

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR
PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PHEBURANE 483 mg/g granule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare gram de granule conține fenilbutirat de sodiu 483 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare gram de fenilbutirat de sodiu, conține sodiu 124 mg (5,4 mmol) și zahăr 768 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule.

Granule albe până la aproape albe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

PHEBURANE este indicat ca adjuvant în tratamentul cronic al tulburărilor ciclului ureei, incluzând deficiența de carbamilfosfat-sintetază, ornitin-transcarbamilază sau argininosuccinat-sintetază.

Este indicat la toți pacienții cu debut neonatal al bolii (deficite enzimatice complete manifestate în primele 28 de zile de viață). De asemenea, este indicat la pacienții cu debut tardiv al bolii (deficite enzimatice parțiale manifestate după prima lună de viață) care prezintă antecedente de encefalopatie hiperamoniemică.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu PHEBURANE trebuie supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul tulburărilor ciclului ureei.

Doze

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcție de toleranța pacientului la proteine și de aportul zilnic proteic din regimul alimentar, proteine necesare creșterii și dezvoltării.

Doza obișnuită totală zilnică de fenilbutirat de sodiu utilizată în practica clinică este de:

- 450–600 mg/kg/zi la nou-născuți, copii mici și copii cu greutate sub 20 kg.
- 9,9 – 13,0 g/m²/zi la copii cu greutate peste 20 kg, adolescenți și adulți.

Siguranța și eficacitatea dozelor mai mari de 20 g/zi de fenilbutirat de sodiu nu au fost stabilite.

Monitorizare terapeutică

Concentrațiile plasmatice de amoniac, arginină, aminoacizi esențiali (în special aminoacizi cu lanț ramificat), carnitină și proteinele plasmatice trebuie menținute în limite normale. Glutamina plasmatică trebuie menținută la concentrații mai mici de 1 000 μmol/l.

Abordarea terapeutică nutrițională

Tratamentul cu PHEBURANE trebuie asociat cu un regim alimentar cu restricție de proteine și, în unele cazuri, cu suplimente de aminoacizi esențiali și de carnitină.

La pacienții diagnosticați cu deficit neonatal de carbamilfosfat-sintetază sau ornitin-transcarbamilază este necesară suplimentarea cu citrulină sau arginină în doze de 0,17 g/kg/zi sau 3,8 g/m²/zi.

Suplimentarea cu arginină în doze cuprinse între 0,4 și 0,7 g/kg/zi sau între 8,8 și 15,4 g/m²/zi este necesară la pacienții diagnosticați cu deficit de argininosuccinat-sintetază.

Dacă este indicată suplimentarea calorică, se recomandă utilizarea unui produs fără proteine.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală și hepatică

Deoarece metabolizarea și excreția fenilbutiratului de sodiu se realizează la nivelul ficatului și rinichilor, PHEBURANE trebuie utilizat cu grijă la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

Mod de administrare

PHEBURANE trebuie administrat pe cale orală. Având în vedere dizolvarea lentă a medicamentului, PHEBURANE nu trebuie administrat prin tuburi nazogastrice sau de gastrostomie.

Doza totală zilnică trebuie divizată în cantități egale și administrată la fiecare masă sau la fiecare hrănire (de exemplu, de 4-6 ori pe zi la copii mici). Granulele pot fi înghițite direct cu un lichid (apă, sucuri de fructe, formule fără proteine pentru sugari) sau presărate pe conținutul unei linguri cu alimente solide (piure de cartofi sau sos de mere); în acest caz este important ca medicamentul să fie administrat imediat pentru a se menține mascarea gustului.

Doza de PHEBURANE este exprimată în grame de fenilbutirat de sodiu. Este furnizată o linguriță gradată pentru dozare. Aceasta distribuie până la 3 g de fenilbutirat de sodiu, cu gradații de 250 mg.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcină.
- Alăptare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Conținut de electroliti importanți din punct de vedere clinic

- PHEBURANE conține sodiu 124 mg (5,4 mmol) pe gram de fenilbutirat de sodiu, echivalent cu 2,5 g (108 mmol) de sodiu la 20 g de fenilbutirat de sodiu, care reprezintă doza zilnică maximă. În consecință, PHEBURANE trebuie utilizat cu atenție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă sau insuficiență renală severă, și în situațiile clinice cu retenție de sodiu și edeme.
- Concentrația plasmatică a potasiului trebuie monitorizată în timpul tratamentului, deoarece excreția renală a fenilacetil-glutaminei poate provoca pierderi urinare de potasiu.

Considerații generale

- Encefalopatia hiperamoniemică acută poate apărea la unii pacienți, chiar și în timpul tratamentului.
- PHEBURANE nu este recomandat pentru tratamentul hiperamoniemiei acute, care reprezintă o urgență medicală.

Excipienți cu efect cunoscut

- Acest medicament conține sodiu 124 mg (5,4 mmol) la un gram de fenilbutirat de sodiu, echivalent cu 6,2% din doza zilnică maximă recomandată de OMS pentru sodiu. Doza zilnică maximă a acestui medicament conține sodiu 2,5 g la 20 grame de fenilbutirat de sodiu, echivalentă cu 125% din doza zilnică maximă recomandată de OMS pentru sodiu.
- PHEBURANE este considerat un medicament cu conținut ridicat de sodiu. Acest lucru trebuie avut în vedere în special de către pacienții cu regim hiposodat.
- Acest medicament conține zahăr 768 mg la un gram de fenilbutirat de sodiu. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu diabet zaharat. Pacienții cu tulburări ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă a probenecidului poate afecta excreția renală a produsului de conjugare al fenilbutiratului de sodiu. Au fost publicate raportări potrivit cărora hiperamoniemia este indusă de haloperidol și valproat. Corticosteroizii pot induce catabolismul proteinelor din organism, crescând astfel concentrațiile

plasmatică ale amoniacului . Se recomandă controlul mai frecvent al concentrațiilor plasmatică ale amoniacului în cazul în care trebuie utilizate aceste medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile cu potențial fertil/Contracepția la bărbați și femei

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente.

Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea fenilbutiratului de sodiu la femeile gravide.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Pheburane este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). În timpul tratamentului, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente .

Alăptarea

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au arătat secretarea de fenilbutirat de sodiu/metaboliți în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște dacă fenilbutiratul de sodiu/metaboliții sunt excretați în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari. Pheburane este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu sunt disponibile dovezi privind efectul fenilbutiratului de sodiu asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

PHEBURANE are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice efectuate cu fenilbutirat de sodiu, 56% dintre pacienți au avut cel puțin o reacție adversă și 78% dintre aceste reacții adverse nu s-au considerat a fi corelate cu fenilbutiratul de sodiu.

S-au observat reacții adverse în principal la nivelul aparatului genital și gastrointestinal.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul de mai jos sunt prezentate toate reacțiile adverse, clasificate în funcție de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Frecvente	anemie, trombocitopenie, leucopenie, leucocitoză, trombocitoză
	Mai puțin frecvente	anemie aplastică, echimoză
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Frecvente	acidoză metabolică, alcaloză, inapetență
<i>Tulburări psihice</i>	Frecvente	depresie, iritabilitate
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Frecvente	sincopă, cefalee
<i>Tulburări cardiace</i>	Frecvente	edem
	Mai puțin frecvente	aritmie
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Frecvente	dureri abdominale, vărsături, greață, constipație, disgeuzie
	Mai puțin frecvente	pancreatită, ulcer gastric, hemoragie rectală, gastrită
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Frecvente	erupție cutanată tranzitorie, miros anormal al pielii
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	Frecvente	acidoză tubulară renală
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	Foarte frecvente	amenoree, menstruație neregulată
<i>Investigații diagnostice</i>	Frecvente	Scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale potasiului, albuminei, proteinelor totale și fosfatului. Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale fosfatazei alcaline, transaminazelor, bilirubinei, acidului uric, clorului, fosfatului și sodiului. Creștere ponderală

Descrierea reacțiilor adverse selectate

S-a raportat un caz probabil de reacție toxică la fenilbutirat de sodiu (450 mg/kg/zi) la o pacientă anorexică în vârstă de 18 ani care a dezvoltat o encefalopatie metabolică asociată cu acidoză lactică, hipopotasemie severă, pancitopenie, neuropatie periferică și pancreatită. Pacienta și-a revenit după reducerea dozei, cu excepția episoadelor recurente de pancreatită care în final au impus întreruperea tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul [sistemului național de raportare](#), astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

A existat un singur caz de supradozaj la un copil de 5 luni, după administrarea accidentală a unei doze unice de 10 g (1370 mg/kg). Pacientul a prezentat diaree, iritabilitate și acidoză metabolică cu hipopotasemie. Pacientul și-a revenit la 48 de ore după administrarea tratamentului simptomatic.

Aceste simptome corespund unei acumulări de fenilacetat, care a provocat neurotoxicitate limitată de doză atunci când a fost administrat pe cale intravenoasă, la doze de până la 400 mg/kg/zi. Manifestările predominante ale neurotoxicității au fost somnolență, fatigabilitate și stare ușoară de confuzie. Manifestări mai puțin frecvente au fost: confuzie, cefalee, disgeuzie, hipoacuzie, dezorientare, tulburări de memorie și exacerbare a unei neuropatii preexistente.

În caz de supradozaj, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie instituite măsuri de susținere a funcțiilor vitale. Hemodializa sau dializa peritoneală pot fi utile.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, diverse medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, codul ATC: A16AX03.

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Fenilbutiratul de sodiu este un precursor medicamentos și este rapid metabolizat la fenilacetat. Fenilacetatul este compusul metabolic activ care se conjugă cu glutamina prin acetilare, formând fenilacetilglutamina, care este apoi excretată prin rinichi. Din punct de vedere molar, fenilacetilglutamina este comparabilă cu ureea (ambele conțin 2 moli de azot) și astfel asigură un mijloc alternativ de eliminare a azotului rezidual.

Eficacitate și siguranță clinică

Pe baza studiilor de excreție a fenilacetilglutaminei efectuate la pacienții cu tulburări ale ciclului ureei, se poate estima că pentru fiecare gram de fenilbutirat de sodiu administrat, se elimină între 0,12 și 0,15 g de azot sub formă de fenilacetilglutamină. În consecință, fenilbutiratul de sodiu reduce concentrațiile plasmatice crescute de amoniac și glutamină la pacienții cu tulburări ale ciclului ureei. Diagnosticul precoce și tratamentul instituit imediat sunt importante pentru ameliorarea ratei de supraviețuire și a prognosticului clinic.

La pacienții cu deficit cu debut *tardiv*, inclusiv la femeile heterozigote pentru deficitul de ornitin-transcarbamilază care și-au revenit după un episod de encefalopatie hiperamoniemică și au fost ulterior tratate pe termen lung cu un regim alimentar cu restricție de proteine și fenilbutirat de sodiu, rata de supraviețuire a fost de 98%. Majoritatea pacienților care au fost testați prezentau un coeficient de inteligență (IQ) situat la un nivel mediu până la mediu inferior/la limita cu retardul mental. Performanțele lor cognitive au rămas relativ stabile pe parcursul tratamentului cu fenilbutirat. Regresia problemelor neurologice preexistente este puțin probabilă în urma tratamentului, iar deteriorarea neurologică poate continua la unii pacienți.

Tratamentul cu PHEBURANE poate fi necesar pentru tot restul vieții dacă nu se alege un transplant ortotopic de ficat.

Copii și adolescenți

În trecut, *debutul neonatal* al tulburărilor ciclului ureei era aproape întotdeauna letal în primul an de viață, chiar și în cazul tratamentului cu dializă peritoneală și aminoacizi esențiali sau cu analogi fără azot ai acestora. Prin hemodializă, prin utilizarea căilor alternative de excreție a azotului rezidual (fenilbutirat de sodiu, benzoat de sodiu și fenilacetat de sodiu), prin restricția alimentară de proteine și în unele cazuri, prin suplimentarea aminoacizilor esențiali, rata de supraviețuire a nou-născuților diagnosticați după naștere (dar în prima lună de viață) a crescut la aproape 80%, cele mai multe decese survenind în timpul unui episod acut de encefalopatie hiperamoniemică. Pacienții cu debut neonatal al bolii prezentau o incidență crescută de retard mental.

La pacienții diagnosticați în timpul sarcinii și tratați înainte de apariția unui episod de encefalopatie hiperamoniemică, supraviețuirea a fost de 100%, dar chiar și printre acești pacienți mulți au prezentat ulterior tulburări cognitive sau alte forme de deficit neurologic.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Este cunoscut faptul că fenilbutiratul este oxidat la fenilacetat care este conjugat enzimatic cu glutamina pentru a forma fenilacetil-glutamină la nivelul ficatului și rinichilor. De asemenea, fenilacetatul este hidrolizat de către esterazele hepatice și sangvine.

Datele privind concentrațiile plasmatice și urinare ale fenilbutiratului și metaboliților acestuia au fost obținute de la adulți normali, în condiții de post alimentar, cărora li s-a administrat o doză unică de 5 g de fenilbutirat de sodiu și de la pacienți cu tulburări ale ciclului ureei, hemoglobinopatii și ciroză hepatică cărora li s-au administrat doze unice și repetate, pe cale orală, de până la 20 g/zi (studii clinice necontrolate). Transformarea fenilbutiratului și metaboliților săi a fost studiată de asemenea la pacienții cu neoplasm, după o perfuzie intravenoasă de fenilbutirat de sodiu (până la 2 g/m²) sau de fenilacetat.

Absorbție

Fenilbutiratul este absorbit rapid în condiții de post alimentar. După o doză unică orală de 5 g de fenilbutirat de sodiu, sub formă de granule, concentrațiile plasmatice măsurabile de fenilbutirat au fost detectabile la 15 minute după administrare. Timpul mediu pentru atingerea concentrației maxime a fost de 1 oră, iar concentrația maximă medie de 195 mc/ml. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost estimat la 0,8 ore.

Efectul alimentelor asupra absorbției nu este cunoscut.

Distribuție

Volumul de distribuție al fenilbutiratului este de 0,2 l/kg.

Metabolizare

După o doză unică de 5 g de fenilbutirat de sodiu, sub formă de granule, concentrațiile plasmatice măsurabile de fenilacetat și fenilacetilglutamină au fost detectate la 30, respectiv 60 de minute după administrare. Timpul mediu pentru atingerea concentrației maxime a fost de 3,55 și respectiv de 3,23 ore, iar concentrația maximă medie a fost de 45,3 și respectiv de 62,8 μg/ml. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost estimat la 1,3 și respectiv de 2,4 ore.

Studii efectuate cu doze mari de fenilacetat administrat pe cale intravenoasă au evidențiat o farmacocinetică neliniară, caracterizată printr-un metabolism saturabil la fenilacetilglutamină. Administrarea repetată de fenilacetat a evidențiat inducerea clearance-ului.

La majoritatea pacienților cu tulburări ale ciclului ureei sau hemoglobinopatii cărora le-au fost administrate doze diferite de fenilbutirat (cuprinse între 300 și 650 mg/kg/zi până la 20 g/zi) nu a putut fi detectată concentrația fenilacetatului în plasmă în probele matinale în condiții de post alimentar. La pacienții cu tulburări ale funcției hepatice transformarea fenilacetatului în fenilacetilglutamină poate fi relativ mai lentă. Trei pacienți cu ciroză hepatică (din 6) cărora li s-a administrat în mod repetat, pe cale orală, fenilbutirat de sodiu (20 g/zi în trei doze) au prezentat concentrații mari de fenilacetat în plasmă în a treia zi, valori care au fost de cinci ori mai mari decât cele observate după prima doză.

La voluntarii normali s-au evidențiat diferențe în funcție de sex în ceea ce privește parametrii farmacocinetici în cazul fenilbutiratului și fenilacetatului (ASC și C_{max} cu aproximativ 30-50% mai mari la femei), dar nu și în cazul fenilacetilglutaminei. Aceste efecte pot fi determinate de natura lipofilă a fenilbutiratului de sodiu și, în consecință, de diferențele în volumul de distribuție.

Eliminare

Aproximativ 80-100% din medicament este excretat prin rinichi în decurs de 24 ore sub forma produsului conjugat, fenilacetilglutamină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Expunerea prenatală a puilor de șobolan la fenilacetat (metabolitul activ al fenilbutiratului) a provocat leziuni în celulele piramidale corticale; prelungirile dendritice erau mai lungi și mai subțiri decât în mod normal și în număr redus (vezi pct. 4.6).

Atunci când s-au administrat subcutanat doze mari de fenilacetat (cuprinse între 190 și 474 mg/kg) la puii de șobolan, s-a observat o proliferare redusă și o creștere a pierderii de neuroni, asociate cu reducerea mielinei la nivelul SNC. Maturarea sinapselor cerebrale a fost întârziată și numărul terminațiilor nervoase cerebrale funcționale a scăzut, afectând astfel dezvoltarea creierului (vezi pct. 4.6).

Fenilbutiratul de sodiu a dat rezultat negativ în 2 teste de mutagenză, și anume testul Ames și testul cu micronucleu. Rezultatele indică faptul că fenilbutiratul de sodiu nu a indus efecte mutagene în testul Ames, cu sau fără activare metabolică. Rezultatele testului cu micronucleu nu au evidențiat efecte clastogene ale fenilbutiratului de sodiu la șobolani tratați cu doze toxice sau netoxice (examinați la 24 și 48 de ore după administrarea unei doze orale unice de 878 până la 2800 mg/kg).

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate și fertilitate cu fenilbutiratul de sodiu.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sfere de zahăr (zahăr și amidon de porumb), Hipromeloză,
Etilceluloză,
Macrogol 1500
Povidonă K25

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

A se utiliza în decurs de 45 de zile după prima deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu este cazul.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu capac de siguranță pentru copii, cu sicativ, care conține 174 g de granule.

Fiecare cutie conține un flacon.

Cutia conține și o linguriță gradată pentru dozare.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

În cazul amestecului granulelor cu alimente solide sau lichide este important ca acesta să fie administrat imediat după amestecare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
ȚĂRILE DE JOS

8. NUMĂRUL(LE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/822/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 31 iulie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 martie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PHEBURANE 350 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție orală conține fenilbutirat de sodiu 350 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

PHEBURANE 350 mg/ml soluție orală

Fiecare gram de fenilbutirat de sodiu conține 5,7 mg de aspartam și 124 mg (5,4 mmol) de sodiu.

Topping cu aromă de coacăze negre

Fiecare picătură de aromă de coacăze negre conține 26,55 mg de propilenglicol.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală.

Lichid limpede, incolor până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

PHEBURANE este indicat ca terapie adjuvantă în tratamentul cronic al tulburărilor ciclului ureei, care implică deficiențe de carbamilfosfat sintetază, ornitin transcarbamilază sau argininosuccinat sintetază.

Este indicat la toți pacienții cu boală cu *debut neonatal* (deficite enzimatice complete, care se manifestă în primele 28 de zile de viață). De asemenea, este indicat la pacienții cu boală cu *debut tardiv* (deficite enzimatice parțiale, care se manifestă după prima lună de viață) care au antecedente de encefalopatie hiperamoniemică.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu PHEBURANE trebuie supravegheat de un medic cu experiență în tratamentul tulburărilor ciclului ureei.

Doze

Doza zilnică trebuie ajustată individual în funcție de toleranța la proteine a pacientului și de aportul zilnic de proteine din dietă necesar creșterii și dezvoltării.

Doza zilnică totală uzuală de fenilbutirat de sodiu din experiența clinică este:

- 450 - 600 mg/kg/zi la nou-născuți, sugari și copii cu greutatea mai mică de 20 kg.
- 9,9 –13 g/m²/zi la copii cu greutate mai mare de 20 kg, adolescenți și adulți.

Siguranța și eficacitatea dozelor mai mari de 20 g/zi de fenilbutirat de sodiu nu au fost stabilite.

Monitorizare terapeutică

Valorile plasmatiche de amoniac, arginină, aminoacizi esențiali (în special aminoacizi cu lanț ramificat), carnitină și proteine serice trebuie menținute în limite normale. Glutamina plasmatică trebuie menținută la valori mai mici de 1 000 $\mu\text{mol/L}$.

Abordarea terapeutică nutrițională

PHEBURANE trebuie asociat cu restricția de proteine din dietă și, în unele cazuri, cu suplimente de aminoacizi esențiali și de carnitină.

Suplimentarea cu citrulină sau arginină este necesară la pacienții diagnosticați cu forma cu *debut neonatal* a deficitului de carbamil fosfat sintetază sau ornitin transcarbamilază la o doză de 0,17 g/kg/zi sau 3,8 g/m²/zi.

Suplimentarea cu arginină este necesară la pacienții diagnosticați cu deficit de argininosuccinat sintetază la o doză de 0,4 – 0,7 g/kg/zi sau 8,8 – 15,4 g/m²/zi.

Dacă este indicată suplimentarea calorică, se recomandă un produs fără proteine.

Grupe speciale de populație

Insuficiență renală și hepatică

Deoarece metabolizarea și excreția fenilbutiratului de sodiu se realizează la nivelul ficatului și rinichilor, PHEBURANE trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

Copii și adolescenți

Doza zilnică totală obișnuită de fenilbutirat de sodiu la pacienții copii și adolescenți din experiența clinică este:

- 450 - 600 mg/kg/zi la nou-născuți, sugari și copii cu greutatea mai mică de 20 kg.
- 9,9 – 13 g/m²/zi la copii cu greutatea mai mare de 20 kg.

Mod de administrare

PHEBURANE soluție orală este pentru administrare orală.

Doza zilnică totală trebuie divizată în cantități egale și administrată la fiecare masă sau la fiecare hrănire (de exemplu, de 4 – 6 ori pe zi la copiii mici).

Pentru măsurarea exactă a dozei prescrise de soluție orală, este furnizată o seringă de dozare cu adaptor pentru flacon (PIBA). PIBA permite conectarea seringii dozatoare la flacon și dozarea soluției orale de PHEBURANE.

Pentru măsurarea unei doze de soluție orală de PHEBURANE trebuie utilizată numai seringă dozatoare furnizată cu soluție orală de PHEBURANE. Nu trebuie utilizate alte dispozitive/linguri/seringi pentru a administra PHEBURANE soluție orală.

Seringa este gradată în grame de fenilbutirat de sodiu (de la 0,5 g la 3 g de fenilbutirat de sodiu).

PHEBURANE soluție orală poate fi administrată și prin tuburi nazogastrice saugastrostome.

Instrucțiunile pentru administrarea orală și administrarea prin tub nazogastric sau gastrostomă sunt furnizate la punctul 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcina.

- Alăptarea.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Conținutul de electroliți clinic semnificativi

- Fiecare gram de fenilbutirat de sodiu (2,86 ml de soluție orală de PHEBURANE) conține 124 mg (5,4 mmol) de sodiu. Doza zilnică maximă de fenilbutirat de sodiu este de 20 g (57,14 ml de soluție orală de PHEBURANE), care corespunde unei cantități asociate de: 2,5 g (108 mmol) de sodiu la 20 g de fenilbutirat de sodiu, care este doza zilnică maximă. Prin urmare, PHEBURANE trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă sau insuficiență renală severă și în condiții clinice în care există retenție de sodiu cu edem.
- Concentrația plasmatică a potasiului trebuie monitorizat în timpul tratamentului, deoarece excreția renală a fenilacetilglutaminei poate determina o pierdere urinară de potasiu.

Considerații generale

- Encefalopatia hiperamoniemică acută poate apărea la unii pacienți chiar și în timpul tratamentului.
- PHEBURANE soluție orală nu este recomandat pentru tratamentul hiperamoniemiei acute, care este o urgență medicală.

Excipienți cu efect cunoscut

PHEBURANE 350 mg/ml soluție orală

- Acest medicament conține 124 mg (5,4 mmol) sodiu per g de fenilbutirat de sodiu, echivalent cu 6,2% din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. Doza zilnică maximă a acestui medicament conține 2,5 g sodiu, echivalent cu 125% din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. PHEBURANE soluție orală este considerată având conținut crescut de sodiu. Acest lucru trebuie luat în considerare în special pentru cei care urmează o dietă cu conținut scăzut de sodiu.
- Acest medicament conține 5,7 mg aspartam per g de fenilbutirat de sodiu. Aspartamul este o sursă de fenilalanină. Poate fi dăunător pentru persoanele care au fenilcetonurie (PKU), o afecțiune genetică rară în care concentrația de fenilalanină este crescută, din cauză că organismul nu o poate elimina în mod corespunzător. Nu sunt disponibile date non-clinice sau clinice pentru a evalua utilizarea aspartamului (E951) la sugarii cu vârsta sub 12 săptămâni.

Aromă de coacăze negre

Aroma de coacăze negre conține 26,55 mg propilenglicol pe picătură.

Dacă nou-născutul dumneavoastră are mai puțin de 4 săptămâni, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a-i administra acest medicament, în special dacă nou-născutului i se administrează alte medicamente care conțin propilenglicol sau alcool.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă de probenecid poate afecta excreția renală a produsului de conjugare a fenilbutiratului de sodiu. Au fost publicate raportări privind hiperamoniemia indusă de haloperidol și valproat. Corticosteroizii pot determina catabolismul proteinelor din organismși, astfel, pot crește concentrațiile plasmatică ale amoniacului. Se recomandă monitorizarea mai frecventă a concentrațiilor plasmatică ale amoniacului atunci când trebuie utilizate aceste medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile cu potențial fertil/contracepția la bărbați și femei

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente.

Sarcină

Datele provenite din utilizarea fenilbutiratului de sodiu la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). PHEBURANE este contraindicat în timpul sarcinii (a se vedea punctul 4.3). Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului.

Alăptarea

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidențiat excreția fenilbutiratului de sodiu/metaboliților în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște dacă fenilbutiratul de sodiu/metaboliții acestuia sunt excretați în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari. PHEBURANE este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu sunt disponibile dovezi privind efectul fenilbutiratului de sodiu asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

PHEBURANE are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice cu fenilbutirat de sodiu, 56% dintre pacienți au prezentat cel puțin un eveniment advers și 78% dintre aceste evenimente adverse au fost considerate ca nefiind legate de fenilbutiratul de sodiu.

Reacțiile adverse au implicat în principal sistemul reproducător și gastro-intestinal.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În tabelul de mai jos, toate reacțiile adverse sunt enumerate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	anemie, trombocitopenie, leucopenie, leucocitoză, trombocitoză
	Mai puțin frecvente	anemie aplastică, echimoze
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	acidoză metabolică, alcaloză, apetit alimentar scăzut
Tulburări psihice	Frecvente	depresie, iritabilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	sincopă, cefalee
Tulburări cardiace	Frecvente	edem
	Mai puțin frecvente	aritmie
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	dureri abdominale, vărsături, greață, constipație, disgeuzie
	Mai puțin frecvente	pancreatită, ulcer peptic, hemoragie rectală, gastrită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	erupție cutanată tranzitorie, miros anormal al pielii
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	acidoză tubulară renală
Tulburări ale aparatului reproducător și ale sânului	Foarte frecvente	amenoree, ciclul menstrual neregulat
Investigații	Frecvente	Scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale potasiului, albuminei, proteinelor totale și fosfatului. Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale fosfatazei alcaline, transaminazelor, bilirubinei, acidului uric, clorului, fosfatului și sodiului. Creștere în greutate

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Un caz probabil de reacție toxică la fenilbutiratul de sodiu (450 mg/kg/zi) a fost raportat la o pacientă anorexică în vârstă de 18 ani care a dezvoltat o encefalopatie metabolică asociată cu acidoză lactică, hipokaliemie severă, pancitopenie, neuropatie periferică și pancreatită. Pacienta s-a recuperat după reducerea dozei, cu excepția episoadelor recurente de pancreatită, care în final au determinat întreruperea tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Un caz de supradozaj a apărut la un sugar de 5 luni după administrarea accidentală a unei doze unice de 10 g (1 370 mg/kg). Pacientul a dezvoltat diaree, iritabilitate și acidoză metabolică cu hipopotasemie. Pacientul s-a recuperat în 48 de ore după tratamentul simptomatic.

Aceste simptome sunt în concordanță cu acumularea de fenilacetat, care a prezentat neurotoxicitate care limitează doza atunci când este administrat intravenos în doze de până la 400 mg/kg/zi. Manifestările de neurotoxicitate au fost predominant somnolență, oboseală și stare de confuzie.

Manifestările mai puțin frecvente au fost confuzia, cefaleea, disgeuzia, hipoacuzia, dezorientarea, afectarea memoriei și exacerbarea unei neuropatii preexistente.

În caz de supradoză, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie instituite măsuri de susținere. Hemodializa sau dializa peritoneală pot fi benefice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, diverse medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, codul ATC: A16AX03.

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Fenilbutiratul de sodiu este un precursor medicamentos și este rapid metabolizat la fenilacetat. Fenilacetatul este un compus activ metabolic care se conjugă cu glutamina prin acetilare pentru a forma fenilacetilglutamină, care este apoi excretată prin rinichi. Din punct de vedere molar, fenilacetilglutamina este comparabilă cu ureea (fiecare conținând 2 moli de azot) și, prin urmare, oferă un mijloc alternativ de eliminare a azotului rezidual.

Eficacitate și siguranță clinică

Pe baza studiilor privind excreția fenilacetilglutaminei la pacienții cu tulburări ale ciclului ureei, se poate estima că, pentru fiecare gram de fenilbutirat de sodiu administrat, se elimină între 0,12 și 0,15 g de azot fenilacetilglutamină. În consecință, fenilbutiratul de sodiu reduce concentrațiile plasmatice crescute de amoniac și glutamină la pacienții cu tulburări ale ciclului ureei. Diagnosticul precoce și tratamentul inițiat imediat pentru ameliorarea ratei de supraviețuire și a prognosticului clinic.

La pacienții *cu deficit cu debut tardiv*, inclusiv la femeile heterozigote pentru deficit de ornitin transcarbamilază, care s-au recuperat după un episod de encefalopatie hiperamoniemică și au fost apoi tratați pe termen lung cu dietă cu restricție de proteine și fenilbutirat de sodiu, rata de supraviețuire a fost de 98%. Majoritatea pacienților care au fost testați au avut un IQ situat la un nivel mediu până la mediu inferior/la limita retardului mental. Performanța lor cognitivă a rămas relativ stabilă în timpul terapiei cu fenilbutirat. Regresia problemelor neurologice preexistente este puțin probabilă în urma tratamentului, iar deteriorarea neurologică poate continua la unii pacienți.

Soluția orală de PHEBURANE poate fi necesară pentru tot restul vieții dacă nu se alege un transplant ortotopic de ficat.

Copii și adolescenți

În trecut, *prezentarea cu debut neonatal* a tulburărilor ciclului ureei a fost aproape întotdeauna letală în primul an de viață, chiar și atunci când au fost tratați cu dializă peritoneală și aminoacizi esențiali sau analogii acestora fără azot. Prin hemodializă, utilizarea căilor alternative de excreție a azotului rezidual (fenilbutirat de sodiu, benzoat de sodiu și fenilacetat de sodiu), restricția de proteine din dietă și, în unele cazuri, suplimentarea cu aminoacizi esențiali, rata de supraviețuire la nou-născuții diagnosticați după naștere (dar în prima lună de viață) a crescut la aproape 80%, majoritatea deceselor survenind în timpul unui episod acut de encefalopatie hiperamoniemică. Pacienții cu debut neonatal al bolii prezentau o incidență crescută a retardului mental.

La pacienții diagnosticați în timpul sarcinii și tratați înainte de apariția unui episod de encefalopatie hiperamoniemică, supraviețuirea a fost de 100%, dar chiar și la acești pacienți, mulți au prezentat ulterior tulburări cognitive sau alte forme de deficit neurologic.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Este cunoscut faptul că fenilbutiratul este oxidat la fenilacetat, care este conjugat enzimatic cu glutamină pentru a forma fenilacetilglutamină la nivelul ficatului și rinichiului. De asemenea, fenilacetatul este hidrolizat de esterazele hepatice și sangvine.

Concentrațiile plasmatice și urinare ale fenilbutiratului și metaboliților săi au fost obținute de la adulți normali în condiții de repaus alimentar cărora li s-a administrat o doză unică de 5 g de fenilbutirat de sodiu și de la pacienți cu tulburări ale ciclului ureei, hemoglobinopatii și ciroză hepatică cărora li s-au administrat doze orale unice și repetate de până la 20 g/zi (studii necontrolate). Transformarea fenilbutiratului și a metaboliților săi a fost, de asemenea, studiată la pacienții cu neoplasm după o perfuzie intravenoasă de fenilbutirat de sodiu (până la 2 g/m²) sau fenilacetat.

Absorbție

Fenilbutiratul este absorbit rapid în condiții de repaus alimentar. În condiții de alimentare în studiul farmacocinetic cu doză unică, deschis (CPA 537-21), după o singură doză orală de 5 g de fenilbutirat de sodiu, sub formă de soluție orală, concentrațiile plasmatice măsurabile de fenilbutirat au fost detectabile la 10 minute după administrare. Timpul mediu pentru atingerea concentrației maxime a fost de 0,5 ore, iar concentrația maximă medie de 150,44 μg/ml. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost estimat la 0,63 ore.

Distribuție

Volumul de distribuție al fenilbutiratului este de 0,2 l/kg.

Metabolizare

După o doză unică de 5 g de fenilbutirat de sodiu, sub formă de granule, concentrațiile plasmatice măsurabile de fenilacetat și fenilacetilglutamină au fost detectate la 30 și, respectiv, 60 de minute după administrare. Timpul mediu pentru atingerea concentrației maxime a fost de 3,55 și, respectiv de 3,23 ore, iar concentrația maximă medie a fost de 45,3 și, respectiv de 62,8 μg/ml. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost estimat la 1,3 și, respectiv de 2,4 ore.

Studiile efectuate cu doze mari de fenilacetat administrat pe cale intravenoasă au evidențiat o farmacocinetică neliniară caracterizată printr-un metabolism saturabil la fenilacetilglutamină. Administrarea repetată de fenilacetat a evidențiat inducerea clearance-ului.

La majoritatea pacienților cu tulburări ale ciclului ureei sau hemoglobinopatii cărora le-au fost administrate doze diferite de fenilbutirat (cuprinse între 300-650 mg/kg/zi până la 20 g/zi) nu a putut fi detectată concentrația fenilacetatului în plasmă în probele matinale în condiții de post alimentar. La pacienții cu tulburări ale funcției hepatice, transformarea fenilacetatului în fenilacetilglutamină poate fi relativ mai lentă. Trei pacienți cu ciroză hepatică (din 6) cărora li s-a administrat în mod repetat, pe cale orală, de fenilbutirat de sodiu (20 g/zi în trei doze) au prezentat concentrații plasmatice mari de fenilacetat în a treia zi, valori care au fost de cinci ori mai mari decât cele atinse după prima doză.

La voluntarii normali s-au constatat diferențe în funcție de sex în ceea ce privește parametrii farmacocinetici ai fenilbutiratului și fenilacetatului (ASC și C_{max} cu aproximativ 30-50% mai mari la femei), dar nu și în cazul fenilacetilglutaminei. Aceste efecte pot fi determinate de natura lipofilă a fenilbutiratului de sodiu și în consecință, de diferențele în volumul de distribuție.

Eliminare

Aproximativ 80–100% din medicament este excretat prin rinichi în decurs de 24 de ore sub forma produsului conjugat, fenilacetilglutamină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Expunerea prenatală a puilor de șobolan la fenilacetat (metabolitul activ al fenilbutiratului) a provocat leziuni în celulele piramidale corticale; prelungirile dendritice erau mai lungi și mai subțiri decât în mod normal și în număr redus (vezi pct. 4.6).

Atunci când s-au administrat subcutanat doze mari de fenilacetat (cuprinse între 190 – 474 mg/kg) la puii de șobolan, s-a observat o proliferare scăzută și o creștere a pierderii de neuroni, asociate cu reducerea mielinei la nivelul SNC. Maturarea sinapselor cerebrale a fost întârziată și numărul terminațiilor nervoase cerebrale funcționale a fost redus, afectând astfel dezvoltarea creierului. (vezi pct. 4.6).

Fenilbutiratul de sodiu a dat rezultat negativ în 2 teste de mutagenză și anume testul Ames și testul micronucleilor. Rezultatele indică faptul că fenilbutiratul de sodiu nu a indus efecte mutagene în testul Ames cu sau fără activare metabolică. Rezultatele testelor cu micronucleu nu au evidențiat efecte clastogene ale fenilbutiratului de sodiu la șobolanii tratați cu doze toxice sau netoxice (examinați la 24 și 48 de ore după administrarea unei doze orale unice de 878 până la 2800 mg/kg).

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate și fertilitate cu fenilbutirat de sodiu.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Soluție orală

Apă purificată
Aspartam (E951)
Sucraloză
Glicerol
Hidroxietilceluloză

Arome

Aromă de coacăze negre

Aroma de coacăze negre și mentă conține propilenglicol (E1520).

Aromă de lămâie și mentă

Aromă de lămâie și mentă.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Soluție orală

Flacon închis: 3 ani
După prima deschidere: 4 săptămâni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul recipientului

Flacon din sticlă brună care conține 100 ml închis cu un capac din plastic cu sistem de închidere securizat pentru copii.

Există 2 tipuri de ambalaje, și anume un ambalaj cu arome și un ambalaj fără arome

Fiecare pachet conține:

- Un flacon din sticlă brună care conține 100 ml soluție orală de PHEBURANE,
- O seringă de dozare variind de la 0,5 g la 3 g cu creșteri de 0,25 cu adaptor pentru flacon atașat (PIBA). Gradația seringii de dozare corespunde gramelor de fenilbutirat de sodiu.

Pachetul cu arome conține, de asemenea

- Un flacon de culoarea chihlimbarului care conține 3 ml de aromă de lămâie și mentă.
- Un flacon de culoarea chihlimbarului care conține 3 ml de aromă de coacăze negre.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția orală de PHEBURANE este gata de utilizare.

Administrare pe cale orală

1. Flaconul de soluție orală PHEBURANE trebuie deschis prin împingerea în jos a capacului și răsucirea acestuia spre stânga;
2. Seringa de dozare cu marcaj CE este atașată la adaptorul flaconului;
3. Adaptorul pentru flacon trebuie plasat/împins în gâtul flaconului deschis în timp ce seringă este în el;
4. Întoarceți flaconul cu capul în jos;
5. Doza necesară de PHEBURANE (vezi pct. 4.2) trebuie extrasă din flacon (echivalent cu doza de fenilbutirat de sodiu prescrisă și în funcție de cantitatea care trebuie administrată împreună cu masa respectivă) utilizând seringade dozare;
6. Seringa de dozare cu PHEBURANE trebuie detașată de adaptorul flaconului, iar cantitatea de soluție orală de PHEBURANE trebuie apoi turnată din seringă de dozare într-un pahar conținând minim 20 ml de apă;
7. PHEBURANE soluție orală are un gust neutru. Pentru ameliorarea gustului, se poate adăuga o picătură din aroma preferată la conținutul de apă din pahar; se amestecă ușor și apoi se consumă (dacă nu este suficientă o picătură din aromă pentru intensitatea gustului, pacientul poate să adauge 2 picături);
8. Se închide flaconul cu soluție orală de PHEBURANE, fără a scoate adaptorul introdus în gâtul flaconului.

Pregătirea pentru administrarea tubului nazogastric sau a tubului de gastrostomă

PHEBURANE soluție orală poate fi administrată cu tuburi cu diametrul de 2 mm (7-8 franceză) și mai mari.

La pacienții cărora trebuie să li se administreze fenilbutirat de sodiu, permanent sau la anumite ore în timpul zilei (de exemplu, noaptea) printr-un tub nazogastric sau un tub/buton de gastrostomă, aceste căi pot fi utilizate pentru a administra soluția orală de PHEBURANE urmând instrucțiunile de mai jos:

1. Trebuie urmate etapele 1-5 ale administrării pentru administrare orală de mai sus;
2. Soluția orală de PHEBURANE este gata de utilizare și nu este necesară diluarea;
3. Atunci când este utilizat prin tub nazogastic/gastrostomă, aroma nu trebuie adăugată;
4. Vârful seringii umplute cu medicament trebuie introdus prin vârful tubului nazogastic/gastrostomă;
5. Trebuie utilizat pistonul seringii de dozare pentru administrarea dozei de soluție orală de PHEBURANE în tubul nazogastic/ gastrostomă;
6. Tubul trebuie spălat o dată cu volumul adecvat de apă caldă și lăsat să se scurgă după administrare. Pentru adulți, trebuie utilizate 20 ml de apă caldă. Pentru copiii cu greutatea mai mică de 20 kg și nou-născuți, utilizați 3 ml de apă.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 31 iulie 2013
Data ultimei reînnoiri: 21 martie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREASERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE
A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Țările de Jos

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;

la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA CUTIEI ȘI A FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PHEBURANE 483 mg/g granule
fenilbutirat de sodiu

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare gram de granule conține fenilbutirat de sodiu 483 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

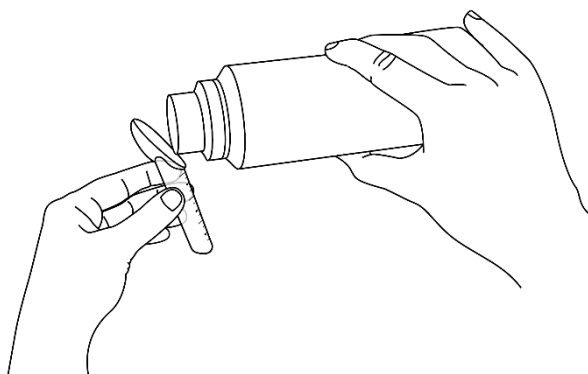
Conține sodiu și zahăr.
Pentru informații suplimentare vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule.
Cutie: un flacon cu 174 g de granule.
Flacon: 174 g granule.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Orală.
Utilizați numai lingurița gradată pentru dozare furnizată.



6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza în decurs de 45 de zile după prima deschidere.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eurocept International BV (Lucane Pharma)
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Țările de Jos

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/822/001

13. NUMĂRUL LOTULUI

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

PHEBURANE 483 mg/g {Numai pe cutie}

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE ȘI ETICHETA FLACONULUI 100 ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PHEBURANE 350 mg/ml soluție orală
fenilbutirat de sodiu

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml de soluție orală conține fenilbutirat de sodiu 350 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține aspartam și sodiu.

Cutie: aromă de coacăze negre care conține propilenglicol
Consultați prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție orală

Cutie

Un flacon cu 100 ml soluție orală
Un flacon de 3 ml cu aromă de mentă
Un flacon de 3 ml cu aromă de coacăze negre
O seringă dozatoare + adaptor pentru flacon

Eticheta flaconului

100 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Citiți prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
Utilizați numai seringă de dozare furnizată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ (E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ (E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ (E)

8 DATA EXPIRĂRII

EXP

Aruncați la 4 săptămâni după prima deschidere.

9 CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Eurocept International BV (Lucane Pharma)
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Țările de Jos

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/822/006

13. NUMĂRUL LOTULUI

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Cutie:

PHEBURANE 350 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE 2D

Cod de bare 2D care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE ȘI ETICHETA FLACONULUI 100 ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PHEBURANE 350 mg/ml soluție orală
fenilbutirat de sodiu

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml de soluție orală conține fenilbutirat de sodiu 350 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține aspartam și sodiu.
Consultați prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție orală

Cutie

Un flacon cu 100 ml soluție orală
O seringă dozatoare + adaptor pentru flacon

Eticheta flaconului

100 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Citiți prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
Utilizați numai seringă de dozare furnizată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8 DATA EXPIRĂRII

EXP

Aruncați la 4 săptămâni după prima deschidere.

9 CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Țările de Jos

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/822/007

13. NUMĂRUL LOTULUI

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Cutie:
PHEBURANE 350 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE 2D

Cod de bare 2D care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI PENTRU AROMA DE COACĂZE NEGRE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aromă de coacăze negre pentru Pheburane 350 mg/ml soluție orală

2. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Citiți prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

3. DATA EXPIRĂRII

EXP
Aruncați la 4 săptămâni după prima deschidere.

4. NUMĂRUL LOTULUI

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE PRODUS

3 ml

6. ALTELE

Conține (E1520).

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA STICLEI PENTRU AROMA DE LEMON-MINT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Topping cu aromă de lămâie și mentă pentru Pheburane 350 mg/ml soluție orală

2. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Citiți prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

3. DATA EXPIRĂRII

EXP

Aruncați la 4 săptămâni după prima deschidere.

4. NUMĂRUL LOTULUI

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE PRODUS

3 mL

6. ALTELE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

PHEBURANE 483 mg/g granule

Fenilbutirat de sodiu

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este PHEBURANE și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați PHEBURANE
3. Cum să luați PHEBURANE
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează PHEBURANE
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este PHEBURANE și pentru ce se utilizează

PHEBURANE conține substanța activă fenilbutirat de sodiu, care este utilizată pentru tratamentul pacienților de toate vârstele cu tulburări ale ciclului ureei. Acestea sunt boli rare și sunt cauzate de un deficit al anumitor enzime din ficat care sunt necesare pentru eliminarea azotului rezidual sub formă de amoniac.

Azotul este un element de bază al proteinelor, acestea reprezentând o componentă principală a alimentelor pe care le mâncăm. Întrucât organismul descompune proteinele după ce le consumăm, azotul rezidual, sub formă de amoniac, se acumulează deoarece organismul nu îl poate elimina. Amoniacul este toxic în special pentru creier și, în cazuri severe, duce la pierderea cunoștinței și la comă.

PHEBURANE ajută organismul să elimine azotul rezidual, reducând conținutul de amoniac din corp. Cu toate acestea, PHEBURANE trebuie utilizat împreună cu un regim alimentar cu conținut scăzut de proteine, stabilit special pentru dumneavoastră de către medic și dietetician. Trebuie să respectați cu atenție acest regim alimentar.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați PHEBURANE

Nu luați PHEBURANE dacă:

- sunteți alergic la fenilbutiratul de sodiu sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- sunteți gravidă.
- alăptați.

Atenționări și precauții

Înainte să luați PHEBURANE adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- aveți insuficiență cardiacă congestivă (un tip de boală a inimii în care inima nu mai poate pompa suficient sânge în întregul organism) sau o reducere a funcției rinichilor dumneavoastră.
- aveți funcția rinichilor sau ficatului reduse, deoarece PHEBURANE se elimină din organism prin rinichi și ficat.

PHEBURANE nu va preveni apariția acută a unui exces de amoniac în sângele dumneavoastră, o afecțiune care, de obicei, constituie o urgență medicală. Dacă se întâmplă aceasta, veți manifesta simptome cum sunt greață, vărsături, confuzie și va trebui să primiți de urgență ajutor medical.

Dacă trebuie să vi se facă analize de laborator, este important să amintiți medicului că luați PHEBURANE, deoarece fenilbutiratul de sodiu poate influența rezultatele anumitor teste de laborator (cum sunt electroliții sau proteinele din sânge sau testele funcției ficatului).

În cazul în care aveți îndoieli, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

PHEBURANE împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Este extrem de important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente care conțin:

- valproat (un medicament antiepileptic),
- haloperidol (utilizat pentru anumite psihoze),
- corticosteroizi (medicamente care sunt utilizate pentru calmarea zonelor inflamate ale corpului),
- probenecid (pentru tratamentul hiperuricemiei, concentrația ridicată de acid uric în sânge, asociată cu guta)

Aceste medicamente pot modifica efectul PHEBURANE și veți avea nevoie de analize mai frecvente ale sângelui. Dacă nu sunteți sigur dacă medicamentele dumneavoastră conțin aceste substanțe, verificați acest lucru împreună cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Sarcina și alăptarea

Nu utilizați PHEBURANE dacă sunteți gravidă, deoarece acest medicament poate afecta dezvoltarea fătului.

Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, **trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu PHEBURANE**. Discutați detaliile cu medicul dumneavoastră.

Nu utilizați PHEBURANE dacă alăptați, deoarece acest medicament poate trece în laptele matern și astfel vă poate afecta copilul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca PHEBURANE să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

PHEBURANE conține sodiu și zahăr

Acest medicament conține sodiu 124 mg (5,4 mmol) (componenta principală a sării de bucătărie/de masă) la 1 gram de fenilbutirat de sodiu. Acest lucru este echivalent cu 6,2% din aportul alimentar zilnic maxim de sodiu recomandat pentru un adult.

Doza zilnică maximă a acestui medicament conține sodiu 2,5 mg la 20 de grame de fenilbutirat de sodiu. Acest lucru este echivalent cu 125% din aportul alimentar zilnic maxim recomandat de sodiu pentru un adult. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți nevoie zilnic de 3 sau mai multe grame pentru o perioadă lungă de timp, în special dacă v-a fost recomandat să urmați o dietă cu conținut scăzut de sare (sodiu). Acest medicament conține zahăr 768 mg la 1 g de fenilbutirat de sodiu. Trebuie să țineți cont de aceasta dacă aveți diabet zaharat. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați PHEBURANE

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza

Doza zilnică de PHEBURANE va fi stabilită în funcție de greutatea corporală sau de suprafața corpului dumneavoastră și va fi ajustată în funcție de toleranța dumneavoastră la proteine și de regimul alimentar. Pentru stabilirea dozei zilnice corecte, vi se vor efectua regulat analize de sânge. Medicul vă va comunica cantitatea de granule pe care trebuie să le luați.

Mod de administrare

Trebuie să luați PHEBURANE pe cale orală. Deoarece medicamentul se dizolvă lent, PHEBURANE nu trebuie administrat prin gastrostomie (tub care trece prin abdomen către stomac) sau prin intermediul unei sonde nazogastrice (tub care trece prin nas și ajunge în stomac).

În timpul tratamentului cu PHEBURANE trebuie să urmați un regim alimentar special cu un conținut redus de proteine.

Trebuie să luați PHEBURANE la fiecare masă sau la fiecare hrănire. La copiii mici doza se va împărți la 4 până la 6 mese pe zi.

Dozele de PHEBURANE prescrise de medicul dumneavoastră sunt exprimate în grame de fenilbutirat de sodiu. Împreună cu medicamentul este furnizată o linguriță gradată pentru dozare care distribuie până la 3 g de fenilbutirat de sodiu. Utilizați numai această linguriță de dozare pentru a măsura doza de PHEBURANE. Lingurița de dozare nu trebuie folosită pentru niciun alt medicament.

Pentru măsurarea dozei:

- Liniile de pe linguriță sunt pentru indicarea cantității de PHEBURANE în grame de fenilbutirat de sodiu. Luați cantitatea corectă așa cum a fost prescrisă de către medicul dumneavoastră.
- Turnați granulele direct în linguriță, așa cum se arată în imagine (pe cutia exterioară și în acest prospect).
- Loviți ușor, o dată, lingurița de masă pentru a nivela granulele și continuați să completați dacă este necesar.

Granulele pot fi înghițite direct cu un lichid (apă, sucuri de fructe, formule fără proteine pentru sugari) sau presărate pe o lingură cu alimente solide (piure de cartofi sau sos de mere). Dacă le amestecați cu alimente, este important să le luați imediat. Acest lucru va împiedica granulele să modifice gustul.

Va trebui să luați acest medicament și să urmați un regim alimentar pe parcursul întregii vieți.

Dacă luați mai mult PHEBURANE decât trebuie

Pacienții care au luat doze foarte mari de fenilbutirat de sodiu au prezentat:

- somnolență, oboseală, stare de confuzie ușoară și mai puțin frecvent confuzie,
- dureri de cap,
- modificări ale gustului (tulburări ale gustului),
- scădere a auzului,
- dezorientare,
- tulburări de memorie,
- accentuare a problemelor neurologice existente.

Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră sau secției de urgență a celui mai apropiat spital pentru tratament de susținere a funcțiilor vitale.

Dacă uitați să luați PHEBURANE

Trebuie să luați o doză cât mai repede posibil cu următoarea masă. Asigurați-vă că există o pauză de cel puțin 3 ore între două doze. Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă apar vărsături persistente, trebuie să luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane): menstruații neregulate și absență a menstruațiilor la femeile aflate la vârsta fertilă.

Dacă sunteți o persoană activă din punct de vedere sexual și ciclul menstrual se oprește complet, nu presupuneți automat că acest efect este determinat de tratamentul cu PHEBURANE. În acest caz întrebați medicul, deoarece absența menstruației poate fi cauzată și de o sarcină (vezi secțiunea „Sarcina și alăptarea” de mai sus) sau de menopauză.

Reacții adverse frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 100 persoane): modificări ale numărului celulelor din sânge (celule roșii, celule albe, trombocite), modificări ale cantității de bicarbonat din sânge, scădere a poftei de mâncare, depresie, iritabilitate, dureri de cap, leșin, retenție de lichide (umflare), modificări ale gustului (tulburări ale gustului), dureri de stomac, vărsături, greață, constipație, miros anormal al pielii, erupții trecătoare pe piele, funcționare anormală a rinichiului, creștere în greutate și rezultate modificate ale analizelor de laborator.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 1 000 de persoane): scădere a numărului celulelor roșii din sânge din cauza insuficienței măduvei osoase, vânătăi, modificări ale ritmului inimii, sângerări rectale, inflamație a stomacului, ulcer al stomacului, inflamație a pancreasului.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează PHEBURANE

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați PHEBURANE după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

PHEBURANE poate fi utilizat în decurs de 45 de zile după prima deschidere.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține PHEBURANE

Substanța activă este fenilbutiratul de sodiu.

Fiecare gram de granule conține fenilbutirat de sodiu 483 mg.

Celelalte componente sunt: sfere de zahăr (zahăr și amidon de porumb, vezi pct. 2 „PHEBURANE conține zahăr”), hipromeloză, etilceluloză N7, macrogol 1500, povidonă K25.

Cum arată PHEBURANE și conținutul ambalajului

Granulele de PHEBURANE sunt albe până la aproape albe.

Granulele sunt ambalate într-un flacon de plastic cu capac de siguranță pentru copii și cu un desicant.

Fiecare flacon conține 174 g de granule.

Fiecare cutie conține 1 flacon.

Cutia conține și o linguriță gradată pentru dozare.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

Lietuva

FrostPharma AB

Tel: +46 824 36 60

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

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

info@frostpharma.com

Luxembourg/Luxemburg

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Magyarország

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Malta

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Nederland

Eurocept International BV

Tel: +31 35 528 39 57

info@euroceptpharma.com

Norge

FrostPharma AB

Tlf: +46 824 36 60

info@frostpharma.com

Österreich

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Polska

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Portugal

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

România

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Slovenija

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Slovenská republika

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Italia

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com**Suomi/Finland**

FrostPharma AB

Puh/Tel: +46 824 36 60

info@frostpharma.com**Κύπρος**

Lucane Pharma

Τηλ: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com**Sverige**

FrostPharma AB

Tel: +46 824 36 60

info@frostpharma.com**Latvija**

FrostPharma AB

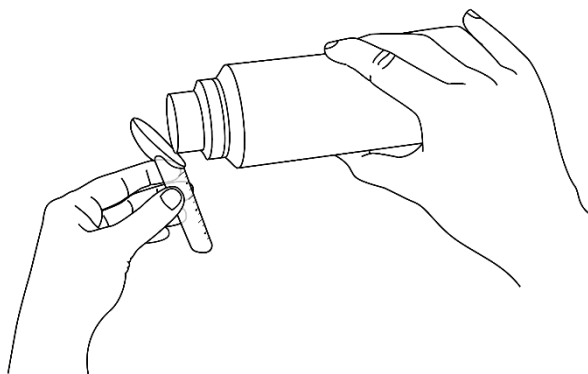
Tel: +46 824 36 60

info@frostpharma.com

Acest prospect a fost revizuit în.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.



Prospectul: Informații pentru pacient

PHEBURANE 350 mg/ml soluție orală fenilbutirat de sodiu

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este PHEBURANE soluție orală și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați PHEBURANE
3. Cum să luați PHEBURANE
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează PHEBURANE
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este PHEBURANE și pentru ce se utilizează

PHEBURANE conține substanța activă fenilbutirat de sodiu, care este utilizată pentru a trata pacienții cu tulburări ale ciclului ureei. Acestea sunt boli rare și sunt cauzate de un deficit al anumitor enzime din ficat care sunt necesare pentru eliminarea azotului rezidual sub formă de amoniac.

Azotul este un bloc de proteine, care sunt o parte esențială a alimentelor pe care le consumăm. Pe măsură ce organismul descompune proteinele după masă, azotul rezidual, sub formă de amoniac, se acumulează deoarece organismul nu îl poate elimina. Amoniacul este deosebit de toxic pentru creier și duce, în cazuri severe, la niveluri reduse de conștiință și la comă.

PHEBURANE ajută organismul să elimine azotul rezidual, reducând cantitatea de amoniac din organism. Cu toate acestea, soluția orală de PHEBURANE trebuie utilizată împreună cu o dietă redusă în proteine, concepută special pentru dumneavoastră de către medic și dietetician. Trebuie să respectați cu atenție acest regim alimentar.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați PHEBURANE

Nu luați PHEBURANE dacă:

- sunteți alergic la fenilbutiratul de sodiu sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- sunteți gravidă.
- alăptați.

Atenționări și precauții

Înainte să luați PHEBURANE, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- aveți insuficiență cardiacă congestivă (un tip de boală a inimii în care inima nu mai poate pompa suficient sânge în întregul organism) sau o reducere a funcției rinichilor dumneavoastră.
- au funcția renală sau hepatică scăzută, deoarece soluția orală de PHEBURANE este eliminată din organism prin rinichi și ficat.

PHEBURANE nu va împiedica apariția unui exces acut de amoniac în sânge, o afecțiune care constituie, de obicei, o urgență medicală. Dacă se întâmplă acest lucru, vei dezvolta simptome cum ar fi senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături), confuzie și vei avea nevoie de ajutor medical de urgență.

Dacă aveți nevoie de teste de laborator, este important să reamintiți medicului dumneavoastră că luați PHEBURANE soluție orală, deoarece fenilbutiratul de sodiu poate interfera cu anumite rezultate ale testelor de laborator (cum ar fi electroliții din sânge sau proteinele sau testele funcției hepatice)

Dacă aveți îndoieli, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

PHEBURANE împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Este deosebit de important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente care conțin:

- valproat (un medicament antiepileptic).
- haloperidol (utilizat pentru anumite psihoze).
- corticosteroizi (medicamente care sunt utilizate pentru a oferi ajutor pentru zonele inflamate ale corpului).
- probenecid (pentru tratamentul hiperuricemiei, nivel ridicat de acid uric în sânge, asociat cu gută).

Aceste medicamente pot modifica efectul PHEBURANE și veți avea nevoie de analize de sânge mai frecvente. Dacă nu sunteți sigur dacă medicamentele dumneavoastră conțin aceste substanțe, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Sarcina și alăptarea

Nu utilizați PHEBURANE dacă sunteți gravidă, deoarece acest medicament poate dăuna fătului.

Dacă sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă, **trebuie să utilizați măsuri contraceptive fiabile în timpul tratamentului cu PHEBURANE**. Discută cu medicul tău pentru detalii.

Nu utilizați PHEBURANE dacă alăptați, deoarece acest medicament poate trece în laptele matern și poate dăuna copilului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca PHEBURANE soluție orală să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

PHEBURANE soluție orală conține sodiu

Acest medicament conține 124 mg (5,4 mmol) sodiu (componenta principală a sării de gătit/de masă) în fiecare doză de fenilbutirat de sodiu. Aceasta este echivalentă cu 6,2% din doza zilnică maximă recomandată de sodiu pentru un adult.

Doza zilnică maximă a acestui medicament conține 2,5 g sodiu. Aceasta este echivalentă cu 125% din doza zilnică maximă recomandată de sodiu pentru un adult.

Discută cu medicul tău sau cu farmacistul dacă ai nevoie de 3 sau mai multe grame pe zi pentru o perioadă prelungită de timp, mai ales dacă ți s-a recomandat să urmezi o dietă săracă în sare (sodiu).

PHEBURANE soluție orală conține aspartam

Acest medicament conține 5,7 mg aspartam per g de fenilbutirat de sodiu. Aspartamul este o sursă de fenilalanină. Poate fi dăunător la persoanele cu fenilcetonurie (PKU), o afecțiune genetică rară în care concentrația de fenilalanină se acumulează, din cauză că organismul nu o poate elimina în mod corespunzător.

Aroma de coacăze negre conține propilenglicol

Acest medicament conține 26,55 mg de propilenglicol pe picătură.

Dacă nou-născutul dumneavoastră are mai puțin de 4 săptămâni, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a-i administra acest medicament, în special dacă nou-născutului i se administrează alte medicamente care conțin propilenglicol sau alcool.

3. Cum să luați PHEBURANE soluție orală

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doză

Doza zilnică de soluție orală PHEBURANE se va baza pe greutatea corporală sau pe suprafața corporală și va fi ajustată în funcție de toleranța la proteine și de dietă. Veți avea nevoie de analize de sânge regulate pentru a determina doza zilnică corectă. Medicul dumneavoastră vă va spune cantitatea de lichid pe care trebuie să o luați.

Mod de administrare

PHEBURANE soluție orală trebuie luat în timpul meselor.

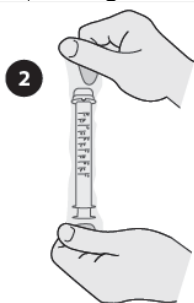
Utilizați numai seringă de dozare furnizată cu PHEBURANE soluție orală pentru a măsura o doză de PHEBURANE soluție orală. Nu utilizați alte dispozitive/linguri/seringi pentru a administra o doză. Seringa variază de la 0,5 g la 3 g, cu incremente de 0,25. Gradația seringii de dozare reflectă grame de fenilbutirat de sodiu. Urmați instrucțiunile de mai jos pentru a administra PHEBURANE soluție orală:

Administrare pe cale orală

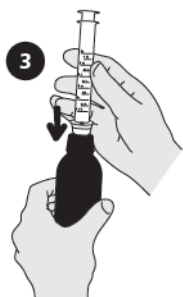
1. Deschideți flaconul de soluție orală PHEBURANE apăsând în jos pe capac și răsucind spre stânga.



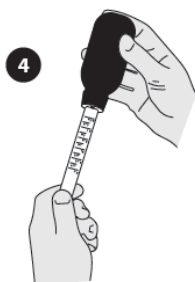
2. Luați seringă de dozare cu marcaj CE cu adaptor pentru flacon atașat din plic.



3. Așezați (împingeți) adaptorul în gâtul flaconului în timp ce seringă se află în adaptor.



4. Răsturnați sticla.



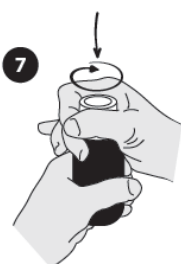
5. Luați cantitatea necesară de soluție orală PHEBURANE din flacon (echivalent cu numărul de grame de fenil butirat de sodiu, așa cum v-a prescris medicul dumneavoastră) cu utilizarea seringii de dozare.



6. Scoateți seringă dozatoare cu PHEBURANE soluție orală din adaptor și turnați cantitatea de PHEBURANE soluție orală în seringă dozatoare într-un pahar cu minim 20 ml apă.



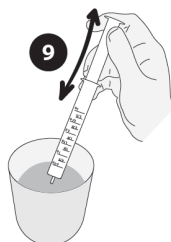
7. Închideți flaconul cu soluție orală de PHEBURANE fără a scoate adaptorul pentru flacon introdus în gâtul flaconului.



8. Când utilizați pachetul cu arome, adăugați **o picătură** de aromă (coacăze negre sau mentă) la conținutul paharului cu apă; rotiți ușor și apoi beți (dacă o picătură de aromă nu ar oferi intensitatea gustului, ați putea folosi 2 picături).
Când utilizați pachetul fără arome, rotiți ușor și beți



9. După fiecare administrare, spălați seringă numai cu apă rece până la călduță.



PHEBURANE soluție orală trebuie luată cu o dietă specială cu conținut redus de proteine.

Trebuie să luați PHEBURANE soluție orală la fiecare masă sau hrănire. La copiii mici, aceasta poate fi de 4 până la 6 ori pe zi.

PHEBURANE soluție orală poate fi administrată și prin tuburi nazogastrice sau gastrostomice. PHEBURANE soluție orală poate fi administrată cu tuburi cu diametrul de 2 mm (7-8 franceză) și mai mari. Utilizați seringă pentru administrare orală furnizată pentru a măsura doza și urmați instrucțiunile de mai jos:

Pregătirea pentru administrarea tubului nazogastric sau a tubului de gastrostomă

1. Urmăriți pașii de la 1 la 5 din *Metoda de administrare pentru administrare orală*;
2. Soluția orală de Pheburane este gata de utilizare și nu este necesară diluarea;
3. Atunci când este utilizat prin nazogastric/gastrostomie, **aroma nu trebuie adăugată**;
4. Introduceți vârful seringii umplute cu medicament în vârful tubului nazogastric/gastrostomic;
5. Utilizați pistonul seringii de dozare pentru a administra doza prescrisă de soluție orală de PHEBURANE în tubul nazogastric/gastrostomic;
6. După fiecare administrare, tubul trebuie spălat o dată cu volumul adecvat de apă caldă și lăsat să se scurgă. Pentru adulți, trebuie utilizate 20 ml de apă caldă. Pentru copiii cu greutatea mai mică de 20 kg și nou-născuți, utilizați 3 ml de apă.

Va trebui să luați acest medicament și să urmați o dietă pe tot parcursul vieții.

Dacă luați mai mult PHEBURANE soluție orală decât trebuie

Pacienții care au luat doze foarte mari de fenilbutirat de sodiu au prezentat:

- somnolență, oboseală, stare de confuzie mai puțin frecventă;
- durere de cap;
- modificări ale gustului (tulburări ale gustului);
- scăderea auzului;
- dezorientare;
- tulburări de memorie;
- agravarea afecțiunilor neurologice existente.

Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră sau celui mai apropiat departament de urgență al spitalului pentru tratament de susținere.

Dacă uitați să luați PHEBURANE soluție orală

Trebuie să luați o doză cât mai curând posibil la următoarea masă. Asigurați-vă că există cel puțin 3 ore între două doze. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, deși nu apar la toate persoanele.

Dacă apar vărsături persistente, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

perioadele menstruale neregulate și oprirea perioadelor menstruale la femeile fertile.

Dacă ești activă din punct de vedere sexual și menstruația se oprește cu totul, nu presupune că acest lucru este cauzat de soluția orală PHEBURANE. Dacă se întâmplă acest lucru, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră, deoarece absența menstruației poate fi cauzată de sarcină (a se vedea punctul „Sarcina și alăptarea” de mai sus) sau de menopauză.

Reacții adverse frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 100 de persoane)

modificări ale numărului de celule sanguine (globule roșii, globule albe și trombocite), modificări ale cantității de bicarbonat din sânge, apetit alimentar redus, depresie, iritabilitate, durere de cap, leșin, retenție de lichide (umflare), modificări ale gustului (tulburări ale gustului), dureri de stomac, vărsături, greață, constipație, miros anormal al pielii, erupții trecătoare pe piele, funcție renală anormală, creștere în greutate, valori modificate ale testelor de laborator.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 1.000 de persoane)

deficit de eritrocite din cauza insuficienței măduvei osoase, echimoze, ritm cardiac modificat, sângerare rectală, inflamație a stomacului, ulcer gastric, inflamație a pancreasului.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează PHEBURANE soluție orală

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați PHEBURANE soluție orală după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Odată ce flaconul cu soluție orală de PHEBURANE este deschis pentru prima dată, trebuie să utilizați medicamentul în decurs de 4 săptămâni de la deschidere. Sticla trebuie aruncată chiar dacă nu este goală.

Odată ce sticla de aromă este deschisă pentru prima dată, trebuie să o utilizați în termen de 4 săptămâni de la deschidere. Sticla trebuie aruncată chiar dacă nu este goală.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere sau a deșeurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Există 2 tipuri de pachete, și anume un pachet cu arome și un pachet fără arome

Ce conține PHEBURANE soluție orală

- Substanța activă este fenilbutiratul de sodiu. Fiecare ml de lichid conține fenilbutirat de sodiu 350 mg.
- Celelalte componente sunt: apă purificată, aspartam (E951), sucraloză (E955), glicerol (E422), hidroxietilceluloză (E1525) (Vezi pct. 2 „PHEBURANE soluție orală conține aspartam”).

Pachetul cu arome conține, de asemenea

Arome:

- Aromă de coacăze negre, conținând aromă de coacăze negre și mentă, care conține propilenglicol (E1520).
- Aromă de lămâie și mentă, conținând aromă de lămâie și mentă.

Cum arată PHEBURANE soluție orală și conținutul ambalajului

PHEBURANE soluție orală este lichid limpede, incolor până la galben pal.

Fiecare pachet conține:

- Un flacon din sticlă brună care conține 100 ml soluție orală și închis cu un capac din plastic securizat pentru copii;
- O seringă dozatoare cu doze cuprinse între 0,5 g și 3 g, cu creșteri de 0,25 pentru a măsura doza în grame de fenilbutirat de sodiu;
- Adaptor pentru sticlă,

Pachetul cu arome conține, de asemenea

- Un flacon din sticlă de culoarea chihlimbarului care conține 3 ml de aromă de lămâie și mentă,
- Un flacon din sticlă de culoarea chihlimbarului care conține 3 ml de aromă de coacăze negre.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Țările de Jos

Lituania

FrostPharma AB

Tel: +46 824 36 60

info@frostpharma.com

Belgia

Lucane Pharma

(Eurocept International BV)

Tél/Tel: +31 35 528 39 57

info@lucanepharma.com

Bulgaria

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

Republica Cehă

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

Danemarca

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

Germania

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

Estonia

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

Grecia

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

Spania

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

Franța

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

Croația

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

Luxemburg

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

Ungaria

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

Malta

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

Țările de Jos

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

Norvegia

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

Austria

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

Polonia

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

Portugalia

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

Irlanda

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

Islanda

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

Italia

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

Cipru

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

Letonia

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

Slovenia

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

Republica Slovenă

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

Finlanda

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

Suedia

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri web despre boli rare și tratamente.