje akutne hiperamonemije, ki je medicinski nujen primer.

Pomožne snovi z znanim učinkom

- Zdravilo vsebuje 124 mg natrija na gram natrijevega fenilbutirata, kar ustreza 6,2 % največjega dnevnega vnosa natrija, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija.

Največji dnevni odmerek tega zdravila je enak 125 % največjega dnevnega vnosa natrija po priporočilu Svetovne zdravstvene organizacije.

- Zdravilo PHEBURANE sodi med zdravila z visoko vsebnostjo natrija. To je treba posebej skrbno upoštevati pri bolnikih na dieti z zmanjšanim vnosom soli.
- Zdravilo vsebuje 768 mg saharoze na gram natrijevega fenilbutirata. To je treba upoštevati pri bolnikih s sladkorno boleznijo.. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno dajanje probenecida lahko vpliva na izločanje konjugiranega produkta natrijevega fenilbutirata preko ledvic. Objavljena so poročila o hiperamonemiji, sproženi s haloperidolom in z valproatom. Kortikosteroidi lahko povzročijo razgradnjo telesnih beljakovin in s tem povečanje plazemskih koncentracij amoniaka. Če se dajejo ta zdravila, svetujemo pogostejše nadzorovanje plazemskih koncentracij amoniaka.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito.

Nosečnost

Podatkov o uporabi natrijevega fenilbutirata pri nosečnicah ni ali so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Pheburane je kontraindicirano v nosečnosti (glejte poglavje 4.3). Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Dojenje

Farmakodinamični/toksikološki podatki iz študij na živalih, ki so na voljo, kažejo izločanje natrijevega fenilbutirata/presnovkov v mleko (glejte poglavje 5.3). Ni znano, ali se natrijev fenilbutirat/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja pri novorojenčkih/dojenčkih ni mogoče izključiti. Zdravilo Pheburane je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

O učinkih natrijevega fenilbutirata na plodnost ni na voljo nobenih podatkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo PHEBURANE ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preskušanjih z natrijevim fenilbutiratom je 56 % bolnikov doživelo najmanj en neželeni učinek, vendar se za 78 % teh neželenih učinkov šteje, da niso povezani z natrijevim fenilbutiratom.

Neželeni učinki so prizadeli predvsem reproduktivni in prebavni sistem.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki so navedeni v spodnji preglednici, razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	Pogosti	anemija, trombocitopenija, levkopenija, levkocitoza, trombocitoza
	Občasni	aplastična anemija, ekhimoza
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	Pogosti	metabolična acidoza, alkalozna, zmanjšan tek
<i>Psihiatrične motnje</i>	Pogosti	depresija, razdražljivost
<i>Bolezni živčevja</i>	Pogosti	sinkopa, glavobol
<i>Srčne bolezni</i>	Pogosti	edem
	Občasni	aritmija
<i>Bolezni prebavil</i>	Pogosti	bolečine v trebuhu, bruhanje, navzea, zaprtost, disgevsija
	Občasni	pankreatitis, želodčni ulkus, rektalna krvavitev, gastritis
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	Pogosti	izpuščaj, nenormalen telesni vonj
<i>Bolezni sečil</i>	Pogosti	ledvična tubulna acidoza
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	Zelo pogosti	amenoreja, neredna menstruacija
<i>Preiskave</i>	Pogosti	znižana koncentracija kalija, albumina, celokupnih beljakovin in fosfata v krvi. Povišana koncentracija alkalne fosfataze, transaminaz, bilirubina, sečne kisline, klorida, fosfata in natrija v krvi. Povečana telesna masa

Opis izbranih neželenih učinkov

Poročali so o verjetnem primeru toksične reakcije na natrijev febilbutirat (450 mg/kg/d) pri 18-letni anorektični bolnici, pri kateri se je razvila metabolična encefalopatija, povezana z laktično acidozo, težko hipokaliemijo, pancitopenijo, periferno nevropatijo in pankreatitisom. Po zmanjšanju odmerka je okrevala, z izjemo ponavljajočih se epizod pankreatitisa, zaradi katerih so zdravljenje končno prekinili.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Do prevelikega odmerjanja je prišlo pri petmesečnem dojenčku z naključnim zaužitjem enkratnega odmerka 10 g (1 370 mg/kg). Bolnik je dobil drisko, postal razdražljiv in je razvil metabolično acidozo s hipokaliemijo. Bolnik si je opomogel v 48 urah po simptomatičnem zdravljenju.

Ti simptomi so skladni z nakopičenjem fenilacetata, za katerega je bila dokazana nevrotoksičnost, odvisna od intravenskega odmerka pri odmerkih 400 mg/kg/dan. Znaki nevrotoksičnosti so bili predvsem somnolenca, utrujenost in omotičnost. Manj pogosti znaki nevrotoksičnosti pa so bili zmedenost, glavobol, disgevsija, hipakuza, dezorientacija, poslabšanje spomina in poslabšanje že obstoječih nevropatij.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba nemudoma prekiniti z zdravljenjem in izvesti podpirne ukrepe. Hemodializa ali peritonealna dializa sta lahko koristni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za bolezni prebavil in presnove, razna zdravila za bolezni prebavil in presnove, oznaka ATC: A16AX03.

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Natrijev fenilbutirat je predzdravilo in se hitro presnavlja v fenilacetat. Fenilacetat je presnovno dejavna spojina, ki se z acetilacijo konjugira z glutaminom v fenilacetilglutamin. Tega nato izločajo ledvice. Po molskih razmerjih je fenilacetilglutamin primerljiv s sečnino (oba vsebujeta 2 mola dušika) in je zato lahko alternativen nosilec za izločanje odpadnega dušika.

Klinična učinkovitost in varnost

Na podlagi študij izločanja fenilacetilglutamina pri bolnikih z motnjami ciklusa sečnine lahko ocenimo, da se na vsak odmerjen gram natrijevega fenilbutirata proizvede med 0,12 in 0,15 g dušika v obliki fenilacetilglutamina. Posledično natrijev fenilbutirat znižuje povišane plazemske koncentracije amoniaka in glutamina pri bolnikih z motnjami ciklusa sečnine. Pomembno je, da se diagnoza postavi zgodaj in da se zdravljenje takoj prične, saj se s tem izboljša preživetje in klinični izid.

Pri bolnikih z *zakasnjeno pojavom* bolezni (vključno z ženskami, heterozigotnimi za pomanjkanje ornitin transkarbamoylaze), ki so si opomogli od hiperamoniemične encefalopatije ter so bili kasneje kronično zdravljeni z omejevanjem prehranskega vnosa beljakovin in natrijevim fenilbutiratom, je bila stopnja preživetja 98 %. Vrednosti IQ večine bolnikov, ki so bili testirani, so bile v območju povprečja do nizkega povprečja oz. mejnih vrednosti umske zaostalosti. Njihove kognitivne sposobnosti pa so med zdravljenjem z fenilbutiratom ostajale sorazmerno stabilne. Z zdravljenjem ni verjetno, da bi prišlo do izboljšanja obstoječih nevroloških motenj, pri nekaterih bolnikih pa se lahko tudi nadaljuje slabšanje nevroloških stanj.

Zdravljenje z zdravilom PHEBURANE je lahko potrebno celo življenje, če ne pride do odločitve za ortotopično presaditev jeter.

Pediatrična populacija

Včasih so bile motnje ciklusa sečnine z neonatalnim pojavom skoraj brez izjeme smrtne v prvem letu življenja, navkljub zdravljenju s peritonealno dializo in esencialnimi aminokislinami ali njihovimi analogi brez dušika. S hemodializo, uporabo alternativnih poti izločanja odpadnega dušika (natrijev fenilbutirat, natrijev benzoat in natrijev fenilacetat), omejevanjem prehranskega vnosa beljakovin in (v določenih primerih) dopolnili esencialnih aminokislin se je stopnja preživetja pri novorojenčkih s postavitvijo diagnoze v prvem mesecu življenja povečala na skoraj 80 %, pri čemer do večine smrti pride med epizodo hiperamoniemične encefalopatije. Bolniki z neonatalnim pojavom bolezni so imeli visoko pojavnost umske zaostalosti.

Pri bolnikih, katerim so diagnozo postavili v času nosečnosti in so bili zdravljeni pred epizodo hiperamoniemične encefalopatije, je bilo preživetje 100 %, toda tudi pri velikem deležu teh bolnikov so kasneje odkrili kognitivne motnje ali druge nevrološke pomanjkljivosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Za fenilbutirat je znano, da se oksidira v fenilacetat, ki se v jetrih in ledvicah encimsko konjugira z glutaminom v fenilacetilglutamin. Fenilacetat hidrolizirajo tudi esteraze v jetrih in krvi.

Plazemske in urinske koncentracije fenilbutirata ter njegovih presnovkov so bile določene pri teščih normalnih odraslih osebah, ki so prejele enkratni odmerek 5 g natrijevega fenilbutirata, in pri bolnikih z motnjami v ciklusu sečnine, hemoglobinopatijami ter cirozo, ki so prejeli enkratni odmerek ali ponavljajoče peroralne odmerke do 20 g/dan (nekontrolirane študije). Razporejanje fenilbutirata in njegovih presnovkov je bilo proučeno tudi pri bolnikih z rakom po intravenski infuziji natrijevega fenilbutirata (do 2 g/m²) ali fenilacetata.

Absorpcija

Fenilbutirat se pri tešči osebi hitro absorbira. Po enkratnem peroralnem odmerku 5 g natrijevega fenilbutirata v obliki zrn se merljive količine fenilbutirata v plazmi pojavijo že po 15 minutah.

Povprečni čas do najvišje koncentracije je bil 1 ura, povprečna najvišja koncentracija pa 195 µg/ml. Ocenjeno je bilo, da je razpolovni čas izločanja 0,8 ure. Učinek hrane na absorpcijo ni znan.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve fenilbutirata je 0,2 l/kg.

Biotransformacija

Po enkratnem odmerku 5 g natrijevega fenilbutirata v obliki zrn so se merljive količine fenilacetata pojavile po 30 minutah, merljive količine fenilacetilglutamina pa po 60 minutah po odmerjanju. Povprečni čas do najvišje koncentracije je bil za fenilacetat 3,55 ure, za fenilacetilglutamin pa 3,23 ure. Povprečna najvišja koncentracija je bila za fenilacetat 45,3 µg/ml, za fenilacetilglutamin pa 62,8 µg/ml. Razpolovni čas izločanja je bil za fenilacetat 1,3 ure, za fenilacetilglutamin pa 2,4 ure.

Študije z visokimi intravenskimi odmerki fenilacetata so odkrile nelinearno farmakokinetiko, katere značilnost je presnova v fenilacetilglutamin, pri kateri pride do nasičenja. Pri ponavljajočem se odmerjanju fenilacetata so opazili indukcijo očistka.

Pri večini bolnikov z motnjami ciklusa sečnine ali hemoglobinopatijami, ki so prejeli različne odmerke fenilbutirata (300–650 mg/kg/dan do 20 g/dan), ni bilo moč zaznati plazemskih koncentracij fenilacetata po prekonočnem postu. Pri bolnikih z motnjami v delovanju jeter je lahko pretvorba fenilacetata v fenilacetilglutamin sorazmerno počasnejša. Trije bolniki s cirozo (od šestih), ki so prejeli ponavljajoče se peroralne odmerke natrijevega fenilbutirata (20 g/dan v treh odmerkih), so imeli na tretji dan konstantne plazemske koncentracije fenilacetata petkrat višje od koncentracij, ki so bile dosežene po prvem odmerku.

Pri zdravih prostovoljcih so bile med spoloma opažene razlike v farmakokinetičnih parametrih fenilbutirata in fenilacetata (vrednosti AUC in $C_{maks.}$ sta bili približno 30–50 % višji pri ženskah), vendar razlik ni bilo opaziti pri parametrih fenilacetilglutamina. Pojav najbrž lahko pripišemo lipofilnosti natrijevega fenilbutirata in posledičnim razlikam v volumnu porazdelitve.

Izločanje

Približno 80–100 % zdravila se izloči preko ledvic v 24 urah v obliki konjugiranega produkta, fenilacetilglutamina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri izpostavitvi podganjih mladičev fenilacetatu (aktivnemu presnovku fenilbutirata) pred rojstvom je prišlo do lezij v piramidnih kortikalnih celicah; dendriti pa so bili daljši in tanjši kot običajno ter prisotni v manjšem številu (glejte poglavje 4.6).

Pri podganjih mladičih, ki so podkožno prejeli velike odmerke fenilacetata (190–474 mg/kg), so poročali o zmanjšani proliferaciji in povečani izgubi nevronov ter zmanjšanju mielina v centralnem živčnem sistemu. Možganska sinapsa je dozorela zapoznelo in zmanjšano je bilo število delujočih živčnih končičev v možganih, kar je povzročilo slabšo rast možganov (glejte poglavje 4.6).

Natrijev fenilbutirat je dal negativne rezultate v dveh preskusih mutagenosti, tj. v Amesovem preskusu in v mikronukleusnem preskusu. Rezultati kažejo, da natrijev fenilbutirat ni sprožil mutagenih učinkov v Amesovem preskusu niti s presovno aktivacijo niti brez nje.

Rezultati mikronukleusnega preskusa kažejo, da natrijev fenilbutirat ni proizvedel klastogenih učinkov pri podganah, katerim je bil dajan v toksičnih in netoksičnih odmerkih (preverjano po 24 in 48 urah po enkratnem peroralnem odmerku 878 do 2 800 mg/kg).

Študije kancerogenosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja z natrijevim fenilbutiratom niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

sladkorne kroglice (saharoza in koruzni škrob),
hipromeloza,
etilceluloza N7,
makrogol 1500,
povidon K25.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta
Zdravilo morate porabiti v 45 dneh po prvem odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Navedba smiselno ni potrebna.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz HDPE z za otroke varno zaporko in sušilnim sredstvom, ki vsebujejo 174 g zrnca.
Ena škatla vsebuje eno plastenko.

Priložena je umerjena odmerna žlička.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Če zrnca mešate s čvrsto hrano ali pijačami, je pomembno, da jih zaužijete takoj po mešanju.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
v Holandsku

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/822/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 31. julij 2013
Datum zadnjega podaljšanja: 21. marec 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serije

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
v Holandsku

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

ŠKATLA IN NALEPKA ZA PLASTENKO

1. IME ZDRAVILA

PHEBURANE 483 mg/g zrnca
natrijev fenilbutirat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En gram zrnca vsebuje 483 mg natrijevega fenilbutirata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrij in saharozo.
Za podrobnejše informacije glejte navodilo za uporabo.

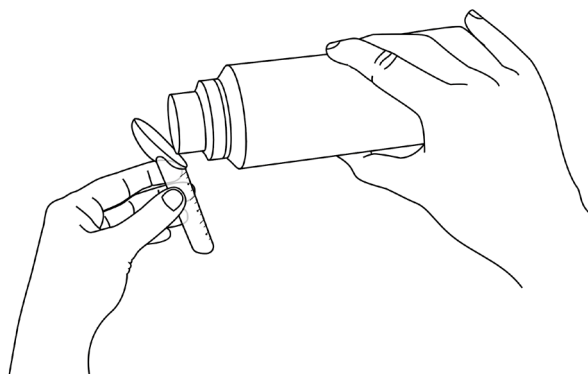
4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

zrnca
Škatla: ena plastenka s 174 g zrnca.
Plastenka: 174 g zrnca.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

Uporabljajte le priloženo umerjeno odmerno žličko.



6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Zdravilo morate porabiti v 45 dneh po prvem odprtju.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/822/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PHEBURANE 483 mg/g [samo zunanja ovojnina]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo
PHEBURANE 483 mg/g zrnca
natrijev fenilbutirat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo PHEBURANE in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PHEBURANE
3. Kako jemati zdravilo PHEBURANE
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila PHEBURANE
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo PHEBURANE in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo PHEBURANE vsebuje učinkovino natrijev fenilbutirat in se uporablja za zdravljenje bolnikov vseh starosti z motnjami v ciklusu sečnine. Do teh redkih motenj prihaja zaradi pomanjkanja določenih encimov v jetrih, ki so potrebni za odstranjevanje odpadnega dušika v obliki amoniaka.

Dušik je gradnik beljakovin, ki so bistveni del naše prehrane. Ker telo razgradi zaužite beljakovine, se odpadni dušik v obliki amoniaka kopiči, saj ga telo ne zmore odstraniti. Amoniak je še posebno toksičen za možgane in v hudih primerih povzroči zmanjšano zavest in komo.

Zdravilo PHEBURANE telesu pomaga odstraniti odpadni dušik in v njem zmanjšati količino amoniaka. Zdravilo PHEBURANE pa morate kombinirati s prehrano z nizko vsebnostjo beljakovin, ki jo posebej za vas prilagodi zdravnik in dietetik. Navodila glede prehrane morate zelo skrbno upoštevati.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PHEBURANE

Ne jemljite zdravila PHEBURANE

- če ste alergični na natrijev fenilbutirat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste noseči;
- če dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden vzamete zdravilo PHEBURANE, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom, če:

- imate kongestivno srčno popuščanje (vrsta srčnega obolenja, pri kateri srce ne more črpati zadostne količine krvi po telesu) ali če imate zmanjšano delovanje ledvic;
- imate zmanjšano delovanje ledvic ali jeter, ker se zdravilo PHEBURANE odstranjuje iz telesa prek ledvic in jeter.

Zdravilo PHEBURANE ne prepreči nastanka akutnega presežka amonijaka v krvi, stanja, ki običajno pomeni nujno medicinsko pomoč. Če pride do tega, se bodo pojavili simptomi, kot so siljenje na bruhanje (navzea), bruhanje, zmedenost, in potrebovali boste nujno medicinsko pomoč.

Če boste morali opraviti laboratorijske preiskave, je pomembno, da opomnite svojega zdravnika, da jemljete zdravilo PHEBURANE, ker lahko natrijev fenilbutirat vpliva na rezultate nekaterih laboratorijskih preiskav (kot so npr. elektroliti ali beljakovine v krvi ali pa vrednosti jetrnih preiskav).

Če ste v dvomih, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Druga zdravila in zdravilo PHEBURANE

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

Zlasti pomembno je, da obvestite svojega zdravnika, če jemljete zdravila, ki vsebujejo:

- valproat (zdravilo proti epilepsiji)
- haloperidol (za zdravljenje nekaterih psihotičnih motenj)
- kortikosteroide (zdravila za lajšanje simptomov na vnetih predelih telesa)
- probenecid (za zdravljenje hiperurikemije, visokih ravni sečne kisline v krvi, ki so povezane s protinom).

Ta zdravila lahko spremenijo delovanje zdravila PHEBURANE in boste morali pogosteje na krvne preiskave. Če ste negotovi o uporabi navedenih učinkovin, preverite pri svojem zdravniku ali farmacevtu.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila PHEBURANE med nosečnostjo, saj lahko škoduje vašemu otroku.

Če lahko zanosite, **morate med jemanjem zdravila PHEBURANE uporabljati zanesljivo metodo kontracepcije**. O podrobnostih se pogovorite s svojim zdravnikom.

Ne jemljite zdravila PHEBURANE, če dojite, ker lahko prehaja v mleko in lahko škoduje vašemu otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Malo verjetno je, da bi zdravilo PHEBURANE vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo PHEBURANE vsebuje natrij in saharozo.

To zdravilo vsebuje 124 mg (5,4 mmol) natrija na 1 g natrijevega fenilbutirata. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če potrebujete 3 ali več gramov dnevno v daljšem časovnem obdobju, še posebno če so vam svetovali dieto z manjšim vnosom soli (natrija)

To zdravilo vsebuje 768 mg saharoze na 1 g natrijevega fenilbutirata. To morate upoštevati, če imate sladkorno bolezen. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo PHEBURANE

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Odmerjanje

Dnevni odmerek zdravila PHEBURANE vam bodo določili na podlagi vaše telesne mase ali telesne površine in bo prilagojen glede na vašo toleranco za beljakovine in glede na vašo prehrano. Opravljati

boste morali redne krvne preiskave, da vam bodo določili pravilni dnevni odmerek zdravila. Vaš zdravnik vam bo povedal, kakšno količino zrnca morate vzeti.

Način uporabe

Zdravilo PHEBURANE morate jemati peroralno (skozi usta). Ker se zdravilo PHEBURANE raztaplja počasi, ga ne smemo dajati prek gastrostome (cevke, ki poteka skozi trebuh v želodec) ali nazogastrične cevke (cevke, ki poteka skozi nos v želodec).

Zdravilo PHEBURANE morate jemati s posebno prehrano z zmanjšano vsebnostjo beljakovin.

Zdravilo PHEBURANE morate vzeti ob vsakem obroku oz. prehranjevanju. Pri majhnih otrocih je to lahko 4- do 6-krat na dan.

Odmerki zdravila PHEBURANE, ki jih predpiše zdravnik, so izraženi v gramih natrijevega fenilbutirata. Zdravilu je priložena umerjena odmerna žlička, ki dovede do 3 g natrijevega fenilbutirata naenkrat. S priloženo odmerno žličko odmerjajte samo odmerek zdravila PHEBURANE. Odmerne žličke se ne sme uporabljati za druga zdravila.

Kako se odmeri odmerek:

- Črtice na žlički označujejo količino zdravila PHEBURANE v gramih natrijevega fenilbutirata. Vzemite pravilno količino, kot vam jo je predpisal zdravnik;
- Vsujte zrnca neposredno v žličko, kot kaže slika (na zunanji škatli in v navodilih);
- Enkrat potolcite z žličko po mizi, da se bodo zrnca vodoravno poravnala in po potrebi nadaljujte polnjenje.

Zrnca lahko zaužijete neposredno s pijačo (voda, sadni sokovi, tekoči pripravki brez beljakovin za dojenčke) ali pa jih nasujete na žlico čvrste hrane (pire krompir ali čežana). Če jih zmešate s hrano, je pomembno, da jih zaužijete takoj. Tako zrnca ne bodo razvila okusa.

To zdravilo in posebno prehrano boste potrebovali celo življenje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila PHEBURANE, kot bi smeli

Pri bolnikih, ki so vzeli zelo velike odmerke natrijevega fenilbutirata, so se pojavili:

- zaspanost, utrujenost, vrtoglavica in redkeje zmedenost
- glavobol
- sprememba v okušanju (motnje okušanja)
- naglušnost
- dezorientiranost
- težave s spominom
- poslabšanje obstoječih nevroloških stanj

Če pri sebi opazite katerega teh simptomov, nemudoma obvestite svojega zdravnika ali najbližjo nujno medicinsko pomoč za podporno zdravljenje.

Če ste pozabili vzeti zdravilo PHEBURANE

Vzemite odmerek takoj, ko je možno, z naslednjim obrokom. Prepričajte se, da so minile najmanj tri ure med dvema odmerkoma. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če pride do trdovratnega bruhanja, nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov): neredna menstruacija in izostanek menstruacije pri plodnih ženskah.

Če ste spolno dejavni in vam menstruacija izostane, ne domnevajte, da gre za učinke zdravila PHEBURANE. Če se to zgodi, se posvetujete s svojim zdravnikom, ker lahko izostanek menstruacije pomeni, da ste noseči (glejte poglavje „Nosečnost in dojenje“ zgoraj).

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 100 bolnikov): spremembe v številu krvničk (rdečih krvničk, belih krvničk, krvnih ploščic), spremembe v količini hidrogenkarbonata v krvi, zmanjšan tek, depresivnost, razdražljivost, glavobol, omedlevica, zastoj tekočin (otekanje), spremembe v okušanju (motnje okušanja), želodčne bolečine, bruhanje, slabost s siljenjem na bruhanje (navzea), zapeka, nenormalen telesni vonj, izpuščaj, nenormalno delovanje ledvic, povišana telesna masa, nenormalni rezultati laboratorijskih preiskav.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 1 000 bolnikov): zmanjšanje števila rdečih krvničk zaradi zmanjšane dejavnosti kostnega mozga, modrice, spremenjen srčni ritem, krvavitev iz danke, vnetje želodčne sluznice, želodčna razjeda, vnetje trebušne slinavke.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte s zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila PHEBURANE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila PHEBURANE ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na plastenki poleg oznake “EXP”. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo morate porabiti v 45 dneh od takrat, ko plastenko prvič odprete.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo PHEBURANE

Učinkovina je natrijev fenilbutirat.

En gram zdravila PHEBURANE vsebuje 483 mg natrijevega fenilbutirata.

Druge sestavine zdravila so: sladkorne kroglice (saharoza in koruzni škrob, glejte poglavje 2 „Zdravilo PHEBURAN vsebuje saharozo“), hipromeloza, etilceluloza N7, makrogol 1500, povidon K25.

Izgled zdravila PHEBURANE in vsebina pakiranja

Zrnca zdravila PHEBURANE so bela ali belkasta.

Zrnca so pakirana v plastenke z za otroke varno zaporko in sušilnim sredstvom. Vsaka plastenka vsebuje 174 g zrnca.

Vsaka škatlica vsebuje 1 plastenko.

Priložena je umerjena odmerna žlička.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
v Holandsku

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

info@lucanepharma.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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenjih.

