

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PHEBURANE 483 mg/g granulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs grams granulu satur 483 mg nātrija fenilbutirāta (sodium phenylbutyrate).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību:

katrs nātrija fenilbutirāta grams satur 124 mg (5,4 mmol) nātrija un 768 mg saharozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Granulas.

Baltas līdz gandrīz baltas granulas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

PHEBURANE izmanto papildu terapijai hronisku urīnvielas cikla traucējumu ārstēšanā, kas ietver karbamila fosfāta sintetāzes, ornitīna transkarbamilāzes vai arginīna sukcināta sintetāzes deficīta gadījumus.

Šīs zāles ir indicētas visiem pacientiem ar *neonātālajā* periodā sākušos slimību (pilnīgs enzīmu deficīts, kas izpaužas pirmo 28 dzīves dienu laikā). Tās ir indicētas arī pacientiem ar *vēlīni* sākušos slimību (daļējs enzīmu deficīts, kas izpaužas pēc pirmā dzīves mēneša), kuriem anamnēzē ir hiperamonēmiskā encefalopātija.

4.2. Devas un lietošanas veids

PHEBURANE lietošana jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze urīnvielas cikla traucējumu ārstēšanā.

Devas

Diennakts devu nosaka individuāli, ņemot vērā pacienta proteīnu panesību un augšanai un attīstībai nepieciešamo proteīnu daudzumu dienā.

Parastā kopējā nātrija fenilbutirāta diennakts deva pēc klīniskās pieredzes datiem ir:

- 450 – 600 mg/kg dienā jaundzimušajiem, zīdaiņiem un bērniem, kuri sver mazāk nekā 20 kg;
- 9,9 – 13,0 g/m² dienā bērniem, kuri sver vairāk nekā 20 kg, pusaudžiem un pieaugušajiem.

Nātrija fenilbutirāta devu, kas pārsniedz 20 g dienā, drošums un efektivitāte nav pierādīta.

Terapijas uzraudzība

Jāseko, lai amonjaka, arginīna, galveno aminoskābju (īpaši sazarotās ķēdes aminoskābju) un karnitīna līmenis plazmā un olbaltumvielu daudzums serumā atbilstu normai. Plazmas glutamīna līmenim jābūt zemākam par 1000 μmol/l.

Uztura režīms

PHEBURANE lietošanas laikā uzturā jāierobežo olbaltumvielu daudzums un dažos gadījumos diēta jāpapildina ar svarīgākajām aminoskābēm un karnitīnu.

Pacientiem ar diagnosticētu neonātālajā periodā sākušos karbamilfosfāta sintetāzes vai ornitīna transkarbamilāzes deficīta slimības formu papildus jālieto citrulīns vai arginīns atbilstoši devām – 0,17 g/kg dienā vai 3,8 g/m² dienā.

Pacientiem ar diagnosticētu arginīna sukcināta sintētāzes deficīta slimību papildus jālieto arginīns atbilstoši devām – 0,4 – 0,7 g/kg dienā vai 8,8 – 15,4 g/m² dienā.

Ja jāpalielina kaloriju skaits uzturā, ieteicams lietot olbaltumvielas nesaturošus produktus.

Īpašās populācijas

Nieru un aknu darbības traucējumu gadījumā

Tā kā nātrija fenilbutirāta vielmaiņa un izvadīšana notiek caur aknām un nierēm, lietojot *PHEBURANE*, pacientiem ar aknu vai nieru mazspēju, jāievēro piesardzība.

Lietošanas veids

PHEBURANE jālieto iekšķīgi. *PHEBURANE* nedrīkst ievadīt caur nazogastrālo vai gastrostomas zondi to lēnās šķīdības dēļ.

Kopējā *PHEBURANE* diennakts deva jāsadala vienādās daļās un jālieto katras maltītes vai barošanas laikā (piemēram, četras līdz sešas reizes dienā maziem bērniem). Granulas var norīt tiešā veidā kopā ar dzērienu (ūdeni, augļu sulām, zīdaiņiem paredzēto piena maisījumu bez olbaltumvielām) vai, uzberot uz biezas konsistences ēdiena (kartupeļu biežputras, ābolu biezeņa pilnas karotes apjomu); šajā gadījumā ir svarīgi to ieņemt nekavējoties, lai izvairītos no ēdiena garšas izmaiņām.

PHEBURANE deva ir izteikta nātrija fenilbutirāta gramos. Tiek nodrošināta kalibrēta mērkarote. Tā ir ar 250 mg gradāciju, un tajā ietilpst līdz 3 g nātrija fenilbutirāta.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām, kas minētas 6.1. apakšpunktā.
- Grūtniecība.
- Barošanas ar krūti periods.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Klīniski nozīmīgu elektrolītu sastāvs.

- *PHEBURANE* satur 124 mg (5,4 mmol) nātrija vienā nātrija fenilbutirāta gramā, kas atbilst 2,5 g (108 mmol) nātrija uz 20 g nātrija fenilbutirāta, kas ir maksimālā diennakts deva. Tāpēc pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju vai smagu nieru mazspēju, kā arī klīniskos apstākļos, kas saistās ar nātrija aizturi vai tūsku, *PHEBURANE* jālieto piesardzīgi.
- Terapijas laikā jākontrolē kālija daudzums serumā, jo fenilacetilglutamīna izvadīšana caur nierēm var izraisīt kālija zudumu ar urīnu.

Vispārīgi apsvērumi

- Pat ārstējoties, daudziem pacientiem var rasties akūta hiperamonēmiska encefalopātija.
- *PHEBURANE* nav ieteicama akūtas hiperamonēmijas ārstēšanai, kuras gadījumā jāsniedz neatliekamā medicīniskā palīdzība.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

- Šīs zāles satur 124 mg (5,4 mmol) nātrija 1 gramāgranulu, kas ir līdzvērtīgi 6,2% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.
- Šo zāļu maksimālā dienas deva satur 2,5 g nātrija 20 gramos granulu, kas ir līdzvērtīgi 125% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.
- Tiek uzskatīts, ka *PHEBURANE* sastāvā ir daudz nātrija. Tas īpaši jāņem vērā tiem, kuriem ir ieteikts ievērot zema satura sāls diētu.
- Šīs zāles satur 768 mg saharozes 1 gramā granulu. Tas jāņem vērā pacientiem ar cukura diabētu. Pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, glikozes – galaktozes malabsorbciju vai saharāzes – izomaltāzes nepietiekamību nevajadzētu lietot šīs zāles.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga probenecīda lietošana var kavēt to vielu izvadīšanu caur nierēm, kas veidojas probenecīda mijiedarbības rezultātā ar nātrija fenilbutirātu. Ir publikācijas par haloperidola un valproāta izraisītu

hiperamonēmiju. Kortikosteroīdi var izraisīt organisma olbaltumvielu sabrukšanu, un tā rezultātā palielinās amonjaka līmenis asins plazmā. Lietojot šīs zāles, ieteicams biežāk pārbaudīt plazmas amonjaka līmeni.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm
Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par nātrija fenilbutirāta lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pheburane lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti

Pieejamie farmakoloģiskie/toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par nātrija fenilbutirāta/metabolītu izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav zināms, vai nātrija fenilbutirāts/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. *Pheburane* ir kontrindicēts barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Nav pieejamu pierādījumu par nātrija fenilbutirāta ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

PHEBURANE irniecīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskos pētījumos ar nātrija fenilbutirātu 56 % pacientu bija vismaz viena nevēlama blakusparādība, un 78 % gadījumu tās netika uzskatītas par saistītām ar nātrija fenilbutirātu.

Blakusparādības skāra galvenokārt reproduktīvo sistēmu un kuņģa-zarnu traktu.

Zāļu nevēlamo blakusparādību tabula

Turpmāk redzamajā tabulā visas blakusparādības ir uzskaitītas pēc orgānu sistēmām un sastopamības biežuma. Biežums ir definēts kā: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā zāļu blakusparādībā
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	Bieži	Anēmija, trombocitopēnija, leukopēnija, leukocitoze, trombocitoze
	Retāk	aplastiska anēmija, ekhimoze
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Bieži	metaboliskā acidoze, alkaloze, samazināta ēstgriba
<i>Psihiskie traucējumi</i>	Bieži	depresija, aizkaitināmība
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Bieži	ģībbonis, galvassāpes
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	Bieži	tūska
	Retāk	aritmija
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Bieži	sāpes vēderā, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, garšas sajūtas traucējumi
	Retāk	pankreatīts, peptiska čūla, asiņošana no taisnās zarnas, gastrīts
<i>Ādas un zemādas audu bojājums</i>	Bieži	izsitumi, patoloģiska ādas smarža
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	Bieži	nieru tubulāra acidoze
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>	Ļoti bieži	amenoreja, neregulāras menstruācijas
<i>Izmeklējumi</i>	Bieži	Samazināts kālija, albumīna, kopējā olbaltuma un fosfāta daudzums asinīs. Palielināts sārmainās fosfatāzes, transamināžu, bilirubīna, urīnskābes, hlorīdu, fosfātu un nātrija līmenis asinīs. Palielināta ķermeņa masa

Atsevišķu zāļu nevēlamo blakusparādību apraksts

Zināms iespējami toksisks nātrija fenilbutirāta (450 mg/kg dienā) efekts 18 gadus vecai meitenei ar anoreksiju, kurai attīstījās metaboliskā encefalopātija, saistīta ar laktacidozi, smagu hipokaliēmiju, pancitopēniju, perifērisku neiropātiju un pankreatītu. Viņa atveseļojās pēc devas samazināšanas, izņemot recidivējošas pankreatīta epizodes, kuru rezultātā tika nolemts ārstēšanu pārtraukt.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ir zināms viens nejaušas pārdozēšanas gadījums piecus mēnešus vecam zīdaiņam ar vienreizēju devu 10 g (1370 mg/kg). Pacientam sākās caureja, parādījās uzbudinājums un metaboliskā acidoze ar hipokaliēmiju. Pacients atveseļojās 48 stundu laikā pēc simptomātiskas ārstēšanas uzsākšanas.

Šie simptomi saistās ar fenilacetāta, kas uzrāda devu ierobežojošu neirotoksisku iedarbību, ievadot intravenozi līdz 400 mg/kg dienā, akumulāciju. Neirotoksicitātes izpausmes bija galvenokārt miegainība, nogurums un neskaidra sajūta galvā. Retāk novēroja apjukumu, galvassāpes, garšas sajūtas traucējumus, dzirdes pavājināšanos, dezorientāciju, atmiņas traucējumus un pastāvošas neiropātijas saasināšanos.

Pārdozēšanas gadījumā ārstēšana jāpārtrauc un jāuzsāk uzturoša terapija. Labvēlīga iedarbība var būt hemodialīzei vai peritoneālai dialīzei.

5. FARMOKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmkoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējoši līdzekļi, dažādi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējoši līdzekļi, ATK kods: A16AX03.

Darbības mehānisms un farmakodinamiskie efekti

Nātrija fenilbutirāts ir priekšzāles un tiek ātri metabolizēts par fenilacetātu. Fenilacetāts ir metaboliski aktīva viela, kas konjugē ar glutamīnu acetilācijas procesā, veidojot fenilacetilglutamīnu, kas tiek izvadīts caur nierēm. Molu līmenī fenilacetilglutamīnu var salīdzināt ar urīnvielu (abi satur 2 molus slāpekļa), tāpēc tas nodrošina alternatīvu atlieku slāpekļa izvadīšanai.

Klīniskā iedarbība un drošums

Pamatojoties uz pētījumiem par fenilacetilglutamīna ekskreciju pacientiem ar urīnvielas cikla traucējumiem, var secināt, ka katrs saņemtais grams nātrija fenilbutirāta organismā veido 0,12 – 0,15 g slāpekli saturošu fenilacetilglutamīnu. Rezultātā nātrija fenilbutirāts samazina paaugstināto amonjaka un glutamīna līmeni plazmā pacientiem ar urīnvielas cikla traucējumiem. Ir svarīgi jau agrīni noteikt diagnozi un nekavējoties sākt ārstēšanu, lai veicinātu atveseļošanos un nodrošinātu labu klīnisko rezultātu.

Pacientiem ar *vēlīni-sākušos* deficītu, to vidū sievietēm ar heterozigotu ornitīna transkarbamilāzes deficītu, kuras atveseļojās pēc hiperamonēmiskas encefalopātijas un turpmāk hroniski tika ārstētas ar olbaltumvielu ierobežojumu uzturā un nātrija fenilbutirātu, izdzīvošanas rādītājs bija 98 %. Lielākai daļai pārbaudīto pacienšu IQ testa rezultāti bija robežās no zemas līdz vidējai/robežstāvokļa garīgai atpalicībai. Viņu kognitīvās spējas rādītāji fenilbutirāta terapijas laikā saglabājās relatīvi nemainīgi. Iespējams, ka ārstēšana neietekmēs jau esošos neiroloģiskos traucējumus, un dažiem pacientiem var turpināties neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās.

PHEBURANE var būt nepieciešamas visas dzīves garumā, izņemot gadījumus, kad tiek veikta ortotopiska aknu transplantācija.

Pediatriiskā populācija

Senāk *neonatalajā* periodā urīnvielas cikla traucējumu saslīmšanas forma beidzās gandrīz viennozīmīgi letāli pirmā dzīves gada laikā, pat ja ārstēšanā izmantoja peritoneālo dialīzi un neaizstājamās aminoskābes vai to bezslāpekļa analogus. Kad ārstēšanā sāka izmantot hemodialīzi, alternatīvus “atlieku” slāpekļa izvadīšanas veidus (nātrija fenilbutirātu, nātrija benzoātu un nātrija fenilacetātu), diētu ar ierobežotu olbaltumvielu saturu un dažos gadījumos galveno aminoskābju papildus ievadīšanu, izdzīvošanas līmenis jaundzimušajiem, kuriem diagnoze noteikta tūlīt pēc dzimšanas (bet pirmā dzīves mēneša laikā), palielinājās līdz gandrīz 80%, nāve iestājās lielākoties akūtu hiperamonēmisku encefalopātiju gadījumos. Pacientiem ar neonatāli sākušos saslīmšanas formu bieži novēroja garīgu atpalicību.

Pacientiem, kuriem diagnoze tika noteikta grūtniecības laikā un kuri tika ārstēti pirms jebkādu hiperamonēmiskās encefalopātijas simptomu parādīšanās, izdzīvošana bija 100%, bet pat lielai daļai šo pacientu vēlāk parādījās kognitīvi traucējumi vai citas neiroloģiskas problēmas.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ir noskaidrots, ka fenilbutirāts oksidējoties pārvēršas par fenilacetātu, kas tiek enzimatiski konjugēts ar glutamīnu, veidojot fenilacetilglutamīnu aknās un nierēs. Fenilacetātu hidrolizē arī aknu un asins esterāzes.

Dati par fenilbutirāta un tā metabolītu koncentrāciju plazmā un urīnā tika iegūti pētījumos ar veseliem pieaugušiem cilvēkiem, tukšā dūšā dodot tiem 5 g nātrija fenilbutirāta, un pētījumos ar pacientiem, kuriem ir urīnvielas cikla traucējumi, hemoglobīnopātijas un ciroze un kuri saņēma vienreizējas un atkārtotas devas līdz 20 g dienā iekšķīgi (nekontrolēti pētījumi). Tika pētīta arī fenilbutirāta un tā metabolītu iedarbība pacientiem ar ļaundabīgām slimībām, ievadot intravenozi nātrija fenilbutirātu (līdz 2 g/m²) vai fenilacetātu.

Uzsūkšanās

Fenilbutirāts ātri uzsūcas, ja to lieto tukšā dūšā. Pēc vienreizējas iekšķīgas 5 g nātrija fenilbutirāta devas lietošanas granulu veidā nosakāmu fenilbutirāta līmeni plazmā konstatēja pēc 15 minūtēm. Vidējais laiks līdz maksimālas koncentrācijas sasniegšanai bija 1 stunda, un maksimālā koncentrācija 195 mcg/ml. Eliminācijas pusperiods bija 0,8 stundas.

Uzņemtās barības ietekme uz uzsūkšanās procesu nav zināma.

Izkliede

Fenilbutirāta izklijes tilpums ir 0,2 l/kg.

Biotransformācija

Pēc vienreizējas devas – 5 g nātrija fenilbutirāta saņemšanas granulu veidā nosakāms fenilacetāta un fenilacetilglutamīna līmenis plazmā tika konstatēts attiecīgi pēc 30 un 60 minūtēm. Vidējais laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai bija attiecīgi 3,55 un 3,23 stundas, un maksimālā koncentrācija bija attiecīgi 45,3 un 62,8 µg/ml. Eliminācijas pusperiods bija attiecīgi 1,3 un 2,4 stundas.

Pētījumi ar lielām intravenozi ievadītām fenilacetāta devām atklāja nelineāru farmakokinētiku, ko raksturo piesātināms metabolisms līdz fenilacetilglutamīnam. Atkārtota fenilacetāta lietošana liecina par klirensa indukciju.

Lielākai daļai pacientu ar urīnvielas cikla traucējumiem vai hemoglobīnopātijām, kas saņem dažādas fenilbutirāta devas (300 – 650 mg/kg dienā līdz 20 g dienā) pēc neēšanas vienu nakti fenilacetātu plazmā konstatēt nevar. Pacientiem ar traucētu aknu darbību fenilacetāta pārvēršanās par fenilacetilglutamīnu var noritēt lēnāk. Trim cirozes pacientiem (no 6), kuri iekšķīgi atkārtoti saņēma nātrija fenilbutirātu (20 g dienā trīs devās) līdz trešajai dienai saglabājās augsts fenilacetāta līmenis plazmā, kas bija piecas reizes lielāks nekā pēc pirmās devas saņemšanas.

Pētot fenilbutirāta un fenilacetāta farmakokinētiskos parametrus brīvprātīgajiem, tika novērota atšķirība starp dažādiem dzimumiem (AUC un C_{max} apmēram par 30 – 50% lielāki sievietēm), bet tas nav attiecināms uz fenilacetilglutamīnu. To var izskaidrot ar nātrija fenilbutirāta lipofīlajām īpašībām un no tām izrietošām izkliedes tilpuma atšķirībām.

Ekskrēcija

Apmēram 80 – 100% šo zāļu tiek izvadīti caur nierēm 24 stundu laikā kā konjugētā viela fenilacetilglutamīns.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pakļaujot žurku mazuļus fenilacetāta (fenilbutirāta aktīvais metabolīts) iedarbībai prenatalā periodā, attīstījās kortikālo piramidālo šūnu bojājums; nervu šūnu dendrītiskie izaugumi bija garāki, tievāki un mazākā skaitā nekā vajadzētu būt (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Kad žurku mazuļiem zemādā ievadīja lielas devas fenilacetāta (190 – 474 mg/kg), novēroja samazinātu proliferāciju un pastiprinātu neironu sabrukšanu, kā arī mielīna samazināšanos CNS. Smadzeņu sinapšu nobriešana bija aizkavēta, un funkcionējošo nervgaļu skaits smadzenēs samazinājās, kā rezultātā tika traucēta smadzeņu augšana (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Nātrija fenilbutirātam bija negatīvi divi mutagenitātes testi, t.i., Eimsa tests un kodoliņu tests. Rezultāti rāda, ka nātrija fenilbutirātam nav mutagēna iedarbība Eimsa testā, veicot to ar metabolisko aktivizēšanu vai bez tās. Kodoliņu testa rezultāti norāda, ka nātrija fenilbutirātam nav klastogēna iedarbība, ievadot to žurkām toksiskās vai netoksiskās devās (pārbaude veikta 24 un 48 stundas pēc vienreizējas iekšķīgas lietošanas devās no 878 līdz 2800 mg/kg).

Nātrija fenilbutirāta kancerogēnā iedarbība un ietekme uz auglību nav pētīta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Cukura lodītes (saharozē un kukurūzas ciete)
Hipromeloze
Etilceluloze
Makrogols 1500
Povidons K25

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pēc pirmās atvēršanas jāizlieto 45 dienu laikā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Nav piemērojama.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ABPE pudele ar bērniem neatveramu vāciņu ar desikantu. Pudelē ir 174 g granulu.
Katrā kartona iepakojumā ir viena pudele.

Iepakojumā ir pievienota kalibrēta mērkarote.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ja granulas sajauc kopā ar ēdienu vai dzērienu, būtiski, lai tas tiktu ieņemts uzreiz pēc sajaukšanas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/822/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2013.gada 31.jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 21.marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PHEBURANE 350 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 350 mg nātrija fenilbutirāta (sodium phenylbutyrate).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

PHEBURANE 350 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

Katrs grams nātrija fenilbutirāta devas satur 5,7 mg aspartāma un 124 mg (5,4 mmol) nātrija.

Upeņu garšas piedeva

Katrs upeņu garšas piedevas piliens satur 26,55 mg propilēnglikola.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

PHEBURANE ir indicēts kā papildterapija tādu hronisku urīnvielas cikla traucējumu ārstēšanai, kas ietver karbamilfosfāta sintēzes, ornitīna transkarbamilāzes vai arginīnsukcināta sintēzes deficītu.

Šīs zāles ir indicētas visiem pacientiem ar *neonatālajā periodā sākušos* slimību (pilnīgs enzīmu deficīts, kas izpaužas pirmo 28 dzīves dienu laikā). Tās ir indicētas arī pacientiem ar *vēlīni sākušos* slimību (daļējs enzīmu deficīts, kas izpaužas pēc pirmā dzīves mēneša), kuriem anamnēzē ir hiperamonēmiskā encefalopātija.

4.2. Devas un lietošanas veids

PHEBURANE lietošana jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze urīnvielas cikla traucējumu ārstēšanā.

Devas

Diennakts deva jāpielāgo individuāli, ņemot vērā pacienta proteīnu panesību un augšanai un attīstībai nepieciešamo proteīnu daudzumu dienā.

Parastā kopējā nātrija fenilbutirāta diennakts deva pēc klīniskās pieredzes datiem ir:

- 450–600 mg/kg dienā jaundzimušajiem, zīdaiņiem un bērniem, kas sver mazāk par 20 kg.
- 9,9–13 g/m² dienā bērniem, kas sver vairāk par 20 kg, pusaudžiem un pieaugušajiem.

Tādu nātrija fenilbutirāta devu, kas pārsniedz 20 g dienā, drošums un efektivitāte nav pierādīta.

Terapijas uzraudzība

Jāseko, lai amonjaka, arginīna, neaizstājamo aminoskābju (īpaši sazarotās ķēdes aminoskābju) un karnitīna līmenis plazmā un olbaltumvielu daudzums serumā atbilstu normai. Plazmas glutamīna līmenim jābūt zemākam par 1000 μmol/l.

Uztura režīms

PHEBURANE lietošanas laikā uzturā jāierobežo olbaltumvielu daudzums un dažos gadījumos diēta jāpapildina ar neaizstājamajām aminoskābēm un karnitīnu.

Pacienti ar diagnosticētu *neonatālajā periodā sākušos* karbamilfosfāta sintēzes vai ornitīna transkarbamilāzes deficīta slimības formu papildus jālieto citrulīns vai arginīns atbilstoši devām – 0,17 g/kg dienā vai 3,8 g/m² dienā.

Pacienti ar diagnosticētu arginīna sukcināta sintēzes deficīta slimību papildus jālieto arginīns atbilstoši devām – 0,4–0,7 g/kg dienā vai 8,8–15,4 g/m² dienā.

Ja jāpalielina kaloriju skaits uzturā, ieteicams lietot olbaltumvielas nesaturošus produktus.

Īpašās populācijas

Nieru un aknu darbības traucējumi

Tā kā nātrija fenilbutirāta vielmaiņa un izvadīšana notiek caur aknām un nierēm, pacientiem ar aknu vai nieru mazspēju, lietojot PHEBURANE, jāievēro piesardzība.

Pediatriskā populācija

Parastā kopējā nātrija fenilbutirāta diennakts deva pediatriskajiem pacientiem pēc klīniskās pieredzes datiem ir:

- 450–600 mg/kg dienā jaundzimušajiem, zīdaiņiem un bērniem, kas sver mazāk par 20 kg.
- 9,9–13 g/m² dienā bērniem, kas sver vairāk par 20 kg.

Lietošanas veids

PHEBURANE šķīdums iekšķīgai lietošanai ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Kopējā diennakts deva jāsadala vienādās daļās un jālieto katras maltītes vai barošanas laikā (piemēram, 4–6 reizes dienā maziem bērniem).

Precīzai nozīmētās iekšķīgi lietojamā šķīduma devas nomērīšanai ir pievienota dozēšanas šļirce ar pudelē iespiežamu pudeles adapteri (PIBA). PIBA ļauj pievienot dozēšanas šļirci pudelei un dozēt PHEBURANE šķīdumu iekšķīgai lietošanai.

Iekšķīgi lietojamā PHEBURANE šķīduma devas nomērīšanai drīkst izmantot tikai iekšķīgi lietojamā PHEBURANE šķīduma iepakojumam pievienoto dozēšanas šļirci. Iekšķīgi lietojamā PHEBURANE šķīduma ievadīšanai nedrīkst izmantot citas ierīces/karotes/šļirces.

Šļirce ir graduēta gramos nātrija fenilbutirāta (no 0,5 g līdz 3 g nātrija fenilbutirāta).

PHEBURANE šķīdumu iekšķīgai lietošanai var ievadīt arī caur nazogastrālo vai gastrostomas zondi.

Ieteikumus par zāļu iekšķīgu lietošanu un ievadīšanu caur nazogastrālo vai gastrostomas zondi skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

- Grūtniecība.
- Barošana ar krūti.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Klīniski nozīmīgu elektrolītu saturs

- Katrs grams PHEBURANE šķīduma iekšķīgai lietošanai (2,86 ml PHEBURANE šķīduma iekšķīgai lietošanai) satur 124 mg (5,4 mmol) nātrija. Maksimālā nātrija fenilbutirāta diennakts deva ir 20 g (57,14 ml PHEBURANE šķīduma iekšķīgai lietošanai), tādējādi iegūstot saistītu daudzumu: 2,5 g (108 mmol) nātrija uz 20 g nātrija fenilbutirāta, kas ir maksimālā diennakts deva. Tādēļ PHEBURANE jālieto piesardzīgi pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju vai smagu nieru mazspēju, kā arī klīniskos apstākļos, kad ir nātrija aizture ar tūsku.
- Terapijas laikā jākontrolē kālija līmenis serumā, jo fenilacetilglutamīna izdalīšanās caur nierēm var izraisīt kālija zudumu ar urīnu.

Vispārīgi apsvērumi

- Pat terapijas laikā daudziem pacientiem var rasties akūta hiperamonēmiska encefalopātija.
- PHEBURANE šķīdums iekšķīgai lietošanai nav ieteicams akūtas hiperamonēmijas ārstēšanai, kuras gadījumā jāsniedz neatliekamā medicīniskā palīdzība.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

PHEBURANE 350 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

- Šīs zāles satur 124 mg (5,4 mmol) nātrija vienā gramā nātrija fenilbutirāta, kas ir līdzvērtīgi 6,2% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija diennakts devas pieaugušajiem. Šo zāļu maksimālā diennakts deva satur 2,5 g nātrija, kas ir līdzvērtīga 125% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija diennakts devas pieaugušajiem. Tiek uzskatīts, ka PHEBURANE šķīdums iekšķīgai lietošanai satur daudz nātrija. Tas īpaši jāņem vērā tiem, kas ievēro diētu ar zemu sāls saturu.
- Šīs zāles satur 5,7 mg aspartāma vienā g nātrija fenilbutirāta devā. Aspartāms ir fenilalanīna avots. Tas var būt kaitīgs personām ar fenilketonūriju (PKU) – retu ģenētisku slimību –, kuras gadījumā fenilalanīns uzkrājas, jo organisms nespēj to pareizi izvadīt. Nav pieejami ne preklīniskie, ne klīniskie dati, lai novērtētu aspartāma (E951) lietošanu zīdaiņiem līdz 12 nedēļu vecumam.

Upeņu garšas piedeva

Viens piliens upeņu garšas piedevas satur 26,55 mg propilēnglikola.

Ja Jūsu bērns ir jaunāks par 4 nedēļām, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, jo īpaši, ja bērnam tiek dotas citas zāles, kas satur propilēnglikolu vai alkoholu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga probenecīda lietošana var kavēt to vielu izvadīšanu caur nierēm, kas veidojas probenecīda un nātrija fenilbutirāta mijiedarbības rezultātā. Ir publicēti ziņojumi par haloperidola un valproāta izraisītu hiperamonēmiju. Kortikosteroīdi var izraisīt organisma olbaltumvielu sabrukšanu, un tā rezultātā palielinās amonjaka līmenis asins plazmā. Lietojot šīs zāles, ieteicams biežāk pārbaudīt amonjaka līmeni plazmā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā / kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par nātrija fenilbutirāta lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). PHEBURANE ir kontraindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti

Pieejamie farmakoloģiskie/toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par nātrija fenilbutirāta/metabolītu izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav zināms, vai nātrija fenilbutirāts/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. PHEBURANE ir kontraindicēts zīdīšanas laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Nav pieejami pierādījumi par nātrija fenilbutirāta ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

PHEBURANE nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskos pētījumos ar nātrija fenilbutirātu 56% pacientu bija vismaz viena nevēlama blakusparādība, un 78% gadījumu tās netika uzskatītas par saistītām ar nātrija fenilbutirātu. Nevēlamās blakusparādības skāra galvenokārt reproduktīvo sistēmu un kuņģa-zarnu traktu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk redzamajā tabulā visas blakusparādības ir uzskaitītas pēc orgānu sistēmām un sastopamības biežuma. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	anēmija, trombocitopēnija, leukopēnija, leukocitoze, trombocitoze
	Retāk	aplastiska anēmija, ekhimoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	metaboliskā acidoze, alkaloze, samazināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi	Bieži	depresija, aizkaitināmība
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	sinkope, galvassāpes
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	tūska
	Retāk	aritmija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	sāpes vēderā, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, garšas sajūtas traucējumi
	Retāk	pankreatīts, peptiska čūla, asiņošana no taisnās zarnas, gastrīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	izsitumi, patoloģiska ādas smarža
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	nieru tubulārā acidoze
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Ļoti bieži	amenoreja, neregulāras menstruācijas
Izmeklējumi	Bieži	Samazināts kālija, albumīna, kopējā olbaltuma un fosfāta daudzums asinīs. Palielināts sārmainās fosfatāzes, transamināžu, bilirubīna, urīnskābes, hlorīdu, fosfātu un nātrija daudzums asinīs. Palielināta ķermeņa masa

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ziņots par iespējamu nātrija fenilbutirātu (450 mg/kg/dienā) toksisku ietekmi uz 18 gadus vecu anoreksijas pacientu, kurai attīstījās metaboliska encefalopātija, kas bija saistīta ar laktacidozi, smagu hipokaliēmiju, pancitopēniju, perifēru neiropātiju un pankreatītu. Viņa atveseļojās pēc devas samazināšanas, izņemot atkārtotas pankreatīta epizodes, kas galu galā lika pārtraukt ārstēšanu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā [minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#).

4.9. Pārdozēšana

Viens pārdozēšanas gadījums notika 5 mēnešus vecam zīdaiņam ar nejaušu vienreizēju devu 10 g (1370 mg/kg). Pacientam sākās caureja, parādījās aizkaitināmība un metaboliskā acidoze ar hipokaliēmiju. Pacients atveseļojās 48 stundu laikā pēc simptomātiskas ārstēšanas. Šie simptomi atbilst fenilacetāta akumulācijai, kas uzrādīja devu ierobežojošu neirotoksicitāti, ievadot intravenozi līdz 400 mg/kg dienā. Neirotoksicitātes izpausmes bija galvenokārt miegainība, nogurums un neskaidra sajūta galvā. Retāk novēroja apjukumu, galvassāpes, garšas sajūtas traucējumus, dzirdes pavājināšanos, dezorientāciju, atmiņas traucējumus un esošas neiropātijas saasināšanos.

Pārdozēšanas gadījumā ārstēšana jāpārtrauc un jāuzsāk uzturoša terapija. Labvēlīga iedarbība var būt hemodialīzei vai peritoneālai dialīzei.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējoši līdzekļi, dažādi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējoši līdzekļi, ATĶ kods: A16AX03.

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Nātrija fenilbutirāts ir priekšzāles un tiek ātri metabolizēts par fenilacetātu. Fenilacetāts ir metaboliski aktīva viela, kas konjugē ar glutamīnu acetilācijas procesā, veidojot fenilacetilglutamīnu, kas tiek izvadīts caur nierēm. Molu līmenī fenilacetilglutamīnu var salīdzināt ar urīnvielu (abi satur 2 molus slāpekļa), tāpēc tas nodrošina alternatīvu atlieku slāpekļa izvadīšanai.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pamatojoties uz pētījumiem par fenilacetilglutamīna ekskrēciju pacientiem ar urīnvielas cikla traucējumiem, var secināt, ka katrs saņemtais grams nātrija fenilbutirāta organismā veido 0,12–0,15 g slāpekli saturoša fenilacetilglutamīna. Rezultātā nātrija fenilbutirāts samazina paaugstināto amonjaka un glutamīna daudzumu plazmā pacientiem ar urīnvielas cikla traucējumiem. Svarīgi jau agrīni noteikt diagnozi un nekavējoties sākt ārstēšanu, lai veicinātu atveseļošanos un nodrošinātu labu klīnisko rezultātu.

Pacientiem ar *vēlīni sākušos deficītu*, to vidū sievietēm ar heterozigotu ornitīna transkarbamilāzes deficītu, kuras atveseļojās pēc hiperamonēmiskas encefalopātijas un turpmāk ilgstoši tika ārstētas ar olbaltumvielu ierobežojumu uzturā un nātrija fenilbutirātu, izdzīvošanas rādītājs bija 98%. Lielākajai daļai pārbaudīto pacientu intelektuālās attīstības koeficienta tests uzrādīja vieglu līdz vidēji smagu / robežstāvokļa garīgo atpalicību. Viņu kognitīvās spējas rādītāji fenilbutirāta terapijas laikā saglabājās relatīvi nemainīgi. Ārstēšanas ietekme uz jau esošajiem neiroloģiskajiem traucējumiem ir maz ticama, un dažiem pacientiem var turpināties neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās.

PHEBURANE šķīdums iekšķīgai lietošanai var būt nepieciešams visas dzīves garumā, izņemot gadījumus, kad tiek veikta ortotopiska aknu transplantācija.

Pediātriskā populācija

Senāk *neonatālajā periodā sākušies* urīnvielas cikla traucējumi gandrīz vienmēr bija letāli pirmā dzīves gada laikā, pat ja ārstēšanā izmantoja peritoneālo dialīzi un neaizstājamās aminoskābes vai to bezslāpekļa analogus. Kad ārstēšanā sāka izmantot hemodialīzi, alternatīvus atlieku slāpekļa izvadīšanas veidus (nātrija fenilbutirātu, nātrija benzoātu un nātrija fenilacetātu), diētu ar ierobežotu olbaltumvielu saturu un dažos gadījumos neaizstājamo aminoskābju papildus ievadīšanu, izdzīvošanas līmenis jaundzimušajiem, kuriem diagnoze noteikta tūlīt pēc dzimšanas (bet pirmā dzīves mēneša laikā), palielinājās līdz gandrīz 80%, nāve iestājās lielākoties akūtu hiperamonēmisku encefalopātiju gadījumos. Pacientiem ar neonatāli sākušos saslimšanas formu bieži novēroja garīgu atpalicību.

Pacientiem, kuriem diagnoze tika noteikta grūtniecības laikā un kuri tika ārstēti pirms jebkādu hiperamonēmiskās encefalopātijas simptomu parādīšanās, izdzīvošana radītājs bija 100%, bet pat lielai daļai šo pacientu vēlāk parādījās kognitīvi traucējumi vai citas neiroloģiskas problēmas.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ir noskaidrots, ka fenilbutirāts oksidējoties pārvēršas par fenilacetātu, kas tiek enzimatiski konjugēts ar glutamīnu, veidojot fenilacetilglutamīnu aknās un nierēs. Fenilacetātu hidrolizē arī aknu un asins esterāzes.

Dati par fenilbutirāta un tā metabolītu koncentrāciju plazmā un urīnā tika iegūti pētījumos ar veselīgiem pieaugušiem cilvēkiem, tukšā dūšā dodot tiem 5 g nātrija fenilbutirāta, un pētījumos ar pacientiem, kuriem ir urīnvielas cikla traucējumi, hemoglobīnopātijas un ciroze un kuri saņēma vienreizējas un atkārtotas devas līdz 20 g dienā iekšķīgi (nekontrolēti pētījumi). Tika pētīta arī fenilbutirāta un tā metabolītu iedarbība pacientiem ar ļaundabīgām slimībām, ievadot intravenozi nātrija fenilbutirātu (līdz 2 g/m²) vai fenilacetātu.

Uzsūkšanās

Fenilbutirāts ātri uzsūcas, ja to lieto tukšā dūšā. Atklātā farmakokinētikas pētījumā (CPA 537-21), pēc vienreizējas 5 g nātrija fenilbutirāta devas lietošanas iekšķīgi lietojama šķīduma veidā pēc ēšanas nosakāmu fenilbutirāta līmeni plazmā konstatēja 10 minūtes pēc devas lietošanas. Vidējais laiks līdz maksimālas koncentrācijas sasniegšanai bija 0,5 stundas, un maksimālā koncentrācija 150,44 µg/ml. Eliminācijas pusperiods bija 0,63 stundas.

Izkliede

Fenilbutirāta izkļiedes tilpums ir 0,2 l/kg.

Biotransformācija

Pēc vienreizējas 5 g nātrija fenilbutirāta devas granulu veidā nosakāms fenilacetāta un fenilacetilglutamīna līmenis plazmā tika konstatēts attiecīgi 30 un 60 minūtes pēc devas lietošanas. Vidējais laiks līdz maksimālas koncentrācijas sasniegšanai bija attiecīgi 3,55 un 3,23 stundas, un maksimālā koncentrācija bija attiecīgi 45,3 un 62,8 µg/ml. Eliminācijas pusperiods bija attiecīgi 1,3 un 2,4 stundas.

Pētījumi ar lielām intravenozi ievadītām fenilacetāta devām atklāja nelineāru farmakokinētiku, ko raksturo piesātināms metabolisms līdz fenilacetilglutamīnam. Atkārtota fenilacetāta lietošana liecina par klīrensa indukciju.

Lielākajai daļai pacientu ar urīnvielas cikla traucējumiem vai hemoglobīnopātijām, kuri saņem dažādas fenilbutirāta devas (300–650 mg/kg dienā līdz 20 g dienā), pēc neēšanas nakts garumā fenilacetātu plazmā konstatēt nevar. Pacientiem ar traucētu aknu darbību fenilacetāta pārvēršanās par fenilacetilglutamīnu var noritēt lēnāk. Trim cirozes pacientiem (no 6), kuri iekšķīgi atkārtoti saņēma nātrija fenilbutirātu (20 g dienā trīs devās), līdz trešajai dienai saglabājās augsts fenilacetāta līmenis plazmā, kas bija piecas reizes lielāks nekā pēc pirmās devas.

Normāliem brīvprātīgajiem tika konstatētas fenilbutirāta un fenilacetāta farmakokinētisko parametru atšķirības starp dzimumiem (AUC un C_{max} apmēram par 30–50% lielāki sievietēm), bet tas nav attiecināms uz fenilacetilglutamīnu. Tas var būt saistīts ar nātrija fenilbutirāta lipofilitāti un izrietošajām izkļiedes tilpuma atšķirībām.

Eliminācija

Apmēram 80–100% šo zāļu tiek izvadīti caur nierēm 24 stundu laikā kā konjugētā viela fenilacetilglutamīns.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pakļaujot žurku mazuļus fenilacetāta (fenilbutirāta aktīvais metabolīts) iedarbībai prenatalā periodā, tiem attīstījās kortikālo piramidālo šūnu bojājums; nervu šūnu dendrītiskie izaugumi bija garāki, tievāki un mazākā skaitā nekā vajadzētu būt (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Pēc lielu fenilacetāta devu (190–474 mg/kg) ievadīšanas žurku mazuļiem novēroja samazinātu proliferāciju un pastiprinātu neironu sabrukšanu, kā arī mielīna samazināšanos CNS. Smadzeņu sinapšu nobriešana bija aizkavēta, un funkcionējošo nervgaļu skaits smadzenēs samazinājās, rezultātā traucējot smadzeņu augšanu (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Nātrija fenilbutirātam bija negatīvi divi mutagenitātes testi, t. i., Eimsa tests un kodoliņu tests. Eimsa testa rezultāti liecina, ka nātrija fenilbutirāts neizraisa mutagēnu iedarbību ar metabolisku aktivāciju vai bez tās. Kodoliņu testa rezultāti norāda, ka nātrija fenilbutirātam nav klastogēnas iedarbības, ievadot to žurkām toksiskās vai netoksiskās devās (pārbaude veikta 24 un 48 stundas pēc vienreizējas iekšķīgas 878 līdz 2800 mg/kg devas lietošanas).

Kancerogenitātes un fertilitātes pētījumi ar nātrija fenilbutirātu nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

Attīrīts ūdens
Aspartāms (E951)
Sukraloze
Glicerīns
Hidroksietilceluloze

Garšas piedevas

Upeņu garšas piedeva

Upeņu un piparmētru aromatizētājs, satur propilēnglikolu (E1520).

Citronu un piparmētru garšas piedeva

Citronu un piparmētru aromatizētājs.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

Neatvērta pudele: 3 gadi
Pēc pirmās atvēršanas: 4 nedēļas

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

100 ml dzintarkrāsas stikla pudele, kas noslēgta ar bērniem neatveramu plastmasas vāciņu.

Katrs iepakojums satur:

- viena dzintarkrāsas stikla pudele, kas satur 100 ml PHEBURANE šķīduma iekšķīgai lietošanai,
- viena dzintarkrāsas stikla pudele, kas satur 3 ml citronu un piparmētru garšas piedevas,
- viena dzintarkrāsas stikla pudele, kas satur 3 ml upeņu garšas piedevas,
- viena 0,5 g–3 g dozēšanas šļirce ar 0,25 soli, kam pievienots pudeles adapteris (PIBA). Dozēšanas šļirces iedaļas atbilst nātrija fenilbutirāta daudzumam gramos.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

PHEBURANE šķīdums iekšķīgai lietošanai ir gatavs lietošanai.

Rīkošanās iekšķīgai lietošanai

1. Iekšķīgi lietojamā šķīduma PHEBURANE pudele jāatver, uzspiežot uz vāciņa un pagriežot to pa kreisi.
2. CE marķētā dozēšanas šļirce ir pievienota pudeles adapterim.
3. Pudeles adapteris jāievieto/jāiestumj atvērtās pudeles kakliņā, kamēr tajā atrodas šļirce.
4. Pudele jāapgriež otrādi.
5. Nepieciešamā PHEBURANE deva (skatīt 4.2. apakšpunktu) jāpaņem no pudeles (atbilst parakstītajam nātrija fenilbutirāta daudzumam gramos un atbilstoši daudzumam, kas jālieto attiecīgās ēdienreizes laikā), izmantojot dozēšanas šļirci.
6. Dozēšanas šļirce ar PHEBURANE jāatvieno no pudeles adaptera, un iekšķīgi lietojamā šķīduma PHEBURANE daudzums no dozēšanas šļirces jāielej glāzē ar vismaz 20 ml ūdens.
7. Iekšķīgi lietojamā šķīduma PHEBURANE garša ir neitrāla. Lai uzlabotu garšu, saturam glāzē ar ūdeni var pievienot vienu pilienu vēlamās garšas piedevas, viegli saskalināt un pēc tam izdzert (ja viens pilienis garšas piedevas nenodrošina garšas intensitāti, pacients var lietot 2 pilienus).
8. Pudele ar PHEBURANE šķīdumu iekšķīgai lietošanai ir jāaizver, neizņemot pudeles kakliņā ievietoto pudeles adapteri.

Sagatavošanās ievadīšanai caur nazogastrālo zondi vai gastrostomas zondi ievadīšanai

PHEBURANE šķīdumu iekšķīgai lietošanai var ievadīt ar zondi, kuras diametrs ir 2 mm (7–8 frenči) vai lielāks.

Pacientiem, kuriem jālieto nātrija fenilbutirāts, pastāvīgi vai noteiktā diennakts laikā (piemēram, naktī) caur nazogastrālo zondi vai gastrostomas zondi/pogu, tādā pašā ceļā var ievadīt PHEBURANE šķīdumu iekšķīgai lietošanai, ievērojot tālāk sniegtos norādījumus.

1. Jāievēro iepriekš minētais iekšķīgas lietošanas 1.–5. solis.
2. PHEBURANE šķīdums iekšķīgai lietošanai ir gatavs lietošanai, un tas nav jāatšķaida.
3. Ja zāles ievada caur nazogastrālo/gastrostomas zondi, garšas piedevu pievienot nedrīkst.
4. Ar zālēm piepildītās šļirces gals jāievieto nazogastrālās/gastrostomas zondes galā.
5. Jāizmanto dozēšanas šļirces virzulis, lai ievadītu PHEBURANE šķīduma iekšķīgai lietošanai devu nazogastrālajā/gastrostomas zondē.
6. Pēc zāļu ievadīšanas zonde vienreiz jāizskalo ar atbilstošu daudzumu remdena ūdens, un tai jāļauj iztukšoties. Pieaugušajiem jālieto 20 ml remdena ūdens. Bērniem, kuri sver mazāk par 20 kg, un jaundzimušajiem jāizmanto 3 ml ūdens.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/822/006

9 .REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 31. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 21. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nīderlande

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
KARTONA KASTĪTE UN PUDELES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PHEBURANE 483 mg/g granulas.

sodium phenylbutyrate

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs grams granulu satur 483 mg nātrija fenilbutirāta

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātriju un saharozi.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Granulas.

Kartona kastīte: viena pudele ar 174 g granulu.

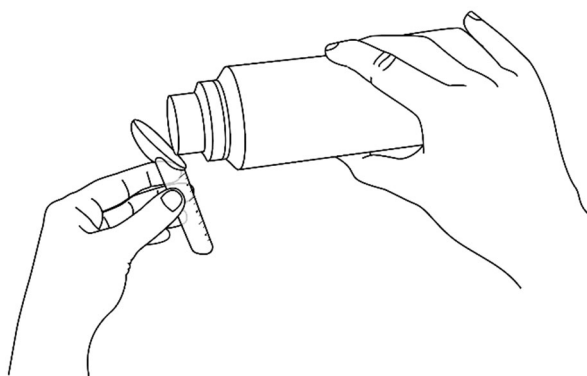
Pudele: 174 g granulu.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Izmantojiet tikai pievienoto kalibrēto mērkaroti.



6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Pēc pirmās atvēršanas jāizlieto 45 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/822/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

PHEBURANE 483 mg/g {tikai uz kartona kastītes}

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE UN PUDELES ETIĶETE 100 ml

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PHEBURANE 350 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
sodium phenylbutyrate

2. AKTĪVĀS (-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 350 mg nātrija fenilbutirāta

3. PALĪGVIELU SARAĶSTS

Satur aspartāmu un nātriju.

Kastīte: upeņu garšas piedeva satur propilēnglikolu.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

Kastīte

Viena pudele ar 100 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai
Viena pudele ar 3 ml citronu un piparmētru garšas piedevas
Viena pudele ar 3 ml upeņu garšas piedevas
Viena dozēšanas šļirce + pudeles adapteris

Pudeles etiķete

100 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Izmantojiet tikai komplektācijā iekļauto dozēšanas šļirci.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Iznīcināt 4 nedēļas pēc pirmās atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/822/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kastīte:
PHEBURANE 350 mg/ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

UPEŅU GARŠAS PIEDEVAS PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Upeņu garšas piedeva Pheburane 350 mg/ml šķīdumam iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Iznīcināt 4 nedēļas pēc pirmās atvēršanas.

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

3 ml

6. CITA

Kas satur (E1520).

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

CITRONU UN PIPARMĒTRU GARŠAS PIEDEVAS PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Citronu un piparmētru garšas piedeva **Pheburane 350 mg/ml šķīdumam iekšķīgai lietošanai**

2. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Iznīcināt 4 nedēļas pēc pirmās atvēršanas.

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

3 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

PHEBURANE 483 mg/g granulas

Sodium phenylbutyrate

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju!, Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir *PHEBURANE* un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms *PHEBURANE* lietošanas
3. Kā lietot *PHEBURANE*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *PHEBURANE*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir *PHEBURANE* un kādam nolūkam tās/to lieto

PHEBURANE satur aktīvo vielu nātrija fenilbutirātu, ko lieto visu vecumu pacientiem, kuriem ir urīnvielas cikla traucējumi. Šie retie traucējumi rodas noteiktu aknu enzīmu, kuri ir nepieciešami, lai izvadītu atlieku slāpekli amonjaka veidā, trūkuma dēļ.

Slāpeklis ietilpst olbaltumvielu sastāvā, kas ir nozīmīga mūsu uzņemtā ēdiena sastāvdaļa. Tā kā apēstās olbaltumvielas organismā sadalās, atlieku slāpeklis amonjaka veidā uzkrājas, jo organisms nevar to izvadīt. Amonjaks ir īpaši toksisks smadzenēm, kā rezultātā smagākos gadījumos var sākties dažāda smaguma apziņas traucējumi un iestāties koma.

Šīs zāles palīdz organismam izvadīt atlieku slāpekli, tādējādi samazinot organismā esošo amonjaka daudzumu. Tomēr *PHEBURANE* lietošana jāapvieno ar diētu, kurā ir samazināts olbaltumvielu daudzums, ko ārsts vai dietologs izstrādājis īpaši Jums. Jums stingri jāievēro šī diēta.

2. Kas Jums jāzina pirms *PHEBURANE* lietošanas

Nelietojiet *PHEBURANE* šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret nātrija fenilbutirātu vai kādu citu šo zāļu sastāvdaļu (minētu 6. apakšpunktā);
- ja Jums iestājusies grūtniecība,
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms *PHEBURANE* lietošanas pārrunājiet ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir:

- sastrēguma sirds mazspēja (sirds slimības veids, kad sirds nespēj pietiekami piegādāt asinis organismam), vai nieru darbības traucējumi;
- nieru vai aknu darbības traucējumi, jo *PHEBURANE* tiek izvadīts no organisma caur nierēm un aknām.

PHEBURANE neaizkavē akūtu pārmērīgu amonjaka daudzuma palielināšanos asinīs – stāvokli, kas ir ārkārtas medicīniskā situācija. Ja tā notiks, Jums parādīsies tādi simptomi kā slikta dūša, vemšana, apjukums un būs vajadzīga neatliekamā medicīniskā palīdzība.

Ja Jums vajadzīgi laboratoriski izmeklējumi, svarīgi atgādināt ārstam, ka Jūs lietojat *PHEBURANE*, jo nātrija fenilbutirāts var izmainīt konkrētu analīžu rezultātus (piemēram, asins elektrolītus vai olbaltumvielas, vai aknu funkcijas rādītājus).

Jebkuru šaubu gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Citas zāles un *PHEBURANE*

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Ir īpaši svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūs lietojat zāles, kuras satur:

- valproātu (pretepilepsijas zāles),
- haloperidolu (lieto noteiktu psihisku traucējumu gadījumā),
- kortikosteroīdus (kortizonam līdzīgas zāles, kuras lieto, lai atvieglinātu iekaisuma simptomus skartajās ķermeņa daļās),
- probenecīdu (lieto ar podagru saistītas hiperurikēmijas, augsta urīnskābes līmeņa asinīs, ārstēšanā)

Šīs zāles var izmainīt *PHEBURANE* iedarbību, un Jums būs nepieciešams biežāk veikt asins analīzes. Ja droši nezināt, vai zāles, kuras lietojat, satur šīs vielas, Jums jākonsultējas ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet *PHEBURANE*, ja Jums iestājusies grūtniecība, jo šīs zāles var kaitēt nedzimušam bērnam.

Ja Jūs esat sieviete, kam var iestāties grūtniecība, **Jums, ārstēšanas laikā ar *PHEBURANE*, jālieto drošs pretapaugļošanās līdzeklis.** Konsultējieties par to ar ārstu vai farmaceitu.

Nelietojiet *PHEBURANE* barošanas ar krūti periodā, jo šīs zāles varētu nokļūt mātes pienā un kaitēt Jūsu bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka *PHEBURANE* ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

PHEBURANE satur nātriju un saharozi

Šīs zāles satur 124 mg (5,4 mmol) nātrija vienā gramā nātrija (galvenā vārāmās vai galda sāls sastāvdaļa) granulu. Tas atbilst 6,2% no maksimālā ieteicamā dienā ar uzturu uzņemamā nātrija daudzuma pieaugušajiem. Šo zāļu maksimālā dienas deva satur 2,5 g nātrija 20 gramos granulu. Tas atbilst 125% no maksimāli ieteicamā dienā ar uzturu uzņemamā nātrija daudzuma pieaugušajiem. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jums ir nepieciešami 3 vai vairāk gramu dienā ilgāku laiku, īpaši, ja Jums ir ieteikts ievērot zema saturs sāls (nātrija) diētu.

Šīs zāles satur 768 mg saharozes vienā gramā granulu. Tas jāņem vērā, ja Jums ir cukura diabēts. Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot *PHEBURANE*

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitu.

Deva

PHEBURANE diennakts devu aprēķina, nosakot Jūsu ķermeņa masu vai ķermeņa virsmas laukumu un ņemot vērā Jūsu organisma olbaltumu panesību un diētu. Lai noteiktu pareizo diennakts devu, Jums būs nepieciešami regulāri asins izmeklējumi. Jūsu ārsts pateiks, cik daudz granulu Jums jālieto.

Lietošanas veids

Jums jālieto *PHEBURANE* iekšķīgi. Tā kā *PHEBURANE* lēni šķīst, to nedrīkst ievadīt caur gastrostomu (caurulīti, kas iet caur vēderu kuņģī) vai caur nazogastrālo zondi (caurulīti, kas iet caur degunu kuņģī).

PHEBURANE lietošanas laikā jāievēro īpaša diēta ar samazinātu olbaltumu daudzumu.

Jums *PHEBURANE* jālieto katrā ēdienreizē vai barošanas reizē. Maziem bērniem tas var būt 4 – 6 reizes dienā.

PHEBURANE devas, ko Jums ir nozīmējis ārsts, ir izteiktas nātrija fenilbutirāta gramos. Šīm zālēm ir pievienota kalibrēta mērkarote, un tajā ietilpst līdz 3 g nātrija fenilbutirāta. Lai noteiktu nepieciešamo *PHEBURANE* devu, lietojiet tikai šo mērkaroti. Mērkaroti nedrīkst lietot citu zāļu devu noteikšanai.

Lai noteiktu devu:

- Līnijas uz karotes norāda uz *PHEBURANE* daudzumu (gramā nātrija fenilbutirāta). Nomēriet precīzu daudzumu, ko Jums ir nozīmējis ārsts.

- Ieberiet granulas karotē tā, kā tas ir parādīts attēlā (uz ārējā iepakojuma kartona kastītes un šajā instrukcijā).
- Viegli piesitiet karoti pret galdu, lai granulas karotē noslāņojas horizontālā līmenī, un turpiniet piepildīt karoti, ja tas ir nepieciešams.

Granulas var norīt tiešā veidā kopā ar dzērienu (ūdeni, augļu sulām, zīdaiņiem paredzēto piena maisījumu bez olbaltumvielām) vai uzberot uz pilnas karotes ar biezas konsistences ēdienu (kartupeļu biežputru vai ābolu biezeni). Ja Jūs tās sajaucat ar ēdienu, ļoti svarīgi, to ieņemt nekavējoties. Tas neļaus granulām mainīt ēdiena garšu.

Jums būs jālieto šīs zāles un jāievēro diēta visu mūžu.

Ja esat lietojis *PHEBURANE* vairāk nekā noteikts

Pacienti, kas lietoja ļoti lielas nātrija fenilbutirāta devas, jūta:

- miegainību, nogurumu, neskaidru sajūtu galvā un – retāk apmulsumu,
- galvassāpes,
- garšas sajūtas izmaiņas (garšas sajūtas traucējumus),
- pasliktinātu dzirdi,
- dezorientāciju,
- pavājinātu atmiņu
- esošo neiroloģisko traucējumu pasliktināšanos.

Ja Jums ir kāds no šiem simptomiem, Jums nekavējoties jāvēršas pie ārsta vai tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļā, lai saņemtu palīdzību.

Ja esat aizmirsis lietot *PHEBURANE*

Jums jāieņem deva pēc iespējas ātrāk nākamajā maltītē. Pārliecinieties, lai starp divām devām ir vismaz 3 stundu starplaiks. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums radušies jebkādi citi jautājumi par šo zāļu lietošanu, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja sākas nepārtraukta vemšana, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Ļoti bieži novērojamas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 lietotājiem): neregulārs menstruālais cikls un menstruāciju pārtraukšanās sievietēm auglīgajā vecumā.

Ja Jūs esat seksuāli aktīva un Jums pavisam izzūd menstruācijas, neuzskatiet, ka to būtu izraisījis *PHEBURANE*. Šādā gadījumā, lūdzu, konsultējieties ar ārstu, jo menstruāciju iztrūkumu var izraisīt grūtniecība (skatīt apakšpunktu “Grūtniecība un barošana ar krūti” iepriekš) vai menopauze.

Bieži novērojamas blakusparādības (var rasties 1 no 100 lietotājiem): asins šūnu (eritrocītu, leikocītu un trombocītu) skaita izmaiņas, bikarbonātu daudzuma izmaiņas asinīs, samazināta ēstgriba, depresija, aizkaitināmība, galvassāpes, ģībonis, šķidrums aizture (pietūkums), garšas sajūtas traucējumi, sāpes vēderā, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, izmainīta ādas smarža, izsitumi, nieru darbības traucējumi, ķermeņa masas palielināšanās, laboratorisko analīžu vērtību novirzes.

Retāk novērojamas blakusparādības (var rasties 1 no 1000 lietotājiem): eritrocītu deficīts kaulu smadzeņu darbības traucējumu dēļ, zilumu veidošanās, sirds ritma traucējumi, asiņošana taisnajā zarnā, kuņģa iekaisums, kuņģa čūla, aizkuņģa dziedzera iekaisums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt *PHEBURANE*

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot *PHEBURANE* pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles etiķetes pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Pēc pirmās atvēršanas *PHEBURANE* var lietot 45 dienu laikā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko *PHEBURANE* satur

Aktīvā viela ir nātrija fenilbutirāts.

Viens grams granulu satur 483 mg nātrija fenilbutirāta.

Citas sastāvdaļas ir: cukura lodītes (saharozē un kukurūzas ciete (skatīt 2. punktu, *PHEBURANE* satur saharozi), hipromeloze, etilceluloze N7, makrogols 1500, povidons K25.

PHEBURANE ārējais izskats un iepakojums

PHEBURANE granulas ir baltas līdz gandrīz baltas.

Granulas ir iepakotas plastmasas pudelēs ar bērniem neatveramu vāciņu un desikantu.

Katrā pudelē ir 174 g granulu.

Katrā kartona iepakojumā ir viena pudele.

Iepakojumā ir pievienota kalibrēta mērkarote.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Eurocept International BV
Trappans 5
1244 RL Ankeveen
Nīderlande

Ražotājs

Eurocept International BV
Trappans 5
1244 RL Ankeveen
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Malta

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Norge
FrostPharma AB
Tlf: +47 815 03 175
info@frostpharma.com

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

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

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

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

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

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

Suomi/Finland
FrostPharma AB
Puh/Tel: +35 875 32 51 209
info@frostpharma.com

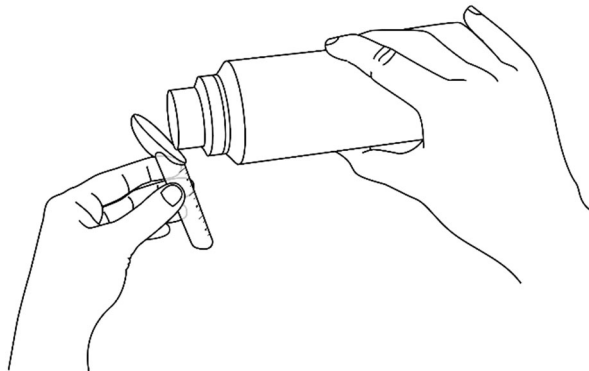
Sverige
FrostPharma AB
Tel: +46 775 86 80 02
info@frostpharma.com

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.



Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

PHEBURANE 350 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai sodium phenylbutyrate

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir PHEBURANE šķīdums iekšķīgai lietošanai un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms PHEBURANE lietošanas
3. Kā lietot PHEBURANE
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt PHEBURANE
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir PHEBURANE un kādam nolūkam to lieto

PHEBURANE satur aktīvo vielu nātrija fenilbutirātu, ko lieto, lai ārstētu pacientus ar urīnvielas cikla traucējumiem. Šos retos traucējumus rada noteiktu aknu enzīmu, kas ir nepieciešami, lai izvadītu atlieku slāpekli amonjaka veidā, trūkums.

Slāpeklis ir olbaltumvielu sastāvā, kas ir būtiska mūsu uzņemtā ēdiena sastāvdaļa. Tā kā organisms pēc ēšanas sašķeļ olbaltumvielas, atlieku slāpeklis amonjaka veidā uzkrājas, jo organisms to nespēj izvadīt. Amonjaks ir īpaši toksisks galvas smadzenēm un smagos gadījumos noved pie apziņas traucējumiem un komas.

PHEBURANE palīdz organismam izvadīt atlieku slāpekli, tādējādi samazinot organismā esošo amonjaka daudzumu. Tomēr PHEBURANE šķīdums iekšķīgai lietošanai jālieto kopā ar diētu, kurā ir samazināts olbaltumvielu daudzums un ko ārsts vai dietologs izstrādājis īpaši Jums. Jums stingri jāievēro šī diēta.

2. Kas Jums jāzina pirms PHEBURANE lietošanas

Nelietojiet PHEBURANE šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret nātrija fenilbutirātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- ja esat grūtniece,
- ja barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms PHEBURANE lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir:

- sastrēguma sirds mazspēja (sirds slimības veids, kad sirds nespēj pietiekami piegādāt asinis organismam), vai pavājināta nieru darbība,
- pavājināta nieru vai aknu darbība, jo PHEBURANE tiek izvadīts no organisma caur nierēm un aknām.

PHEBURANE nenovērš akūtu pārmērīgu amonjaka daudzuma palielināšanos asinīs – stāvokli, kas parasti ir ārkārtas medicīniskā situācija. Ja tā notiks, Jums parādīsies tādi simptomi kā slikta dūša, vemšana, apjukums, un būs vajadzīga neatliekama medicīniskā palīdzība.

Ja Jums vajadzīgi laboratoriski izmeklējumi, svarīgi atgādināt ārstam, ka lietojat PHEBURANE šķīdumu iekšķīgai lietošanai, jo nātrija fenilbutirāts var izmainīt konkrētu analīžu rezultātus (piemēram, asins elektrolītu, olbaltumvielu vai aknu funkcijas rādītājus).

Jebkuru šaubu gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Citas zāles un PHEBURANE

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam, ja lietojat zāles, kas satur:

- valproātu (pretepilepsijas zāles),
- haloperidolu (lieto noteiktu psihotisku traucējumu gadījumā),
- kortikosteroīdus (zāles, ko lieto, lai mazinātu iekaisumu skartajās ķermeņa daļās),
- probenecīdu (lieto ar podagru saistītas hiperurikēmijas, augsta urīnskābes līmeņa asinīs, ārstēšanā).

Šīs zāles var izmainīt PHEBURANE iedarbību, un Jums būs nepieciešams biežāk veikt asins analīzes. Ja droši nezināt, vai zāles, kuras lietojat, satur šīs vielas, Jums jākonsultējas ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet PHEBURANE, ja Jums iestājusies grūtniecība, jo šīs zāles var kaitēt vēl nedzimušam bērnam.

Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, **Jums jālieto droša kontracepcijas metode, kamēr lietojat PHEBURANE.** Konsultējieties ar savu ārstu, lai iegūtu sīkāku informāciju.

Nelietojiet PHEBURANE, ja barojat bērnu ar krūti, jo šīs zāles var nonākt mātes pienā un kaitēt bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka PHEBURANE ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

PHEBURANE šķīdums iekšķīgai lietošanai satur nātriju

Šīs zāles satur 124 mg (5,4 mmol) nātrija (vārāmā/galda sāls galvenā sastāvdaļa) katrā g nātrija fenilbutirāta devā. Tas ir līdzvērtīgi 6,2% no ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Maksimālā šo zāļu dienas deva satur 2,5 g nātrija. Tas ir līdzvērtīgi 125% no ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ilgstoši ir nepieciešami 3 vai vairāk gramī dienā, īpaši, ja Jums ir ieteikts ievērot diētu ar zemu sāls (nātrija) saturu.

PHEBURANE šķīdums iekšķīgai lietošanai satur aspartāmu

Šīs zāles satur 5,7 mg aspartāma vienā gramā nātrija fenilbutirāta devas. Aspartāms ir fenilalanīna avots. Tas var būt kaitīgs, ja Jums ir fenilketonūrija (PKU) – reta ģenētiska slimība, kuras gadījumā fenilalanīns uzkrājas, jo organisms nespēj to pareizi izvadīt.

Upēņu garšas piedeva satur propilēnglikolu

Šīs zāles satur 26,55 mg propilēnglikola vienā pilienā.

Ja Jūsu bērns ir jaunāks par 4 nedēļām, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, jo īpaši, ja bērnam tiek lietotas citas zāles, kuras satur propilēnglikolu vai alkoholu.

3. Kā lietot PHEBURANE šķīdumu iekšķīgai lietošanai

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Deva

PHEBURANE šķīduma iekšķīgai lietošanai dienas deva tiks noteikta, ņemot vērā Jūsu ķermeņa masu vai ķermeņa virsmas laukumu, un pielāgota atbilstoši olbaltumvielu panesamībai un diētai. Lai noteiktu pareizo dienas devu, Jums būs jāveic regulāras asins analīzes. Ārsts Jums pateiks, cik daudz šķidruma Jums jālieto.

Lietošanas veids

PHEBURANE šķīdums iekšķīgai lietošanai jālieto ēšanas laikā.

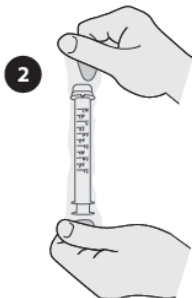
Lai nomērītu PHEBURANE šķīduma iekšķīgai lietošanai devu, izmantojiet tikai PHEBURANE šķīduma iekšķīgai lietošanai iepakojumam pievienoto dozēšanas šļirci. Devas ievadīšanai neizmantojiet citas ierīces/karotes/šļirci. Dozēšanas šļirci ietilpība ir no 0,5 g līdz 3 g ar 0,25 soli. Dozēšanas šļirci iedaļa atbilst nātrija fenilbutirāta daudzumam gramos. Lai ievadītu PHEBURANE šķīdumu iekšķīgai lietošanai, ievērojiet tālāk sniegtos norādījumus.

Iekšķīgai lietošanai

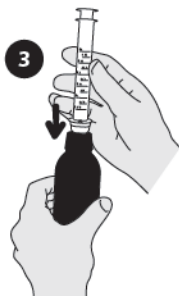
1. Atveriet PHEBURANE šķīduma iekšķīgai lietošanai pudeli, uzspiežot uz vāciņa un pagriežot to pa kreisi.



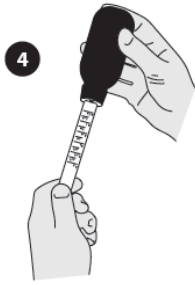
2. Izņemiet no paciņas dozēšanas šļirci ar CE marķējumu un pievienoto pudeles adapteri.



3. Ievietojiet adapteri pudeles kakliņā, kamēr šļirce ir adapterī.



4. Apgrieziet pudeli otrādi.



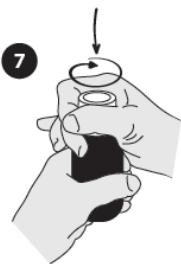
5. Izmantojot dozēšanas šļirci, paņemiet no pudeles nepieciešamo daudzumu PHEBURANE šķīduma iekšķīgai lietošanai (kas atbilst ārsta nozīmētajam nātrija fenilbutirāta daudzumam gramos).



6. Izņemiet dozēšanas šļirci ar PHEBURANE šķīdumu iekšķīgai lietošanai no adaptera un ielejiet dozēšanas šļircē esošo daudzumu PHEBURANE šķīduma iekšķīgai lietošanai glāzē ar vismaz 20 ml ūdens.



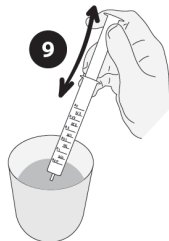
7. Aizveriet pudeli ar PHEBURANE šķīdumu iekšķīgai lietošanai, neizņemot pudeles kakliņā ievietoto pudeles adapteri.



8. Pievienojiet glāzes ar ūdeni saturam **vienu pilienu** garšas piedevas (upeņu vai citronu-piparmētru); viegli saskaliniet un tad izdzeriet (ja viens pilienis garšas piedevas nenodrošina pietiekamu garšas intensitāti, varat izmantot 2 pilienus).



9. Pēc katras ievadīšanas reizes mazgājiet šļirci tikai ar aukstu vai remdenu ūdeni.



PHEBURANE šķīdums iekšķīgai lietošanai jālieto, ievērojot īpašu diētu ar samazinātu olbaltumvielu daudzumu.

PHEBURANE šķīdums iekšķīgai lietošanai jālieto katras ēdienreizes vai barošanas laikā. Maziem bērniem tas var būt 4 līdz 6 reizes dienā.

PHEBURANE šķīdumu iekšķīgai lietošanai var ievadīt arī caur nazogastrālo vai gastrostomas zondi. PHEBURANE šķīdumu iekšķīgai lietošanai var ievadīt ar zondi, kuras diametrs ir 2 mm (7–8 frenču) vai lielāks. Izmantojiet komplektā iekļauto šļirci perorālai ievadīšanai, lai nomērītu devu, un izpildiet tālāk sniegtos norādījumus.

Sagatavošanās ievadīšanai caur nazogastrālo zondi vai gastrostomas zondi

1. Veiciet 1.–5. soli, kā aprakstīts sadaļā *Iekšķīgai lietošanai*.
2. Pheburane šķīdums iekšķīgai lietošanai ir gatavs lietošanai, un tas nav jāatšķaida.
3. Lietojot nazogastrāli/gastrostomiski, **garšas piedevu pievienot nedrīkst**.
4. Ievietojiet ar zālēm piepildītas šļirces galu nazogastrālās/gastrostomas zondes galā.
5. Izmantojiet dozēšanas šļirces virzuli, lai ievadītu parakstīto PHEBURANE šķīduma iekšķīgai lietošanai devu nazogastrālajā/gastrostomas zondē.
6. Pēc katras ievadīšanas reizes zonde vienreiz jāizskalo ar pietiekamu daudzumu remdēna ūdens un jāļauj tai iztukšoties. Pieaugušajiem jālieto 20 ml remdēna ūdens. Bērniem, kuri sver mazāk par 20 kg, un jaundzimušajiem izmantojiet 3 ml ūdens.

Šīs zāles Jums būs jālieto un diēta būs jāievēro visā dzīves garumā.

Ja esat lietojis PHEBURANE šķīdumu iekšķīgai lietošanai vairāk nekā noteikts

Pacientiem, kuri lietojuši ļoti lielas nātrija fenilbutirāta devas, radās šādi simptomi:

- miegainība, nogurums, reibonis un – retāk – apjukums;
- galvassāpes;
- garšas sajūtas izmaiņas (garšas sajūtas traucējumi);
- dzirdes pasliktināšanās;
- dezorientācija;
- atmiņas traucējumi;
- esošo neiroloģisko stāvokļu pasliktināšanās.

Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, Jums nekavējoties jāsazinās ar savu ārstu vai tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu, lai saņemtu uzturošu ārstēšanu.

Ja esat aizmirsis lietot PHEBURANE šķīdumu iekšķīgai lietošanai

Deva jālieto pēc iespējas ātrāk nākamās ēdienreizes laikā. Pārliecinieties, ka starp divām devām ir vismaz 3 stundu starplaiks. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja rodas pastāvīga vemšana, Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)
neregulāras menstruācijas un menstruāciju pārtraukšanās sievietēm reproduktīvā vecumā.
Ja esat seksuāli aktīva un menstruācijas beidzas pavisam, nepieņemiet, ka to izraisījis PHEBURANE šķīdums iekšķīgai lietošanai. Šādā gadījumā, lūdzu, konsultējieties ar ārstu, jo menstruāciju iztrūkumu var izraisīt grūtniecība (skatīt apakšpunktu “Grūtniecība un barošana ar krūti” iepriekš) vai menopauze.

Biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 100 cilvēkiem)
asins šūnu (eritrocītu, leikocītu un trombocītu) skaita izmaiņas, bikarbonātu daudzuma izmaiņas asinīs, samazināta ēstgriba, depresija, aizkaitināmība, galvassāpes, ģībonis, šķidrums aizture (pietūkums), garšas sajūtas traucējumi, sāpes vēderā, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, savāda ādas smarža, izsitumi, nieru darbības traucējumi, ķermeņa masas palielināšanās, laboratorisko vērtību novirzes.

Retākas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 1000 cilvēkiem)
eritrocītu deficīts kaulu smadzeņu darbības traucējumu dēļ, zilumu veidošanās, sirds ritma traucējumi, asiņošana taisnajā zarnā, kuņģa iekaisums, kuņģa čūla, aizkuņģa dziedzera iekaisums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt PHEBURANE šķīdumu iekšķīgai lietošanai

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot PHEBURANE šķīdumu iekšķīgai lietošanai pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles etiķetes pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Kad PHEBURANE šķīduma iekšķīgai lietošanai pudele ir pirmo reizi atvērta, zāles jāizlieto 4 nedēļu laikā pēc atvēršanas. Pudele ir jāizmet arī tad, ja tā nav tukša.

Kad garšas piedevas pudele ir pirmo reizi atvērta, tā jāizlieto 4 nedēļu laikā pēc atvēršanas. Pudele ir jāizmet arī tad, ja tā nav tukša.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko PHEBURANE šķīdums iekšķīgai lietošanai satur

- Aktīvā viela ir nātrija fenilbutirāts. Katrs ml šķidrums satur 350 mg nātrija fenilbutirāta.

- Citas sastāvdaļas ir: attīrīts ūdens, aspartāms (E951), sukraloze (E955), glicerīns (E422), hidroksietilceluloze (E1525) (skatīt 2. punktu “PHEBURANE šķīdums iekšķīgai lietošanai satur aspartāmu”).

Garšas piedevas:

- Upeņu garšas piedeva, kas sastāv no upeņu un piparmētru aromatizētāja, satur propilēnglikolu (E1520).
- Citronu un piparmētru garšas piedeva, kas sastāv no citronu un piparmētru aromatizētāja.

PHEBURANE šķīduma iekšķīgai lietošanai ārējais izskats un iepakojums

PHEBURANE šķīdums iekšķīgai lietošanai ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķidrums.

Katrs iepakojums satur:

- viena dzintarkrāsas stikla pudele, kas satur 100 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai un ir noslēgta ar bērniem neatveramu plastmasas vāciņu;
- viena 0,5 g–3 g dozēšanas šļirce ar 0,25 soli, lai mērītu devu atbilstoši nātrija fenilbutirāta daudzumam gramos;
- pudeles adapteris;
- viena dzintarkrāsas stikla pudele, kas satur 3 ml citronu un piparmētru garšas piedevas;
- viena dzintarkrāsas stikla pudele, kas satur 3 ml upeņu garšas piedevas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tél/Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Lietuva

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

България

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Тел.: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Luxembourg/Luxemburg

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tél/Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Česká republika

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tél/Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Magyarország

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Danmark

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tlf: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Malta

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Deutschland

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Eesti

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Ελλάδα

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)

Τηλ: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

España

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

France

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

Hrvatska

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Ireland

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Ísland

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Sími: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Nederland

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@euroceptpharma.com

Norge

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tlf: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Österreich

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)

Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Polska

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Portugal

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

România

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)

Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Slovenija

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Slovenská republika

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Italia

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Suomi/Finland

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Puh/Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Κύπρος

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Τηλ: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Sverige

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Latvija

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel.: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tel: +31 35 528 39 57
info@lucanepharma.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.