I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PHEBURANE 483 mg/g graanulid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga gramm graanuleid sisaldab 483 mg naatriumfenüülbutüraati.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d): iga gramm naatriumfenüülbutüraati sisaldab 124 mg (5,4 mmol) naatriumi ja 768 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu: vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Graanulid.

Valged kuni tuhmvalged graanulid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

PHEBURANE on näidustatud täiendava ravimina uureatsükli häirete püsiravis, sealhulgas karbamüülfosfaadi süntetaasi, ornitiintranskarbamülaasi või arginiinsuktsinaadi süntetaasi vaeguse korral.

See on näidustatud kõigile patsientidele, kelle ensüümpuudulikkus avaldus *vastsündinueas* (ensüümi täielik vaegus, mis avaldub esimese 28 elupäeva jooksul). See on ühtlasi näidustatud ka neile patsientidele, kellel on *hilise algusega* haigus (ensüümi osaline vaegus, mis avaldub peale esimest elukuud) ja kellel on lisaks hüperammoneemiline entsefalopaatia.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

PHEBURANE't tuleb kasutada uureatsükli häirete raviga tegeleva spetsialisti järelevalve all.

<u>Annustamine</u>
Ööpäevane annus tuleb individuaalselt sobitada igale patsiendile, lähtudes tema valgutaluvusest ning kasvu ja arengu tagamiseks vajalikust ööpäevase toiduvalgu kogusest.

Soovitatav ööpäevane naatriumfenüülbutüraadi annus kliinilise kogemuse alusel on:
- 450...600 mg/kg ööpäevas imikutel, väikelastel ja lastel kaaluga alla 20 kg
- 9,9...13 g/m^2 ööpäevas lastel kaaluga üle 20 kg, noorukitel ja täiskasvanutel.

Naatriumfenüülbutüraadi tavalisest 20 g/ööpäevas suuremate annuste ohutus ja efektiivsus ei ole kindlaks tehtud.

Ravi jälgimine
Ammoniaagi, arginiini, asendamatute aminohapete (eelkõige hargnenud ahelaga aminohapete), karnitiini ja seerumi proteiinide plasmakontsentratsioonid peavad püsima normaalsetes piirides. Glutamiini plasmakontsentratsioon peab jääma alla 1000 mikromooli/l.

<u>*Toitumine*</u>

PHEBURANE't tuleb kombineerida valgu piiramisega toidus ja mõningatel juhtudel asendamatute aminohapete ja karnitiini lisamisega.

Tsitrulliini või arginiini lisamine annuses 0,17 g/kg ööpäevas või 3,8 g/m^2 ööpäevas on vajalik patsientidel, kellel on diagnoositud karbamüülfosfaadi süntetaasi või ornitiintranskarbamülaasi vaeguse *vastsündinueas* avalduv vorm.

Arginiini lisamine annuses 0,4...0,7 g/kg ööpäevas või 8,8...15,4 g/m^2 ööpäevas on vajalik patsientidel, kellel on diagnoositud argininosuktsinaadi süntetaasi vaegus.

Kui kalorite lisamine on näidustatud, on soovitatav proteiinivaba toode.

Erirühmad

Neeru- ja maksakahjustus
Et naatriumfenüülbutüraadi biotransformatsioonis ja eritumises osalevad maks ja neerud, peavad maksa- või neerukahjustusega patsiendid kasutama PHEBURANE't ettevaatlikult.

Manustamisviis
PHEBURANE't tuleb manustada suu kaudu. Aeglase lahustumise tõttu ei tohi PHEBURANE't manustada nasogastraal- või gastrostoomiasondi kaudu.

Päevane koguannus tuleb jagada võrdseteks kogusteks ja manustada iga söögikorra ajal (nt väikelastele 4...6 korda ööpäevas). Graanulid võib neelata koos joogiga (vee, puuviljamahla, valguvabade piimasegudega) või puistata need lusikatäiele tahkele toidule (kartulipüreele või õunakastmele); sellisel juhul tuleb toit ja jook manustada kohe, et varjata graanulite maitset.

PHEBURANE' i annust väljendatakse naatriumfenüülbutüraadi kogusena grammides. Tootega on kaasas kalibreeritud mõõtelusikas. Sellega saab mõõta kuni 3 g naatriumfenüülbutüraati 250 mg skaalaga.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Rasedus.
- Imetamine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kliiniliselt oluliste elektrolüütide sisaldus
PHEBURANE sisaldab 124 mg (5,4 mmol) naatriumi grammi naatriumfenüülbutüraadi kohta, mis vastab 2,5 g (108 mmol) naatriumile 20 g naatriumfenüülbutüraadi kohta, mis on maksimaalne ööpäevane annus. Seetõttu peaks PHEBURANE't kasutama ettevaatusega südame paispuudulikkuse või raske neerupuudulikkusega patsientidel, samuti kliiniliste seisundite puhul, mille korral esineb naatriumi retentsioon tursetega.
Ravi ajal tuleb jälgida seerumi kaaliumisisaldust, sest fenüülatsetüülglutamiini eritumine neerude kaudu võib põhjustada kaaliumi ülemäärast eritumist uriiniga.

Üldised tähelepanekud
Paljudel patsientidel võib esineda ägedat hüperammoneemilist entsefalopaatiat ka ravi ajal. PHEBURANE't ei ole soovitatav kasutada ägeda hüperammoneemia leevendamiseks, sest see nõuab erakorralist meditsiiniabi.

Teadaolevat toimet omavad abiained
- See ravimpreparaat sisaldab 124 mg naatriumi ühes grammis naatriumfenüülbutüraadis, mis vastab 6,2%-le WHO soovitatavast maksimaalsest ööpäevasest naatriumi kogusest. Selle

ravimpreparaadi maksimaalne ööpäevane annus on võrdne 125%-ga WHO soovitatud maksimaalse naatriumi ööpäevas tarbitava kogusega.

- PHEBURANE naatriumisisaldust peetakse kõrgeks. Seda tuleb arvestada eelkõige madala soolasisaldusega dieedil olevatel patsientidel.
- See ravimpreparaat sisaldab 768 mg sahharoosi ühes grammis naatriumfenüülbutüraadis. Seda tuleb arvestada suhkurtõvega patsientidel. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoos malabsorptsiooni või sahharaasi-isomaltaasi puudulikusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Probenetsiidi samaaegne manustamine võib mõjutada naatriumfenüülbutüraadi konjugatsiooni-produkti eritumist neerude kaudu. On andmeid juhtudest, mil haloperidool ja valproaat on tekitanud hüperammoneemia. Kortikosteroidid võivad põhjustada kehavalkude lagunemist ning sellest tulenevalt tõsta ammoniaagi plasmakontsentratsiooni. Juhul, kui kasutatakse neid ravimeid, on soovitatav ammoniaagi plasmakontsentratsiooni sagedam jälgimine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon meestel ja naistel
Fertiilses eas naised peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus
Naatriumfenüülbutüraadi rasedatel naistel kasutamise kohta andmed puuduvad või on neid piiratud hulgal. Loomkatsetes on tuvastatud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3). Pheburane kasutamine raseduse vältel on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine
Olemasolevates farmakodünaamilistes / toksikoloogilistes andmetes loomade kohta on tuvastatud naatriumfenüülbutüraadi / metaboliitide piima eritumine (vt lõik 5.3). Ei ole kindlaks tehtud, kas naatriumfenüülbutüraat / metaboliidid erituvad emapiima. Ohtu vastsündinutele / imikutele ei saa välistada. Pheburane kasutamine imetamise ajal on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus
Puuduvad andmed naatriumfenüülbutüraadi toimest fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

PHEBURANE'l on ebaoluline toime autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte
Kliinilistes uuringutes naatriumfenüülbutüraadiga koges 56% patsientidest vähemalt ühte kõrvaltoimet ning 78% nendest nähtudest loeti mitteseotuks naatriumfenüülbutüraadiga.

Kõrvaltoimed olid enamasti seotud reproduktiivsüsteemi ja seedetraktiga.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina
Kõrvaltoimed on esitatud alljärgnevas tabelis organsüsteemi ja sageduse põhjal. Sagedus on defineeritud järgmiselt: väga sage (≥1/10), sage (≥1/100 kuni <1/10), aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100), harva (≥1/10,000 kuni <1/1,000), väga harva (<1/10,000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas sagedusgrupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia, leukotsütoos, trombotsütoos
	Aeg-ajalt	aplastiline aneemia, ekhümoos
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	metaboolne atsidoos, alkaloos, isu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	Sage	depressioon, ärrituvus
Närvisüsteemi häired	Sage	sünkoop, peavalu
Südamehäired	Sage	tursed
	Aeg-ajalt	arütmia
Seedetrakti häired	Sage	kõhuvalu, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, düsgeusia
	Aeg-ajalt	pankreatiit, peptiline haavand, päraku verejooks, gastriit
Naha- ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	lööve, ebanormaalne nahalõhn
Neerude ja kuseteede häired	Sage	renaalne tubulaarne atsidoos
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Väga sage	amenorröa, ebaregulaarne menstruatsioon
Uuringud	Sage	vere kaaliumi-, albumiini-, üldvalgu- ja fosfaadisisalduse vähenemine; aluselise fosfataasi, transaminaaside, bilirubiini-, kusihappe-, kloriidi-, fosfaadi- ja naatriumisisalduse suurenemine veres; kaalutõus.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus
On registreeritud üks võimalik toksiline reaktsioon naatriumfenüülbutüraadile (450 mg/kg ööpäevas) 18-aastasel anorektilisel naispatsiendil, kellel arenes välja metaboolne entsefalopaatia koos laktatsidoosi, tugeva hüpokaleemia, pantsütopeenia, perifeerse neuropaatia ja pankreatiidiga. Ta paranes pärast annuse vähendamist, kuid pankreatiidi atakkide kordumise tõttu tuli ravi lõpuks katkestada.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üks üleannustamise juhtum esines 5-kuusel imikul juhusliku ühekordse annuse 10 g (1370 mg/kg) manustamisel. Patsiendil tekkis kõhulahtisus, ärritatavus ja metaboolne atsidoos hüpokaleemiaga. Patsient paranes 48 tunniga sümptomaatilise ravi tulemusel.

Need sümptomid on kooskõlas fenüülatsetaadi akumulatsiooniga, mis näitas annusest sõltuvat neurotoksilisust, kui ravimit manustati intravenoosselt annustes kuni 400 mg/kg ööpäevas. Neurotoksilisuse ilminguteks olid ülekaalukalt somnolentsus, väsimus ja peapööritus. Harvemini esinevad sümptomid olid segasus, peavalu, maitsetundlikkuse häired, kuulmislangus, desorientatsioon, mäluhäired ja olemasoleva neuropaatia ägenemine.

Üleannustamise korral tuleb ravi lõpetada ning rakendada toetavaid meetmeid. Hemodialüüs või peritoneaaldialüüs võivad olla kasulikud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, erinevad seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ATC kood: A16AX03.

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed
Naatriumfenüülbutüraat on eelravim ja metaboliseerub kiiresti fenüülatsetaadiks. Fenüülatsetaat on metaboolselt aktiivne ühend, mis konjugeerub glutamiiniga atsetüleerumise teel, moodustades fenüülatsetüülglutamiini, mis seejärel eritatakse neerude kaudu. Molaarsel tasandil on fenüülatsetüülglutamiin võrreldav uureaga (mõlemad sisaldavad 2 mooli lämmastikku) ning seetõttu on alternatiivseks vahendiks lämmastikujääkide eritumisel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus
Fenüülatsetüülglutamiini eritumise uuringud uureatsükli häiretega patsientidel näitavad, et iga manustatud grammi naatriumfenüülbutüraadi kohta toodetakse 0,12 kuni 0,15 g fenüülatsetüülglutamiinlämmastikku. Seega vähendab naatriumfenüülbutüraat ammoniaagi ja glutamiini kõrgenenud plasmakontsentratsiooni uureatsükli häiretega patsientidel. Parandamaks elulemust ja kliinilisi tulemusi, on oluline varane diagnoos ning ravi kohene alustamine.

Haiguse *hilise algusega* patsientidel, sealhulgas ornitiini transkarbamülaasi vaegusega heterosügootsetel naispatsientidel, kes paranesid hüperammoneemilisest entsefalopaatiast, said ravi naatriumfenüülbutüraadiga ja kelle dieedi valgusisaldust piirati, oli elulemus 98%. Enamikul kontrollitud patsientidest oli IQ keskmine või alla keskmise kuni piiripealse vaimse arengupeetuseni. Nende kognitiivne talitlus püsis fenüülbutüraadiga ravimise ajal suhteliselt stabiilsena. Juba olemasolev neuroloogiline häire tõenäoliselt raviga ei parane ja võib mõnedel patsientidel süveneda.

PHEBURANE't võib olla vaja kasutada kogu elu, välja arvatud juhtudel, kui valitakse maksa siirdamine.

Lapsed
Varem olid *vastsündinueas* avalduvad uureatsükli häired peaaegu alati letaalsed juba esimese eluaasta jooksul, isegi vaatamata peritoneaaldialüüsile ja ravile asendamatute aminohapete või nende lämmastikuvabade analoogidega. Hemodialüüsi, lämmastikujääkide eritumise alternatiivsete teede (naatriumfenüülbutüraadi, naatriumbensoaadi ja naatriumfenüülatsetaadi) kasutamise, dieedis valgu piiramise ja mõnel juhul asendamatute aminohapete lisamise tulemusel on elulemus vastsündinuna haigestunutel ja õigeaegse diagnoosiga (esimese elukuu jooksul) imikutel tõusnud peaaegu 80%-ni, kusjuures enamus surmajuhtudest esineb ägeda hüperammoneemilise entsefalopaatia episoodi ajal. Vastsündinueas avalduva haiguse puhul esines sageli vaimne mahajäämus.

Patsientidel, kellel häire diagnoositi raseduse ajal ja kelle ravi alustati enne hüperammoneemilise entsefalopaatia episoodi teket, oli elulemus 100%, ent ka nendel patsientidel leiti hiljem mitmeid kognitiivseid häireid või teisi neuroloogilisi nähte.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Fenüülbutüraat oksüdeerub fenüülatsetaadiks, mis ensümaatiliselt konjugeeritakse glutamiiniga fenüülatsetüülglutamiiniks maksas ja neerudes. Maksas ja veres hüdrolüüsitakse fenüülatsetaati ka esteraaside abil.

Fenüülbutüraadi ja selle metaboliitide kontsentratsioone vereplasmas ja uriinis on uuritud paastuvatel tervetel täiskasvanutel, kes said ühe doosi (5 g) naatriumfenüülbutüraati, ja uureatsükli häirete, hemoglobinopaatiate ja tsirroosiga patsientidel, kes said üksikannuse ja korduvaid suukaudseid doose kuni 20 g ööpäevas (kontrollrühmata uuringud). Fenüülbutüraadi ja selle metaboliitide käitumist organismis on uuritud ka vähihaigetel, kes said intravenoosse infusioonina naatriumfenüülbutüraati (kuni 2 g/m²) või fenüülatsetaati.

Imendumine
Fenüülbutüraat imendub tühja kõhuga kiiresti. Pärast ühekordset suukaudset naatriumfenüülbutüraadi 5 g graanulitena manustamist on plasmas juba 15 minuti pärast võimalik leida määratavas koguses fenüülbutüraati. Kontsentratsiooni maksimum saabus keskmiselt 1 tunni pärast ja keskmine maksimaalne kontsentratsioon oli 195 mikrogrammi/ml. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 0,8 tundi.
Toidu mõju imendumisele ei ole teada.

Jaotumine
Fenüülbutüraadi jaotusruumala on 0,2 l/kg.

Biotransformatsioon
Pärast naatriumfenüülbutüraadi ühekordset 5 g graanulitena manustatud annust tuvastati plasmas fenüülatsetaadi ja fenüülatsetüülglutamiini määratavad kogused vastavalt 30 ja 60 minuti järel pärast manustamist. Keskmiselt saabus maksimumkontsentratsioon vastavalt 3,55 ja 3,23 tunni pärast ning maksimaalne kontsentratsioon oli vastavalt 45,3 ja 62,8 mikrogrammi/ml. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on vastavalt 1,3 ja 2,4 tundi.

Uuringud fenüülatsetaadi kõrgete intravenoossete annustega näitavad mittelineaarset farmakokineetikat, mida iseloomustab küllastuv metabolism fenüülatsetüülglutamiiniks. Korduv manustamine koos fenüülatsetaadiga näitas kliirensi induktsiooni ilminguid.

Enamikel uureatsükli häiretega või hemoglobinopaatiatega patsientidel, kes said erinevates annustes fenüülbutüraati (300…650 mg/kg ööpäevas, kuni 20 g ööpäevas) ei tuvastatud hommikul tühja kõhuga võetud plasmas fenüülatsetaati. Maksafunktsiooni häirega patsientidel võib fenüülatsetaadi muundumine fenüülatsetüülglutamiiniks olla suhteliselt aeglasem. Kolmel tsirroosiga patsiendil (6 uuritust), kes said suukaudset korduvravi naatriumfenüülbutüraadiga (20 g ööpäevas kolme annusena), oli fenüülatsetaadi kontsentratsioon kolmandal ravipäeval viis korda kõrgem kui see, mis saavutati esimese annusega.

Tervetel vabatahtlikel leiti soolisi erinevusi fenüülbutüraadi ja fenüülatsetaadi farmakokineetilistes parameetrites (AUC ja C_{max} naistel ligikaudu 30...50% kõrgem) kuid mitte fenüülatsetüülglutamiini puhul. See võib olla seotud naatriumfenüülbutüraadi lipofiilsusega ja sellest tulenevate erinevustega jaotusruumalas.

Eritumine
Ligikaudu 80...100% ravimist eritatakse neerude kaudu 24 tunni jooksul konjugeeritud produkti fenüülatsetüülglutamiinina.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rotipoegade prenataalne mõjutamine fenüülatsetaadiga (fenüülbutüraadi aktiivne metaboliit) tekitas kortikaalsete püramiidrakkude kahjustusi; dendriitsed neuronjätked olid pikemad ja peenemad kui tavaliselt ning nende arv oli vähenenud (vt lõik 4.6).

Kui rotipoegadele manustati subkutaanselt fenüülatsetaadi suuri annuseid (190…474 mg/kg), tuvastati neuronite vähenenud proliferatsiooni ja suurenenud kadu, samuti kesknärvisüsteemi müeliini vähenemine. Peetus ajusünapside küpsemine ja funktsioneerivate närvilõpmete arv ajus vähenes, mis häiris ajukasvu (vt lõik 4.6).

Naatriumfenüülbutüraat andis negatiivse tulemuse kahes mutageensustestis – Amesi testis ja mikrotuuma testis. Amesi testi tulemuste kohaselt ei põhjustanud naatriumfenüülbutüraat mingeid mutageenseid efekte metaboolse aktivatsiooniga ega ilma. Mikrotuuma testi tulemused näitasid, et naatriumfenüülbutüraadil ei olnud klastogeenset toimet rottidele, keda raviti nii toksilistes kui ka

mittetoksilistes annustes (tulemusi mõõdeti 24 ja 48 tunni möödudes pärast 878 kuni 2800 mg/kg ühekordset suukaudset manustamist).

Naatriumfenüülbutüraadiga ei ole läbi viidud kartsinogeensuse ega fertiilsuse uuringuid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Suhkrugraanulid (sahharoos ja maisitärklis)
Hüpromelloos
Etüültselluloos N7
Makrogool 1500
Povidoon K25

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.
Pärast esmast avamist kasutada ära 45 päevaga.

6.4 Säilitamise eritingimused

Ei kohaldata.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lapsekindla desikandiga korgiga varustatud HDPE pudel sisaldab 174 g graanuleid.
Igas pappkarbis on üks pudel.

Kaasas on kalibreeritud mõõtelusikas.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kui graanuleid segatakse tahke toidu või vedelikega, tuleb ravim tarvitada kohe pärast segamist.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Madalmaad

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/822/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31. juuli 2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. märts 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu/.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PHEBURANE 350 mg/ml suukaudne lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml suukaudset lahust sisaldab 350 mg naatriumfenüülbutüraati.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine (d)

PHEBURANE 350 mg/ml suukaudne lahus
Iga gramm naatriumfenüülbutüraadi annust sisaldab 5,7 mg aspartaami ja 124 mg (5,4 mmol) naatriumi.

Mustsõstra lõhna- ja maitselisand
Iga tilk mustsõstra lõhna- ja maitselisandit sisaldab 26,55 mg propüleenglükooli.

Abiainete täielik loetelu on esitatud lõigus 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus.

Selge, värvitu kuni kahvatukollane vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

PHEBURANE on näidustatud täiendava ravimina uureatsükli häirete püsiravis, sealhulgas karbamüülfosfaadi süntetaasi, ornitiintranskarbamülaasi või arginiinsuktsinaadi süntetaasi vaeguse korral.

See on näidustatud kõigile patsientidele, kelle ensüümpuudulikkus avaldus *vastsündinueas* (ensüümi täielik vaegus, mis avaldub esimese 28 elupäeva jooksul). See on näidustatud ka neile patsientidele, kellel on *hilise algusega* haiguse (ensüümi osaline vaegus, mis avaldub peale esimest elukuud) ja kellel on lisaks hüperammoneemiline entsefalopaatia.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi PHEBURANE'ga peab toimuma uureatsükli häirete ravis kogenud arsti järelevalve all.

Annustamine

Päevane annus tuleb individuaalselt kohandada vastavalt patsiendi valgutaluvusele ja igapäevasele valgutarbimisele, mis on vajalik kasvu ja arengu soodustamiseks.
Naatriumfenüülbutüraadi tavaline ööpäevane koguannus kliinilises kogemuses on:

- 450...600 mg/kg ööpäevas vastsündinutel, imikutel ja lastel kehakaaluga alla 20 kg.
- 9,9...13 g/m^2/ööpäevas lastel kehakaaluga üle 20 kg, noorukitel ja täiskasvanutel.

Ei ole tõestatud naatriumfenüülbutüraadi ohutus ja efektiivsus annustega üle 20 g/ööpäevas.

Ravi jälgimine
Ammoniaagi, arginiini, asendamatute aminohapete (eriti hargnenud ahelaga aminohapete), karnitiini ja seerumivalkude sisaldust plasmas tuleb hoida normaalsetes piirides. Plasma glutamiini tuleb hoida tasemel alla 1000 µmol/L.

Toitumisalane teave
PHEBURANE kasutamine peab olema kombineeritud toiduvalgu piiramisega ja mõnel juhul asendamatute aminohapete ja karnitiini lisamisega.
Patsientidel, kellel on diagnoositud *neonataalne* karbamüülfosfaadi süntetaasi või ornitiintranskarbamülaasi puudulikkus on tsitrulliini või arginiini lisamine vajalik annuses 0,17 g/kg/ööpäevas või 3,8 g/m^2/ööpäevas.

Patsientidel, kellel on diagnoositud arginiinsuktsinaadi süntetaasi puudus, on arginiini lisamine vajalik annuses 0,4...0,7 g/kg/ööpäevas või 8,8...15,4 g/m^2/ööpäevas.

Kui on näidustatud kalorite täiendav tarbimine, on soovitatav kasutada valguvaba toodet.

Erirühmad

Neeru- ja maksakahjustus

Kuna naatriumfenüülbutüraadi metabolism ja eritumine toimub maksas ja neerudes, tuleb PHEBURANE maksa- või neerupuudulikkusega patsientidel kasutamisel rakendada ettevaatust.

Lapsed
Kliinilises kogemuses on naatriumfenüülbutüraadi tavaline ööpäevane koguannus:
- 450...600 mg/kg ööpäevas vastsündinutel, imikutel ja lastel kehakaaluga alla 20 kg.
- 9,9...13 g/m^2/ööpäevas lastel kehakaaluga üle 20 kg.

Manustamisviis

PHEBURANE suukaudne lahus on suukaudseks kasutamiseks.

Ööpäevane koguannus tuleb jagada võrdseteks kogusteks ja manustada iga söögikorra või söötmise ajal (nt väikelastel 4...6 korda ööpäevas).

Suukaudse lahuse määratud annuse täpseks mõõtmiseks on kaasas annustamissüstal koos pudelisse surumise adapteriga (*press in bottle adapter*, PIBA). PIBA võimaldab ühendada annustamissüstla pudeli ja annustada PHEBURANE suukaudset lahust.

PHEBURANE suukaudse lahuse annuse mõõtmiseks tohib kasutada ainult PHEBURANE suukaudse lahusega kaasasolevat annustamissüstalt. PHEBURANE suukaudse lahuse manustamiseks ei tohi kasutada muid seadmeid/lusikaid/süstlaid.

Süstal on gradueeritud naatriumfenüülbutüraadi grammides (0,5 g kuni 3 g naatriumfenüülbutüraati).

PHEBURANE suukaudset lahust võib manustada ka nasogastraalsondi või gastrostoomi kaudu.

Juhised suukaudseks manustamiseks ja manustamiseks nasogastraalsondi või gastrostoomi kaudu on toodud lõigus 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainete suhtes.
- Rasedus.

- Imetamine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kliiniliselt oluliste elektrolüütide sisaldus

- Iga gramm naatriumfenüülbutüraati (2,86 ml PHEBURANE'i suukaudset lahust) sisaldab 124 mg (5,4 mmol) naatriumi. Naatriumfenüülbutüraadi maksimaalne ööpäevane annus on 20 g (57,14 ml PHEBURANE suukaudset lahust), mis sisaldab järgnevas koguses vastavat ainet: 2,5 g (108 mmol) naatriumi 20 g naatriumfenüülbutüraadi kohta, mis on maksimaalne ööpäevane annus. Seetõttu tuleb PHEBURANE kasutada ettevaatusega südame paispuudulikkuse või raske neerupuudulikkusega patsientidel ning kliinilistes seisundites, kus esineb naatriumi peetus koos tursega.
- Ravi ajal tuleb jälgida seerumi kaaliumisisaldust, kuna fenüülatsetüülglutamiini eritumine neerude kaudu võib põhjustada kaaliumi kadu uriiniga.

Üldised tähelepanekud

- Paljudel patsientidel võib esineda ägedat hüperammoneemilist entsefalopaatiat ka ravi ajal.
- PHEBURANE suukaudset lahust ei soovitata ägeda hüperammoneemia raviks, sest see nõuab erakorralist meditsiiniabi.

Teadaolevat toimet omavad abiained

350 mg/ml suukaudne lahus PHEBURANE

- Ravim sisaldab 124 mg (5,4 mmol) naatriumi ühes grammis naatriumfenüülbutüraadi annuses, mis on võrdne 6,2%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.
  Selle ravimi maksimaalne ööpäevane annus sisaldab 2,5 g naatriumi, mis vastab 125%-le WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, milleks on 2 g naatriumi. PHEBURANE suukaudset lahust peetakse kõrge naatriumisisaldusega lahuseks. Seda tuleb arvestada eelkõige madala soolasisaldusega dieedil olevatel patsientidel.

- Ravim sisaldab 5,7 mg aspartaami ühes grammis naatriumfenüülbutüraadiannuses. Aspartaam on fenüülalaniini allikas. See võib olla kahjulik inimestele, kellel on fenüülketonuuria (*phenylketonuria*, PKU), haruldane geneetiline haigus, mille korral fenüülalaniin kehas kuhjub, kuna keha ei suuda seda korralikult kehast välja juhtida. Aspartaami (E951) kasutamise hindamiseks alla 12 nädala vanustel imikutel ei ole mittekliinilisi ega kliinilisi andmeid.

Mustsõstra lõhna- ja maitselisand
Mustsõstra lõhna- ja maitselisand sisaldab 26,55 mg propüleenglükooli ühes tilgas.

Kui teie laps on vähem kui nelja nädala vanune, pidage enne selle ravimi andmist nõu oma arsti või apteekriga, eriti kui lapsele manustatakse teisi propüleenglükooli või alkoholi sisaldavaid ravimeid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Probenetsiidi samaaegne manustamine võib mõjutada naatriumfenüülbutüraadi konjugatsiooniprodukti eritumist neerude kaudu. On andmeid juhtudest, mil haloperidool ja valproaat on tekitanud hüperammoneemia. Kortikosteroidid võivad põhjustada kehavalkude lagunemist ja sellest tulenevalt tõsta ammoniaagi plasmakontsentratsiooni. Nende ravimite kasutamisel on soovitatav sagedamini jälgida ammoniaagi plasmakontsentratsiooni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Naatriumfenüülbutüraadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on neid piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). PHEBURANE on vastunäidustatud kasutamiseks raseduse ajal (vt lõik 4.3). Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud naatriumfenüülbutüraadi/metaboliitide eritumist rinnapiima (vt lõik 5.3). Ei ole teada, kas naatriumfenüülbutüraat/metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. PHEBURANE kasutamine imetamise ajal on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Puuduvad tõendid naatriumfenüülbutüraadi toime kohta fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

PHEBURANE mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Naatriumfenüülbutüraadi kliinilistes uuringutes esines 56%-l patsientidest vähemalt üks kõrvaltoime ja 78% neist kõrvaltoimetest ei peetud naatriumfenüülbutüraadiga seotuks.
Kõrvaltoimed olid peamiselt seotud reproduktiivsüsteemi ja seedetraktiga.

Kõrvaltoimete tabel

Allolevas tabelis on kõik kõrvaltoimed loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage (≥1/10), sage (≥1/100 kuni <1/10), aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100), harv (≥1/10 000 kuni <1/1000), väga harv (<1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Ühine	aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia, leukotsütoos, trombotsütoos
	Aeg-ajalt	aplastiline aneemia, ekhümoos
Ainevahetus- ja toitumishäired	Ühine	metaboolne atsidoos, alkaloos, söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	Ühine	depressioon, ärrituvus
Närvisüsteemi häired	Ühine	sünkoop, peavalu
Südame häired	Ühine	ödeem
	Aeg-ajalt	arütmia
Seedetrakti häired	Ühine	kõhuvalu, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, düsgeusia
	Aeg-ajalt	pankreatiit, peptiline haavand, pärasoole verejooks, gastriit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Ühine	lööve, ebanormaalne nahaluuk
Neerude ja kuseteede häired	Ühine	neerutuubulite atsidoos
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Väga sage	amenorröa, ebaregulaarne menstruatsioon
Uuringud	Ühine	Vere kaaliumi-, albumiini-, üldvalgu- ja fosfaadisisalduse vähenemine. Aluselise fosfataasi, transaminaaside, bilirubiini, kusihappe, kloriidi, fosfaadi ja naatriumi sisalduse suurenemine veres. Kehakaalu tõus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tõenäolisest toksilisest reaktsioonist naatriumfenüülbutüraadile (450 mg/kg/ööpäevas) teatati 18-aastasel anorektilisel naispatsiendil, kellel tekkis metaboolne entsefalopaatia koos laktatsidoosi, raske hüpokaleemia, pantsütopeenia, perifeerse neuropaatia ja pankreatiidiga. Ta paranes pärast annuse vähendamist, välja arvatud tema korduvad pankreatiidi episoodid, mis tingisid lõpuks ravi katkestamise.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi kaudu, mis on nimetatud V lisas.

4.9 Üleannustamine

Üks üleannustamise juhtum esines 5-kuusel imikul juhusliku üksikannusega 10 g (1370 mg/kg). Patsiendil arenesid välja kõhulahtisus, ärrituvus ja metaboolne atsidoos koos hüpokaleemiaga. Patsient paranes 48 tunni jooksul pärast sümptomaatilist ravi.
Need sümptomid on kooskõlas fenüülatsetaadi kuhjumisega, mis näitas annust piiravat neurotoksilisust intravenoossel manustamisel annustes kuni 400 mg/kg/ööpäevas. Neurotoksilisuse ilminguteks olid valdavalt unisus, väsimus ja peapööritus. Harvemateks ilminguteks olid segasus, peavalu, düsgeusia, hüpoakuusia, desorientatsioon, mäluhäired ja olemasoleva neuropaatia ägenemine.

Üleannustamise korral tuleb ravi katkestada ja rakendada toetavaid meetmeid. Kasulikuks võib osutuda hemodialüüs või peritoneaaldialüüs.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: muud seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, mitmesugused seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ATC-kood: A16AX03.

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Naatriumfenüülbutüraat on eelravim ja see metaboliseerub kiiresti fenüülatsetaadiks. Fenüülatsetaat on metaboolselt aktiivne ühend, mis konjugeerub glutamiiniga atsetüülimise teel, moodustades fenüülatsetüülglutamiini, mis seejärel eritub neerude kaudu. Molaarsel alusel on fenüülatsetüülglutamiin võrreldav karbamiidiga (kumbki sisaldab 2 mooli lämmastikku) ja pakub seetõttu alternatiivset vahendit jääklämmastiku eritumiseks.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uureatsükli häiretega patsientidel on fenüülatsetüülglutamiini eritumise uuringute põhjal võimalik hinnata, et iga manustatud grammi naatriumfenüülbutüraadi kohta toodetakse 0,12 kuni 0,15 g fenüülatsetüülglutamiinlämmastikku. Selle tulemusena vähendab naatriumfenüülbutüraat karbamiiditsükli häiretega patsientidel plasma kõrgenenud ammoniaagi- ja glutamiinisisaldust. On oluline, et diagnoos antakse varakult ja ravi alustatakse kohe, et parandada elulemust ja kliinilist tulemust.

Haiguse hilise algusega patsientidel, sealhulgas ornitiini transkarbamülaasi puudulikkusega heterosügootsetel naistel, kes paranesid hüperammoneemilisest entsefalopaatiast ja keda seejärel raviti krooniliselt valgu tarbimise piiramise ja naatriumfenüülbutüraadiga, oli elulemuse määr 98%. Enamikul kontrollitud patsientidest oli IQ keskmise või alla keskmise kuni piiripealse vaimse arengupeetuseni. Nende kognitiivne võimekus jäi fenüülbutüraadiga ravimise ajal suhteliselt stabiilseks. Olemasoleva neuroloogilise häire taandumine ei ole ravi korral tõenäoline ja mõnel patsiendil võib neuroloogilise seisundi halvenemine süveneda.

PHEBURANE suukaudse lahuse manustamine võib olla vajalik kogu elu jooksul, välja arvatud juhul, kui valitakse ortotroopne maksa siirdamine.

Lapsed

Varem oli *neonataalsete* uureatsükli häirete ilmnemine esimesel eluaastal peaaegu alati letaalne, isegi kui seda raviti peritoneaaldialüüsi ja asendamatute aminohapete või nende lämmastikuvabade analoogidega. Hemodialüüsiga, alternatiivsete jääklämmastiku eritumisteede (naatriumfenüülbutüraat, naatriumbensoaat ja naatriumfenüülatsetaat) kasutamisega, valgu tarbimise piiramisega ja mõnel juhul asendamatute aminohapete lisamisega suurenes vastsündinute elulemus pärast sündi (kuid esimese elukuu jooksul) peaaegu 80%-ni, kusjuures enamik surmajuhtumeid esines ägeda hüperammoneemilise entsefalopaatia episoodi ajal. Vastsündinueas algava haigusega patsientidel esines sageli vaimne mahajäämus.

Raseduse ajal diagnoositud ja enne hüperammoneemilise entsefalopaatia episoodi ravitud patsientide elulemus oli 100%, kuid isegi paljudel sellistel patsientidel ilmnes kognitiivseid häireid või teisi neuroloogilisi nähte.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Fenüülbutüraat oksüdeerub teadaolevalt fenüülatsetaadiks, mis on ensümaatiliselt konjugeeritud glutamiiniga, et moodustada maksas ja neerudes fenüülatsetüülglutamiini. Fenüülatsetaati hüdrolüüsivad maksas ja veres ka esteraasid.

Fenüülbutüraadi ja selle metaboliitide kontsentratsioonid plasmas ja uriinis on saadud tühja kõhuga normaalsetelt täiskasvanutelt, kes said ühekordse annusena 5 g naatriumfenüülbutüraati, ning uureatsükli häirete, hemoglobinopaatiate ja tsirroosiga patsientidelt, kes said ühekordseid ja korduvaid suukaudseid annuseid kuni 20 g/ööpäevas (kontrollita uuringud). Fenüülbutüraadi ja selle metaboliitide jaotumist on uuritud ka vähihaigetel pärast naatriumfenüülbutüraadi (kuni 2 g/m²) või fenüülatsetaadi intravenoosset infusiooni.

Imendumine

Fenüülbutüraat imendub tühja kõhuga kiiresti. Ühekordse annuse avatud farmakokineetilises uuringus (CPA 537-21), täiskõhu tingimustes, tuvastati pärast naatriumfenüülbutüraadi ühekordset suukaudset annust 5 g suukaudse lahuse kujul fenüülbutüraadi mõõdetavad plasmakontsentratsioonid 10 minutit pärast manustamist. Keskmine aeg maksimaalse kontsentratsioonini oli 0,5 tundi ja keskmine maksimaalne kontsentratsioon 150,44 µg/ml. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli hinnanguliselt 0,63 tundi.

Jaotumine

Fenüülbutüraadi jaotusruumala on 0,2 l/kg.

Biotransformatsioon

Pärast 5 g naatriumfenüülbutüraadi ühekordset manustamist graanulitena tuvastati fenüülatsetaadi ja fenüülatsetüülglutamiini mõõdetavad plasmakontsentratsioonid vastavalt 30 ja 60 minutit pärast manustamist. Keskmine aeg maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni oli vastavalt 3,55 ja 3,23 tundi ning keskmine maksimaalne kontsentratsioon oli vastavalt 45,3 ja 62,8 µg/ml. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli hinnanguliselt vastavalt 1,3 ja 2,4 tundi.

Uuringud fenüülatsetaadi suurte intravenoossete annustega näitasid mittelineaarset farmakokineetikat, mida iseloomustab küllastuv metabolism fenüülatsetüülglutamiiniks. Fenüülatsetaadi korduv manustamine näitas kliirensi induktsiooni.

Enamikul uureatsükli häiretega või hemoglobinopaatiatega patsientidest, kes said erinevaid fenüülbutüraadi annuseid (300...650 mg/kg/ööpäevas kuni 20 g/ööpäevas), ei tuvastatud pärast üleöö paastumist fenüülatsetaadi plasmakontsentratsiooni. Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel võib fenüülatsetaadi konversioon fenüülatsetüülglutamiiniks olla suhteliselt aeglasem. Kolmel tsirroosiga patsiendil (kuuest), kellele manustati korduvalt suukaudselt naatriumfenüülbutüraati (20 g ööpäevas, kolme annusena), oli fenüülatsetaadi püsiv plasmakontsentratsioon kolmandal päeval viis korda kõrgem kui pärast esimest annust.

Tervetel vabatahtlikel leiti soolisi erinevusi fenüülbutüraadi ja fenüülatsetaadi farmakokineetilistes parameetrites (AUC ja C_{max} naistel ligikaudu 30...50% suuremad), kuid mitte fenüülatsetüülglutamiini farmakokineetilistes parameetrites. See võib olla tingitud naatriumfenüülbutüraadi lipofiilsusest ja sellest tulenevatest jaotusruumala erinevustest.

Eritumine

Ligikaudu 80...100% ravimist eritub neerude kaudu 24 tunni jooksul konjugeeritud produkti fenüülatsetüülglutamiinina.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rotipoegade sünnieelne kokkupuude fenüülatsetaadiga (fenüülbutüraadi aktiivne metaboliit) põhjustas kahjustusi kortikaalsetes püramiidrakkudes; dendriitsed lülisambad olid tavalisest pikemad ja õhemad ning nende arv vähenes (vt lõik 4.6).

Kui rotipoegadele manustati subkutaanselt suuri fenüülatsetaadi annuseid (190...474 mg/kg), täheldati vähenenud proliferatsiooni ja neuronite suurenenud kadu, samuti kesknärvisüsteemi müeliini vähenemist. Tserebraalse sünapsi küpsemine oli aeglustunud ja funktsioneerivate närvilõpmete arv ajus vähenenud, mis põhjustas ajukasvu aeglustumist. (vt lõik 4.6).

Naatriumfenüülbutüraat oli negatiivne kahes mutageensustestis, s.t Amesi testis ja mikrotuumade testis. Tulemused näitavad, et naatriumfenüülbutüraat ei põhjustanud Amesi testis mutageenseid toimeid koos metaboolse aktivatsiooniga või ilma. Mikrotuuma testi tulemused näitavad, et naatriumfenüülbutüraadil ei leitud olevat klastogeenset toimet rottidel, keda raviti toksiliste või mittetoksiliste annustega (uuriti 24 ja 48 tundi pärast ühekordset suukaudset manustamist 878 kuni 2800 mg/kg).

Naatriumfenüülbutüraadiga ei ole kartsinogeensuse ja viljakuse uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Suukaudne lahus

Puhastatud vesi
Aspartaam (E951)
Sukraloos
Glütserool
Hüdroksüetüültselluloos

Lõhna- ja maitselisandid

Mustsõstra lõhna- ja maitselisand
Mustsõstra- ja piparmündi lõhna- ja maitseaine, sisaldab propüleenglükooli (E1520).

Sidruni ja piparmündi lõhna- ja maitselisand
Sidruni ja piparmündi lõhna- ja maitseaine.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Suukaudne lahus

Avamata pudel: 3 aastat.
Pärast esmakordset avamist: 4 nädalat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

100 ml merevaigukollane klaaspudel, mis on suletud plastist lapsekindla korgiga.

Olemas on kaht tüüpi pakendid, täpsemalt lisandiga pakend ja ilma lisandita pakend
Igas pakendis on:
- üks merevaigukollane klaaspudel, mis sisaldab 100 ml PHEBURANE'i suukaudset lahust.
- Üks 0,25 sammuga annustamissüstal vahemikus 0,5 g kuni 3 g koos kinnitatud pudeliadapteriga (PIBA). Annustamissüstla skaala vastab naatriumfenüülbutüraadi grammidele.

Lisanditega pakend sisaldab ka järgmist:
- üks merevaigukollane klaaspudel, mis sisaldab 3 ml sidruni ja piparmündi lõhna- ja maitselisandit.
- üks merevaigukollane klaaspudel, mis sisaldab 3 ml mustsõstra lõhna- ja maitselisandit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

PHEBURANE suukaudne lahus on kasutusvalmis.

Manustamine suukaudseks kasutamiseks

1. PHEBURANE suukaudse lahuse pudeli avamiseks suruge kork alla ja keerake seda vasakule;
2. CE-märgisega doseerimissüstal on kinnitatud pudeliadapteri külge;
3. pudeliadapter tuleb asetada/lükata avatud pudeli kaela, kui süstal on selle sees;
4. pudel tuleb ümber pöörata;
5. annustamissüstla kasutamisel tuleb pudelist võtta vajalik PHEBURANE annus (vt lõik 4.2) (mis vastab naatriumfenüülbutüraadi grammide arvule vastavalt ettekirjutusele ja vastava söögikorraga manustatavale kogusele);
6. PHEBURANE annustamissüstal tuleb pudeliadapteri küljest lahti võtta ja seejärel valada annustamissüstlast PHEBURANE suukaudse lahuse kogus klaasi, milles on vähemalt 20 ml vett;
7. PHEBURANE suukaudne lahus maitseb neutraalselt. Maitse parandamiseks võib veeklaasi sisule lisada ühe tilga eelistatud lõhna- ja maitselisandit, veeklaasi õrnalt keerutada ja seejärel segu tarbida (kui üks tilk lõhna- ja maitselisandit ei taga maitsetugevust, võib patsient kasutada 2 tilka);
8. PHEBURANE suukaudse lahusega pudel tuleb sulgeda ilma pudeli kaela sisestatud pudeliadapterit eemaldamata.

Ettevalmistus nasogastraalsondi või gastrostoomi kaudu manustamiseks

PHEBURANE suukaudset lahust võib manustada 2 mm (7...8 prantsuse) ja suuremate tuubidega.

Patsientidel, kellele tuleb manustada naatriumfenüülbutüraati püsivalt või teatud ajal ööpäevast (nt öösel) nasogastraalsondi või gastrostoomi kaudu, võib neid teid kasutada PHEBURANE suukaudse lahuse manustamiseks, järgides alltoodud juhiseid:

1. järgida tuleb ülaltoodud samme 1 kuni 5 suukaudseks manustamiseks;
2. Suukaudne lahus Pheburane on kasutusvalmis ja seda ei ole vaja lahjendada;
3. kasutamisel nasogastraalsondi/gastrostoomi kaudu ei tohi lisada maitselisandit;
4. Ravimpreparaadiga täidetud süstla ots tuleb sisestada nasogastraalsondi/gastrostoomi otsale;
5. Kasutada tuleb annustamissüstla kolbi PHEBURANE suukaudse lahuse annuse manustamiseks nasogastraalsesse sondi/gastrostoomi;
6. sondi tuleb üks kord loputada piisava koguse leige veega ja lasta sellel pärast manustamist tühjaks voolata. Täiskasvanutel tuleb kasutada 20 ml leiget vett. Alla 20 kg kaaluvatele lastel ja vastsündinutel kasutada 3 ml vett.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb utiliseerida vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Madalmaad

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/822/006
EU/1/13/822/007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.07.2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21.03.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti veebisaidil http://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI -PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Madalmaad

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI -PIIRANGUDHANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI –PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDEDMÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja viib läbi nõutavad ravimiohutuse järelevalve alased tegevused ja sekkumised, mis on üksikasjalikult kirjeldatud müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud riskijuhtimiskavas ja riskijuhtimiskava mistahes hilisemates kokkulepitud muudatustes.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

• Euroopa Ravimiameti nõudmisel;

Iga kord, kui riskijuhtimissüsteemi muudetakse, eriti uue teabe saamisel, mis võib kaasa tuua olulise muutuse kasu/riski profiilis või olulise (ravimiohutuse või riskide minimeerimise) verstaposti saavutamise tulemusena.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND JA PUDEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PHEBURANE 483 mg/g graanulid
naatriumfenüülbutüraat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga gramm graanuleid sisaldab 483 mg naatriumfenüülbutüraati.

3. ABIAINED

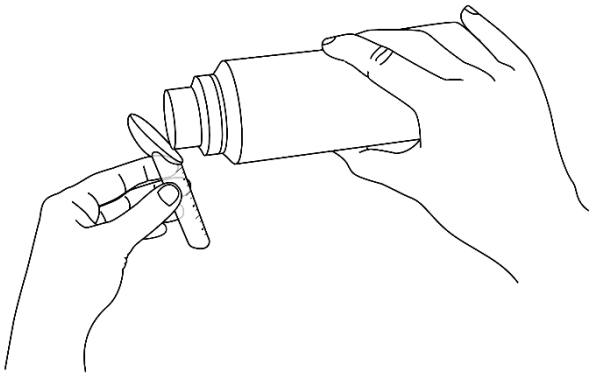
Sisaldab naatriumi ja sahharoosi.
Enne tarvitamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid
Pappkarp: üks pudel 174 g graanulitega
Pudel: 174 g graanuleid

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Kasutage ainult kaasasolevat kalibreeritud mõõtelusikat.



6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:
Pärast esmast avamist kasutada ära 45 päevaga.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/822/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

PHEBURANE 483 mg/g {ainult karbil}

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND JA PUDELI SILT 100 ml

1. RAVIMI NIMETUS

PHEBURANE 350 mg/ml suukaudne lahus
naatriumfenüülbutüraat

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks ml suukaudset lahust sisaldab 350 mg naatriumfenüülbutüraati

3. ABIAINETE LOETELU

Sisaldab aspartaami ja naatriumi.
Karp: mustsõstra lõhna- ja maitselisand sisaldab propüleenglükooli.
Lisateavet vt pakendi infolehelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SISALDUS

Suukaudne lahus

Karp

Üks pudel 100 ml suukaudse lahusega
Üks pudel 3 ml sidruni ja piparmündi lõhna- ja maitselisandiga
Üks pudel 3 ml mustsõstra lõhna- ja maitselisandiga
Üks annustamissüstal + pudeliadapter

Pudeli etikett

100 ml

5. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Kasutage ainult kaasasolevat annustamissüstalt.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8 KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Hävitada 4 nädalat pärast esmast avamist.

9 SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/822/006

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Karp:
PHEBURANE 350 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN

NN

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND JA PUDELI SILT 100 ml

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PHEBURANE 350 mg/ml suukaudne lahus
naatriumfenüülbutüraat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml suukaudset lahust sisaldab 350 mg naatriumfenüülbutüraati

3. ABIAINED

Sisaldab aspartaami ja naatriumi.
Lisateavet vt pakendi infolehelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne lahus

Karp

Üks pudel 100 ml suukaudse lahusega
Üks annustamissüstal + pudeliadapter

Pudeli etikett

100 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Kasutage ainult kaasasolevat annustamissüstalt.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Hävitada 4 nädalat pärast esmast avamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Madalmaad

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/822/007

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Karp:
PHEBURANE 350 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

MUSTSÕSTRA LÕHNA- JA MAITSELISANDI PUDELI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pheburane 350 mg/ml suukaudse lahuse mustsõstra lõhna- ja maitselisand

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Hävitada 4 nädalat pärast esmakordset avamist.

4. PARTII NUMBER

Partii

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3 ml

6. MUU

(E1520) sisaldav.

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

SIDRUNI JA PIPARMÜNDI LÕHNA- JA MAITSELISANDI PUDELI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pheburane 350 mg/ml suukaudse lahuse sidruni ja piparmündimündi lõhna- ja maitselisand

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Hävitada 4 nädalat pärast esmakordset avamist.

4. PARTII NUMBER

Partii

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

PHEBURANE 483 mg/g graanulid
Naatriumfenüülbutüraat

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekri.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord
1. Mis ravim on PHEBURANE ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne PHEBURANE võtmist
3. Kuidas PHEBURANE't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas PHEBURANE't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on PHEBURANE ja milleks seda kasutatakse

PHEBURANE sisaldab toimeainena naatriumfenüülbutüraati, mida määratakse uureatsükli häiretega igas vanuses patsientidele. Selle harvaesineva häirega patsientidel on teatud maksaensüümide vaegus ning seetõttu on nad võimetud elimineerima lämmastiku jääke ammoniaagina.

Lämmastik on valkude koostisosa ja valgud on meie söödava toidu oluline osa. Kui keha lagundab söömise järel valke, kuhjuvad lämmastikujäägid ammoniaagina, sest keha ei ole võimeline neid elimineerima. Ammoniaak on eriti mürgine ajule ning seetõttu võib rasketel juhtudel tekkida teadvuse hägunemine ja kooma.

PHEBURANE aitab organismil lämmastikujääke kõrvaldada, vähendades kehas olevat ammoniaagikogust. PHEBURANE't tuleb kasutada koos dieediga, milles on piiratud valgukogust ja mille on spetsiaalselt teile koostanud arst ja dietoloog. Te peate täpselt dieeti järgima.

2. Mida on vaja teada enne PHEBURANE võtmist

Ärge võtke PHEBURANE't kui te:
- olete naatriumfenüülbutüraadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- olete rase;
- toidate rinnaga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne PHEBURANE võtmist pidage nõu oma arstiga:
- kui kannatate südame paispuudulikkuse (teatud tüüpi südamehaigus, mille korral süda ei suuda pumbata kehasse piisavalt verd) või neerufunktsiooni nõrgenemise all;
- kui teie neeru- või maksafunktsioon on häirunud, sest PHEBURANE väljutatakse organismist maksa ja neerude kaudu.

PHEBURANE ei hoia ära ägedat ülemäärase ammoniaagi sattumist teie verre – seisund, mida peetakse tavaliselt erakorraliseks meditsiiniliseks olukorraks. Kui tekib selline seisund, ilmnevad teil

sümptomid, nagu halb enesetunne (iiveldus), oksendamine, segasus, ja te vajate kohest meditsiinilist abi.

Kui teile määratakse laboratoorsed uuringud, on oluline informeerida arsti PHEBURANE kasutamisest, sest naatriumfenüülbutüraat võib mõjutada teatud analüüside tulemusi (nt vere elektrolüütide või valgusisaldus või maksatalitluse testid).

Kui teil on küsimusi selle ravimi kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Muud ravimid ja PHEBURANE
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Eriti oluline on arsti informeerida, kui võtate ravimeid, mis sisaldavad:
- valproaati (epilepsiaravim),
- haloperidooli (kasutatakse teatavate psüühikahäirete puhul),
- kortikosteroide (ravimid, mida kasutatakse põletikuliste kohtade ravimiseks),
- probenetsiidi (kasutatakse podagraga seotud hüperurikeemia, vere liiga suure kusihappesisalduse ravimiseks).

Need ravimid võivad muuta PHEBURANE toimet ja te vajate sagedamaid vereanalüüse. Kui te ei ole kindel, kas teie poolt võetavad ravimid sisaldavad mainitud toimeaineid, küsige nõu arstilt või apteekrilt.

Rasedus ja imetamine
Ärge kasutage PHEBURANE't raseduse ajal, sest see võib kahjustada teie sündimata last.
Kui olete naine, kes võib rasestuda, peate ravi ajal PHEBURANE'ga kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Lisateabe saamiseks pidage nõu arstiga.

Ärge kasutage PHEBURANE't, kui toidate rinnaga, sest see võib erituda rinnapiima ja mõjutada teie last.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
PHEBURANE ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

PHEBURANE sisaldab naatriumi ja sahharoosi
See ravim sisaldab 124 mg (5,4 mmol) naatriumi 1 grammi naatriumfenüülbutüraadi kohta. Rääkige oma arsti või apteekriga, kui vajate pikema aja jooksul päevas 3 või rohkem grammi, eriti kui teil on soovitatud järgida madala soolasisaldusega (naatrium) dieeti.
Selle ravimi maksimaalne ööpäevane annus sisaldab 2,5 g naatriumile 20 g naatriumfenüülbutüraadi kohta (vastab 125%-le naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel).
Rääkige oma arstile või apteekrile, kui vajate 3 või rohkem grammi ööpäevas pikema aja jooksul, eriti kui teil on soovitatud järgida madala soolasisaldusega (naatriumi) dieeti.

See ravim sisaldab 768 mg sahharoosi 1 grammi naatriumfenüülbutüraadi kohta. Sellega tuleb arvestada, kui teil on suhkurtõbi. Kui teile on öeldud, et te ei talu teatud tüüpi suhkruid, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

3. Kuidas PHEBURANE't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annus

PHEBURANE ööpäevane annus määratakse sõltuvalt teie kehakaalust ja kehapindalast ning kohandatakse teie valgutaluvuse ja dieediga. Te vajate regulaarseid vereanalüüse, et määrata õige ööpäevane annus. Arst ütleb teile graanulite koguse, mida võtma peate.

Manustamisviis
PHEBURANE't tuleb võtta suu kaudu. Kuna see lahustub aeglaselt, ei tohi PHEBURANE't manustada läbi gastrostoomi (voolik, mis on viidud makku läbi kõhuseina) või läbi nasogastraalsondi (voolik, mis on viidud makku nina kaudu).

PHEBURANE't peab kasutama koos vähendatud valgusisaldusega eridieediga.

Te peate PHEBURANE't võtma iga söögi- või toitmiskorra ajal. Väikeste laste puhul võib see olla 4...6 korda ööpäevas.

Arsti poolt määratud PHEBURANE'i annuseid väljendatakse naatriumfenüülbutüraadi kogusena grammides. Selle ravimiga on kaasas kalibreeritud mõõtelusikas, millega saab mõõta korraga kuni 3 g naatriumfenüülbutüraati. Kasutage PHEBURANE annuse mõõtmiseks ainult seda mõõtelusikat. Mõõtelusikat ei tohi kasutada ühegi teise ravimiga.

Annuse mõõtmine.
- Lusikal olevad jooned näitavad PHEBURANE'i kogust naatriumfenüülbutüraadina grammides. Võtke õige kogus vastavalt arsti ettekirjutusele.
- Valage graanulid otse lusikasse, nagu on näidatud pildil (välispakendil ja infolehel).
- Koputage lusikat laual üks kord graanulite taseme ühtlustamiseks ja jätkake vajaduse korral täitmist.

Graanulid võib kohe neelata koos joogiga (vesi, puuviljamahl, valguvabad piimasegud) või selle võib puistata tahkele toidule (nt kartulipuder või õunakaste). Kui te segate graanulid toiduga, tuleb ravimit võtta kohe. See aitab vältida graanulite maitse tekkimist.

Dieedi järgimine ja ravi on eluaegsed.

Kui te võtate PHEBURANE't rohkem kui ette nähtud
Väga suuri naatriumfenüülbutüraadi annuseid manustanud patsientidel on täheldatud:
- uimasust, väsimust, peapööritust ja harvem segasust;
- peavalu;
- maitsemeele muutusi (maitsehäireid);
- kuulmislangust;
- desorientatsiooni;
- mälu halvenemist;
- olemasolevate neuroloogiliste probleemide süvenemist.

Ükskõik millise nimetatud nähu avaldumisel pöörduge toetava ravi saamiseks viivitamatult arsti poole või lähimasse erakorralise meditsiini osakonda.

Kui te unustate PHEBURANE't võtta
Võtke annus niipea kui võimalik koos järgmise söögikorraga. Veenduge, et kahe annuse manustamise vahele jääb 3 tundi. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui oksendate pidevalt, peate ühendust võtma oma arstiga.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida enam kui 1 inimesel 10-st): ebaregulaarsed menstruatsioonid ja menstruatsioonide lakkamine viljakas eas naistel.
Kui olete seksuaalselt aktiivne ning teil jääb menstruatsioon ära, ärge oletage, et see on tingitud PHEBURANE'st. Kui see juhtub, arutage oma arstiga, sest menstruatsioonide lakkamine võib olla tingitud rasedusest (vt ülal lõik „Rasedus ja imetamine") või menopausist.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida enam kui 1 inimesel 100-st): muutused vererakkude arvus (punalibled, valgelibled ja vereliistakud), bikarbonaatide sisalduse muutused veres, isu vähenemine, depressioon, ärrituvus, peavalu, minestamine, vedelikupeetus (tursed), maitsemeele muutused (maitsehäired), kõhuvalu, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, ebanormaalne nahalõhn, lööve, ebanormaalne neerufunktsioon, kaalutõus, muutused laborianalüüsides.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida enam kui 1 inimesel 1000-st): vere punaliblede arvu vähenemine luuüdi talitlushäire tõttu, verevalumid, südame rütmihäired, pärasoole verejooks, maopõletik, maohaavandid, kõhunäärmepõletik.

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas PHEBURANE't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast „EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Pärast esmast avamist tuleb PHEBURANE kasutada ära 45 päeva jooksul.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida PHEBURANE sisaldab
Toimeaine on naatriumfenüülbutüraat.
Üks gramm graanuleid sisaldab 483 mg naatriumfenüülbutüraati.
Teised abiained on suhkrugraanulid (sahharoos ja maisitärklis, vt lõik 2 „PHEBURANE sisaldab sahharoosi"), hüpromelloos, etüültselluloos N7, makrogool 1500, povidoon K25.

Kuidas PHEBURANE välja näeb ja pakendi sisu

PHEBURANE graanulid on valged või tuhmvalged.

Graanulid on lapsekindla korgiga plastpudelites. Kork sisaldab desikanti.
Igas pudelis on 174 g graanuleid.
Igas karbis on üks pudel.

Kaasas on kalibreeritud mõõtelusikas.

Müügiloa hoidja ja tootja
Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Madalmaad
Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

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

Eesti
FrostPharma AB
Tel: +46 824 36 60
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

Lietuva
FrostPharma AB
Tel: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

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

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

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

Nederland
Eurocept International BV
Tel: +31 35 528 39 57
info@euroceptpharma.com

Norge
FrostPharma AB
Tlf: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

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

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

Portugal
Lucane Pharma
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: +46 824 36 60
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: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

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

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

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

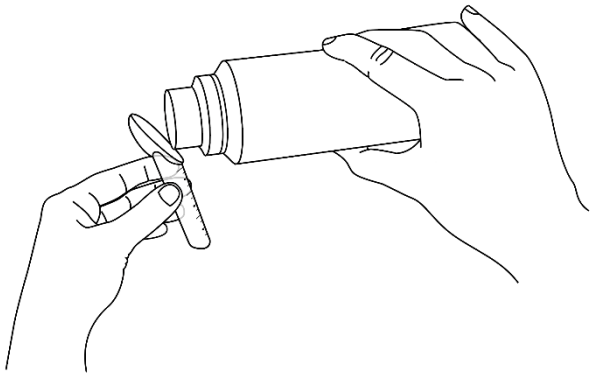
Suomi/Finland
FrostPharma AB
Puh/Tel: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

Sverige
FrostPharma AB
Tel: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

Infolehte on viimati uuendatud:

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.



Pakendi infoleht: Teave patsiendile

PHEBURANE 350 mg/ml suukaudne lahus
naatriumfenüülbutüraat

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest see sisaldab teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla teistele kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on suukaudne lahus PHEBURANE ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne PHEBURANE võtmist
3. Kuidas PHEBURANE't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas PHEBURANE't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on PHEBURANE ja milleks seda kasutatakse

PHEBURANE sisaldab toimeainena naatriumfenüülbutüraati, mida kasutatakse uureatsükli häiretega patsientide raviks. Need harvaesinevad häired on tingitud teatud maksaensüümide puudusest, mis on vajalikud ammoniaagina esineva jääklämmastiku kõrvaldamiseks.

Lämmastik on valkude ehitusplokk, mis on oluline osa toidust, mida me sööme. Kuna keha lagundab valku pärast söömist, koguneb jääklämmastik ammoniaagi kujul, sest keha ei suuda seda kõrvaldada. Ammoniaak on eriti mürgine ajule ja põhjustab rasketel juhtudel teadvuse taseme langust ja koomat.

PHEBURANE aitab organismil kõrvaldada lämmastikujääke, vähendades ammoniaagi kogust organismis. Suukaudset lahust PHEBURANE tuleb siiski kasutada koos valkude vähendatud sisaldusega dieediga, mille on spetsiaalselt teile välja töötanud arst ja dietoloog. Peate seda dieeti hoolikalt järgima.

2. Mida on vaja teada enne PHEBURANE'i võtmist

Ärge võtke PHEBURANE't:
- kui olete naatriumfenüülbutüraadi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui olete rase;
- kui toidate last rinnaga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne PHEBURANE võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:
- kannatate südame paispuudulikkust (südamehaigus, mille korral süda ei suuda pumbata kehasse piisavalt verd) või neerufunktsiooni halvenemise all.
- teie neeru- või maksatalitus on häirunud, kuna suukaudne lahus PHEBURANE eritub organismist neerude ja maksa kaudu.

PHEBURANE ei hoia ära ägedat ülemäärase ammoniaagi sattumist teie verre - seisund, mida peetakse tavaliselt erakorraliseks meditsiiniliseks olukorraks. Kui see juhtub, ilmnevad teil sellised sümptomid nagu iiveldus, oksendamine, segasus ja te vajate kiireloomulist arstiabi.

Kui te vajate laboratoorseid analüüse, on oluline arstile meelde tuletada, et te võtate suukaudset lahust PHEBURANE, kuna naatriumfenüülbutüraat võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüside tulemusi (nt vere elektrolüüte või valke või maksafunktsiooni analüüse)

Kahtluse korral pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Muud ravimid ja PHEBURANE
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Eriti oluline on öelda oma arstile, kui te võtate ravimeid, mis sisaldavad järgnevat:
- valproaat (epilepsiaravim);
- haloperidool (kasutatakse teatud psühhootiliste häirete korral);
- kortikosteroidid (ravimid, mida kasutatakse põletikuliste kehapiirkondade leevendamiseks);
- probenetsiid (podagraga seotud hüperurikeemia, vere kõrge kusihappesisalduse raviks).

Need ravimid võivad muuta PHEBURANE toimet ja teil on vaja sagedamaid vereanalüüse. Kui te ei ole kindel, kas teie ravimid sisaldavad neid aineid, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus ja imetamine
Ärge kasutage PHEBURANE't raseduse ajal, sest see ravim võib kahjustada teie sündimata last.

Kui te olete naine, kes võib rasestuda, **peate ravi ajal PHEBURANE'ga kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid**. Lisateabe saamiseks pidage nõu oma arstiga.

Ärge kasutage PHEBURANE't imetamise ajal, sest see ravim võib erituda rinnapiima ja kahjustada teie last.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Suukaudne lahus PHEBURANE ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

Suukaudne lahus PHEBURANE sisaldab naatriumi
Ravim sisaldab 124 mg (5,4 mmol) naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) igas naatriumfenüülbutüraadi annuses. See on võrdne 6,2%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatavast ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.
Selle ravimi maksimaalne ööpäevane annus sisaldab 2,5 g naatriumi (vastab 125%-le naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel).
Rääkige oma arstile või apteekrile, kui vajate 3 või rohkem grammi ööpäevas pikema aja jooksul, eriti kui teil on soovitatud järgida madala soolasisaldusega (naatriumi) dieeti.

Suukaudne lahus PHEBURANE sisaldab aspartaami
See ravim sisaldab 5,7 mg aspartaami ühe grammi naatriumfenüülbutüraadi annuse kohta. Aspartaam on fenüülalaniini allikas. See võib olla kahjulik, kui teil on fenüülketonuuria (PKU), haruldane geneetiline haigus, mille korral fenüülalaniin koguneb, kuna organism ei suuda seda korralikult eemaldada.

Mustsõstra lõhna- ja maitselisand sisaldab propüleenglükooli
See ravim sisaldab 26,55 mg propüleenglükooli ühes tilgas.

Kui teie laps on vähem kui nelja nädala vanune, pidage enne selle ravimi andmist nõu oma arsti või apteekriga, eriti kui lapsele manustatakse teisi propüleenglükooli või alkoholi sisaldavaid ravimeid.

3. Kuidas PHEBURANE suukaudset lahust võtta

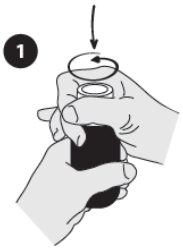
Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annus
PYHEBURANE suukaudse lahuse ööpäevane annus põhineb teie kehakaalul või kehapinnal ning seda kohandatakse vastavalt teie valgu taluvusele ja dieedile. Õige ööpäevase annuse määramiseks on vaja regulaarseid vereanalüüse. Teie arst ütleb teile, millises koguses peate vedelikku tarbima.

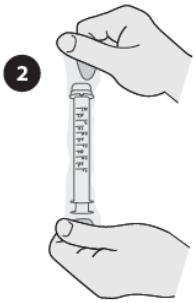
Manustamisviis
PHEBURANE suukaudset lahust tuleb võtta koos toiduga.
PHEBURANE suukaudse lahuse annuse mõõtmiseks kasutage ainult PHEBURANE suukaudse lahusega kaasasolevat annustamissüstalt. Ärge kasutage annuse manustamiseks teisi seadmeid/lusikaid/süstlaid. Süstal on 0,25 sammuga vahemikus 0,5 g kuni 3 g. Annustamissüstla skaala vastab naatriumfenüülbutüraadi grammidele. Suukaudse lahuse PHEBURANE manustamiseks järgige alltoodud juhiseid:

Manustamine suukaudseks kasutamiseks

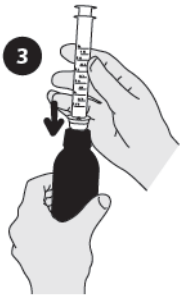
1. Avage PHEBURANE suukaudse lahuse pudel, surudes kork alla ja keerates seda vasakule.



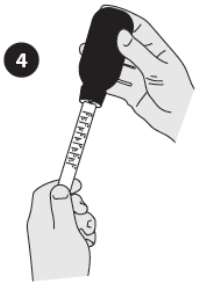
2. Võtke kotikesest CE-märgistusega annustamissüstal koos kinnitatud pudeliadapteriga.



3. Asetage (lükake) adapter pudeli kaelale, kui süstal on adapteris.

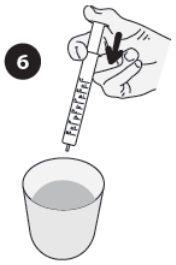


4. Pöörake pudel ümber.

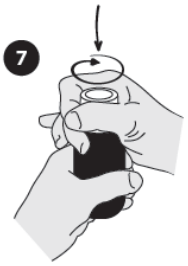


5. Võtke pudelist vajalik kogus PHEBURANE suukaudset lahust (võrdne arsti poolt määratud naatriumfenüülbutüraadi grammide arvuga), kasutades annustamissüstalt.

6. Võtke PHEBURANE suukaudse lahuse annustamissüstal adapterist välja ja valage annustamissüstlas olev kogus PHEBURANE suukaudset lahust klaasi, milles on vähemalt 20 ml vett.

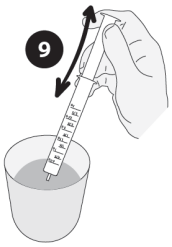


7. Sulgege PHEBURANE suukaudse lahuse pudel ilma pudeli kaela sisestatud pudeliadapterit eemaldamata.



8. Kui kasutate **lisanditega** pakendit, lisage klaasile veele **üks tilk** (mustsõstra või sidruni ja piparmündi) lõhna- ja maitselisandit, keerutage õrnalt ja jooge (kui üks tilk lõhna- ja maitselisandit ei taga teile sobivat maitsetugevust, võite kasutada 2 tilka).
Kui kasutate **ilma lisanditeta** pakendit, keerutage õrnalt ja jooge.

9. Pärast iga manustamist peske süstalt ainult külma või leige veega.



PHEBURANE suukaudset lahust tuleb võtta koos proteiinisisaldust vähendava eridieediga.

PHEBURANE suukaudset lahust tuleb võtta iga söögikorra või söötmise ajal. Väikelastel võib see olla 4...6 korda ööpäevas.

PHEBURANE suukaudset lahust võib manustada ka nasogastraalse sondi või gastrostoomi kaudu. PHEBURANE Suukaudset lahust võib manustada 2 mm (prantsuse 7...8) ja suuremate sondidega. Kasutage annuse mõõtmiseks kaasasolevat suukaudset süstalt ja järgige alltoodud juhiseid:

Ettevalmistus nasogastraalsondi või gastrostoomi kaudu manustamiseks

1. *Suukaudseks kasutamiseks järgige manustamisviisi* samme 1 kuni 5;
2. Pheburane suukaudne lahus on kasutusvalmis ja seda ei ole vaja lahjendada;
3. Kasutamisel nasogastraalse sondi/gastrostoomi kaudu **ei tohi lisada lõhna- ja maitselisandit**;
4. Sisestage ravimiga täidetud süstla ots nasogastraalsondi/gastrostoomi otsa;
5. Kasutage annustamissüstla kolbi, et manustada ettenähtud annus PHEBURANE suukaudset lahust nasogastraalsondi/gastrostoomi;
6. Pärast iga manustamist tuleb tuubi üks kord loputada piisava koguse leige veega ja lasta sel välja voolata. Täiskasvanutel tuleb kasutada 20 ml leiget vett. Alla 20 kg kaaluvatele lastel ja vastsündinutel kasutada 3 ml vett.

Te peate seda ravimit võtma ja järgima dieeti kogu oma elu jooksul.

Kui te võtate PHEBURANE suukaudset lahust rohkem kui ette nähtud
Patsientidel, kes on võtnud väga suuri naatriumfenüülbutüraadi annuseid, on esinenud:
- unisus, väsimus, peapööritus ja harvem segasus;
- peavalu;
- maitsetundlikkuse muutused (maitsetundlikkuse häired);
- kuulmise halvenemine;
- desorientatsioon;
- mäluhäired;
- olemasolevate neuroloogiliste seisundite halvenemine.

Kui teil tekib mõni neist sümptomitest, võtke toetava ravi saamiseks kohe ühendust oma arstiga või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga.

Kui te unustate PHEBURANE suukaudset lahust võtta
Võtke annus niipea kui võimalik järgmise söögikorra ajal. Veenduge, et kahe annuse vahele jääks vähemalt 3 tundi. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Püsiva oksendamise korral võtke kohe ühendust oma arstiga.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st)
ebaregulaarne menstruatsioon ja menstruatsiooni peatumine fertiilsetel naistel.
Kui olete seksuaalselt aktiivne ja teie menstruatsioon lõpeb täielikult, ärge eeldage, et see on põhjustatud PHEBURANE suukaudsest lahusest. Kui see juhtub, arutage seda oma arstiga, sest menstruatsiooni puudumine võib olla tingitud rasedusest (vt eespool lõiku „Rasedus ja imetamine“) või menopausist.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui 1 inimesel 100-st)
muutused vererakkude arvus (punalibled, valgelibled ja vereliistakud), muutused vesinikkarbonaadi koguses veres, söögiisu vähenemine, depressioon, ärrituvus, peavalu, minestamine, vedelikupeetus (turse), maitsetundlikkuse muutused (maitsetundlikkuse häired), kõhuvalu, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, ebatavalinee nahk, lööve, ebanormaalne neerufunktsioon, kehakaalu tõus, laboratoorsete analüüside tulemuste muutused.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui 1 inimesel 1000-st)
vere punaliblede vähesus luuüdi puudulikkuse tõttu, verevalumid, südame rütmihäired, pärasoole verejooks, maopõletik, maohaavand, kõhunäärmepõletik.

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada www.ravimiamet.ee kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas PHEBURANE suukaudset lahust PHEBURANE säilitada

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage suukaudset lahust PHEBURANE pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudeli sildil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Kui PHEBURANE suukaudse lahuse pudel on esmaselt avatud, peate ravimi ära kasutama 4 nädala jooksul pärast avamist. Pudel tuleb ära visata isegi siis, kui see ei ole tühi.

Pärast lõhna- ja maitselisandi pudeli esmast avamist tuleb see ära kasutada 4 nädala jooksul pärast avamist. Pudel tuleb ära visata isegi siis, kui see ei ole tühi.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave
Olemas on kaht tüüpi pakendid, täpsemalt lisandiga pakend ja ilma lisandita pakend

Mida PHEBURANE suukaudne lahus sisaldab
- Toimeaine on naatriumfenüülbutüraat. Üks ml vedelikku sisaldab 350 mg naatriumfenüülbutüraati.

- Teised koostisosad on: puhastatud vesi, aspartaam (E951), sukraloos (E955), glütserool (E422), hüdroksüetüültselluloos (E1525) (vt lõik 2 „Suukaudne lahus PHEBURANE sisaldab aspartaami“).

Lisanditega pakend sisaldab ka järgmist:
Lõhna- ja maitselisandid:

- Mustsõstra lõhna- ja maitselisand sisaldab mustsõstra ja piparmündi lõhna- ja maitseainet ning propüleenglükooli (E1520).
- Sidruni ja piparmündi lõhna- ja maitselisand sisaldab sidruni ja piparmündi lõhna- ja maitseainet.

Kuidas PHEBURANE suukaudne lahus välja näeb ja pakendi sisu
Suukaudne lahus PHEBURANE on selge, värvitu kuni kahvatukollane vedelik.

Igas pakendis on:
- üks merevaigukollane klaaspudel, mis sisaldab 100 ml suukaudset lahust ja mis on suletud plastist lapsekindla korgiga;
- üks annustamissüstal vahemikus 0,5 g kuni 3 g 0,25 sammuga annuse mõõtmiseks naatriumfenüülbutüraadi grammides;
- pudeliadapter.

Lisanditega pakend sisaldab ka järgmist:
- üks merevaigukollane klaaspudel, mis sisaldab 3 ml sidruni ja piparmündi lõhna- ja maitselisandit;
- üks merevaigukollane klaaspudel, mis sisaldab 3 ml mustsõstra lõhna- ja maitselisandit.

Müügiloa hoidja ja tootja
Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Madalmaad

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tél/Tel: +31 3 5528 3957
info@lucanepharma.com

Lietuva
FrostPharma AB
Tel: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

България
Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Тел.: +31 3 5528 3957
info@lucanepharma.com

Luxembourg/Luxemburg
Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tél/Tel: +31 3 5528 3957
info@lucanepharma.com

Česká republika
Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tél/Tel: +31 3 5528 3957
info@lucanepharma.com

Magyarország
Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 3 5528 3957
info@lucanepharma.com

Danmark
FrostPharma AB
Tlf: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

Deutschland
Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 3 5528 3957
info@lucanepharma.com

Eesti
FrostPharma AB
Tel: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

Ελλάδα
Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Τηλ: +31 3 5528 3957
info@lucanepharma.com

España
Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 3 5528 3957
info@lucanepharma.com

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

Hrvatska
Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 3 5528 3957
info@lucanepharma.com

Ireland
Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 3 5528 3957
info@lucanepharma.com

Ísland
FrostPharma AB
Simi: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

Malta
Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 3 5528 3957
info@lucanepharma.com

Nederland
Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 3 5528 3957
info@euroceptpharma.com

Norge
FrostPharma AB
Tlf: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

Österreich
Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 3 5528 3957
info@lucanepharma.com

Polska
Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 3 5528 3957
info@lucanepharma.com

Portugal
Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 3 5528 3957
info@lucanepharma.com

România
Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 3 5528 3957
info@lucanepharma.com

Slovenija
Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 3 5528 3957
info@lucanepharma.com

Slovenská republika
Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 3 5528 3957
info@lucanepharma.com

Italia
Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 3 5528 3957
info@lucanepharma.com

Suomi/Finland
FrostPharma AB
Pub/Tel: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

Κύπρος
Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Τηλ: +31 3 5528 3957
info@lucanepharma.com

Sverige
FrostPharma AB
Tel: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

Latvija
FrostPharma AB
Tel: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

Seal asuvad ka lingid teistele haruldaste haiguste ja ravi veebisaitidele.