PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

PHEBURANE 483 mg/g granulát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden gram granulátu obsahuje 483 mg fenylbutyrátu sodného.

Pomocná látka so známym účinkom:

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Granulát.

Biely až sivobiely granulát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

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

Obvyklá celková denná dávka fenylbutyrátu sodného v klinickej praxi je:
- 450 – 600 mg/kg/deň u novorodencov, dojčiat a detí s hmotnosťou menšou ako 20 kg.
- 9,9 – 13,0 g/m^2/deň u detí s hmotnosťou väčšou ako 20 kg, dospievajúcich a dospelých.

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

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

Dietetická starostlivosť
PHEBURANE sa musí kombinovať s obmedzením príjmu bielkovín v potrave a v niektorých prípadoch aj s náhradou esenciálnych aminokyselín a karnitínu.
Suplementácia citrulínu alebo arginínu sa vyžaduje u pacientov s diagnostikovanou *neonatálnou formou* deficitu karbamoylfosfátsyntetázy alebo ornitíntranskarbamylázy, a to v dávke 0,17 g/kg/deň alebo 3,8 g/m^2/deň.

Suplementácia arginínu sa vyžaduje u pacientov s diagnostikovaným deficitom arginínosukcinátsyntetázy v dávke 0,4 – 0,7 g/kg/deň alebo 8,8 – 15,4 g/m^2/deň.

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

Osobitné skupiny *pacientov*

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

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

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

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

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

Pomocné látky so známym účinkom

- Tento liek obsahuje 124 mg sodíka (5,4 mmol) v grame granulátu, čo zodpovedá 6,2 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Maximálna denná dávka tohto lieku obsahuje 2,5 g sodíka v 20-tich gramoch granulátu, čo zodpovedá 125 % WHO denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.
- PHREBURAN sa považuje za liek s vysokým obsahom sodíka. Ma sa vziať do úvahy najmä u pacientov na diéte so zníženým obsahom sodíka.
- Tento liek obsahuje 768 mg sacharózy v grame granulátu. Musí sa to vziať do úvahy u pacientov s diabetom mellitus. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách s fenylbutyrátom sodným sa u 56 % pacientov vyskytol najmenej jeden nežiaduci účinok a 78 % z týchto nežiaducich účinkov sa považuje za nesúvisiace s fenylbutyrátom sodným.
Nežiaduce reakcie sa týkali najmä reprodukčného a gastrointestinálneho systému.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

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

Popis vybraných nežiaducich reakcií

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Objavil sa jeden prípad predávkovania u 5-mesačného dieťaťa s náhodným podaním 10 g (1 370 mg/kg) v jednorazovej dávke. U pacienta sa objavila hnačka, podráždenosť a metabolická acidóza s hypokaliémiou. Pacient sa zotavil po 48 hodinách symptomatickej liečby.
Tieto symptómy zodpovedajú nahromadeniu fenylacetátu, čo viedlo k prejavom neurotoxicity limitovanej dávkou pri intravenóznom podaní v dávkach do 400 mg/kg/deň. Prejavmi neurotoxicity boli predovšetkým spavosť, únava a závraty. K menej častým prejavom patrili: zmätenosť, bolesti hlavy, dysgeúzia, hypoakúzia, dezorientácia, poruchy pamäti a exacerbácia už existujúcej neuropatie.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

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

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

Pediatrická populácia

V minulosti boli poruchy močovinového cyklu s *neonatálnym nástupom* takmer univerzálne smrteľné do prvého roku života, a to aj vtedy, ak boli liečené peritoneálnou dialýzou a esenciálnymi aminokyselinami alebo ich analógmi bez obsahu dusíka. S hemodialýzou, použitím alternatívnych ciest vylúčenia odpadového dusíka (fenylbutyrát sodný, benzoan sodný a fenylacetát sodný), obmedzením príjmu bielkovín v strave a v niektorých prípadoch aj so suplementáciou esenciálnych aminokyselín sa miera prežitia u novorodencov diagnostikovaných po pôrode (ale v prvom mesiaci

života) zvýšila na takmer 80 %, keď sa najvyšší počet úmrtí vyskytol počas záchvatu akútnej hyperamonemickej encefalopatie. Pacienti s neonatálnym nástupom ochorenia mali vysokú incidenciu mentálnej retardácie.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Absorpcia

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

Distribúcia

Distribučný objem fenylbutyrátu je 0,2 l/kg.

Biotransformácia

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

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

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

U zdravých dobrovoľníkov boli zistené rozdiely vo farmakokinetických parametroch fenylbutyrátu a fenylacetátu (AUC a C_{max} vyššia cca o 30 – 50 % u žien), ale nie fenylacetylglutamínu. Môže to

byť spôsobené lipofilnými vlastnosťami fenylbutyrátu sodného a následnými rozdielmi v distribučnom objeme.

Vylučovanie

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity a fertility s fenylbutyrátom sodným.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Zrnený cukor (sacharóza a kukuričný škrob)
Hypromelóza
Etylcelulóza
Makrogol 1500
Povidón K25

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neaplikovateľné.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Súčasťou balenia je kalibrovaná odmerná lyžica.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
v Holandsku

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/13/822/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

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

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

PHEBURANE 350 mg/ml perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 350 mg fenylbutyrátu sodného.

Pomocné látky so známym účinkom

PHEBURANE 350 mg/ml perorálny roztok
Každý gram dávky fenylbutyrátu sodného obsahuje 5,7 mg aspartámu a 124 mg (5,4 mmol) sodíka.

Ochucovadlo s príchuťou čiernych ríbezlí
Každá kvapka ochucovadla s príchuťou čiernych ríbezlí obsahuje 26,55 mg propylénglykolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.

Číra, bezfarebná až bledožltá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

PHEBURANE sa indikuje ako prídavná liečba pri chronickom manažmente porúch močovinového cyklu, vrátane deficitu karbamoylfosfátsyntetázy, ornitíntranskarbamylázy alebo arginínosukcinátsyntetázy.
Indikuje sa u všetkých pacientov s *neonatálnou formou* ochorenia (úplné deficity enzýmov prejavujúce sa počas prvých 28 dní života). Indikuje sa aj u pacientov s *neskorším nástupom* ochorenia (čiastočné deficity enzýmov prejavujúce sa po prvom mesiaci života), ktorí majú v anamnéze hyperamonemickú encefalopatiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Denná dávka má byť nastavená individuálne podľa toho, ako pacient toleruje proteín, a podľa denného príjmu bielkovín v strave potrebného pre rast a vývoj.
Obvyklá celková denná dávka fenylbutyrátu sodného v klinickej praxi je:

- 450 – 600 mg/kg/deň u novorodencov, dojčiat a detí s hmotnosťou menšou ako 20 kg.
- 9,9 – 13 g/m^2/deň u detí s hmotnosťou väčšou ako 20 kg, dospievajúcich a dospelých.

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

Terapeutické monitorovanie

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

Dietetická starostlivosť
PHEBURANE sa musí kombinovať s obmedzením príjmu bielkovín v strave a v niektorých prípadoch aj s náhradou esenciálnych aminokyselín a karnitínu.
Suplementácia citrulínu alebo arginínu sa vyžaduje u pacientov s diagnostikovanou *neonatálnou* formou deficitu karbamoylfosfátsyntetázy alebo ornitíntranskarbamylázy, a to v dávke 0,17 g/kg/deň alebo 3,8 g/m^2/deň.

Suplementácia arginínu sa vyžaduje u pacientov s diagnostikovaným deficitom argininosukcinátsyntetázy v dávke 0,4 – 0,7 g/kg/deň alebo 8,8 – 15,4 g/m^2/deň.

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

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek a pečene

Keďže sa na metabolizme a vylučovaní fenylbutyrátu sodného podieľa pečeň a obličky, PHEBURANE sa má používať s opatrnosťou u pacientov s nedostatočnou funkciou obličiek alebo pečene.

Pediatrická populácia
Obvyklá celková denná dávka fenylbutyrátu sodného u pediatrických pacientov v klinickej praxi je:
- 450 – 600 mg/kg/deň u novorodencov, dojčiat a detí s hmotnosťou menšou ako 20 kg.
- 9,9 – 13 g/m^2/deň u detí s hmotnosťou väčšou ako 20 kg.

Spôsob podávania

PHEBURANE perorálny roztok je určený na perorálne použitie.

Celková denná dávka sa má rozdeliť na rovnaké časti a podávať s každým jedlom alebo kŕmením (napr. 4 – 6-krát denne u malých detí).

Na presné odmeranie predpísanej dávky perorálneho roztoku sa dodáva dávkovacia striekačka s adaptérom na stlačenie fľaštičky (PIBA). PIBA umožňuje pripojiť dávkovaciu striekačku k fľaštičke a podať dávku perorálneho roztoku PHEBURANE.

Na odmeranie dávky perorálneho roztoku PHEBURANE sa má použiť iba dávkovacia striekačka dodávaná s perorálnym roztokom PHEBURANE. Na podávanie perorálneho roztoku PHEBURANE sa nemajú používať žiadne iné pomôcky/lyžice/injekčné striekačky.

Striekačka má stupnicu v gramoch fenylbutyrátu sodného (od 0,5 g do 3 g fenylbutyrátu sodného).

Perorálny roztok PHEBURANE sa môže podávať aj nazogastrickou alebo gastrostomickou sondou.

Pokyny na perorálne podávanie a podávanie nazogastrickou alebo gastrostomickou sondou sú uvedené v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na účinnú látku alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

- Gravidita.
- Dojčenie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Obsah klinicky dôležitých elektrolytov

- Každý gram perorálneho roztoku PHEBURANE (2,86 ml PHEBURANE perorálneho roztoku) obsahuje 124 mg (5,4 mmol) sodíka. Maximálna denná dávka fenylbutyrátu sodného je 20 g (57,14 ml PHEBURANE perorálneho roztoku), čo by prinieslo súvisiace množstvo: 2,5 g (108 mmol) sodíka na 20 g fenylbutyrátu sodného, čo je maximálna denná dávka. Preto sa má PHEBURANE podávať opatrne pacientom s kongestívnym zlyhávaním srdca alebo závažnou insuficienciou obličiek a pri klinických ochoreniach, kde dochádza k zadržiavaniu sodíka s edémom.
- Počas liečby sa majú monitorovať hladiny draslíka v sére, pretože vylučovanie fenylacetylglutamínu obličkami môže indukovať straty draslíka močom.

Všeobecne

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

Pomocné látky so známym účinkom

PHEBURANE 350 mg/ml perorálny roztok

- Tento liek obsahuje 124 mg (5,4 mmol) sodíka na gram fenylbutyrátu sodného, čo zodpovedá 6,2 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Maximálna denná dávka tohto lieku obsahuje 2,5 g sodíka, čo zodpovedá 125 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Perorálny roztok PHEBURANE sa považuje za roztok s vysokým obsahom sodíka. Ma sa to brať do úvahy najmä u pacientov na diéte so zníženým obsahom soli.

- Tento liek obsahuje 5,7 mg aspartámu na gram dávky fenylbutyrátu sodného. Aspartám je zdrojom fenylalanínu. Môže byť škodlivý pre pacientov trpiacich fenylketonúriou (PKU), zriedkavou genetickou poruchou, pri ktorej sa hromadí fenylalanín, pretože ho telo nevie správne odstrániť. Nie sú dostupné ani predklinické, ani klinické údaje na zhodnotenie použitia aspartámu (E951) u dojčiat mladších ako 12 týždňov.

Ochucovadlo s príchuťou čiernych ríbezlí
Ochucovadlo s príchuťou čiernych ríbezlí obsahuje 26,55 mg propylénglykolu na kvapku.

Ak má vaše dieťa menej ako 4 týždne, pred podaním tohto lieku sa poraďte so svojím lekárom alebo lekárnikom, najmä ak sa dieťaťu podávajú iné lieky, ktoré obsahujú propylénglykol alebo alkohol.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

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

Dojčenie

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

Fertilita

Nie sú k dispozícii dôkazy o účinku fenylbutyrátu sodného na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách s fenylbutyrátom sodným sa u 56 % pacientov vyskytol najmenej jeden nežiaduci účinok a 78 % z týchto nežiaducich účinkov sa považuje za nesúvisiace s fenylbutyrátom sodným.
Nežiaduce reakcie sa týkali najmä reprodukčného a gastrointestinálneho systému.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

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

Popis vybraných nežiaducich reakcií

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Objavil sa jeden prípad predávkovania u 5-mesačného dieťaťa náhodným podaním 10 g (1 370 mg/kg) v jednorazovej dávke. U pacienta sa objavila hnačka, podráždenosť a metabolická acidóza s hypokaliémiou. Pacient sa zotavil po 48 hodinách symptomatickej liečby.
Tieto symptómy zodpovedajú nahromadeniu fenylacetátu, čo viedlo k prejavom neurotoxicity limitovanej dávkou pri intravenóznom podaní v dávkach do 400 mg/kg/deň. Prejavmi neurotoxicity boli predovšetkým spavosť, únava a závraty. Menej častými prejavmi boli zmätenosť, bolesti hlavy, dysgeúzia, hypoakúzia, dezorientácia, poruchy pamäti a exacerbácia už existujúcej neuropatie.

V prípade predávkovania je potrebné prerušiť liečbu a zaviesť podporné opatrenia. Prospešná môže byť hemodialýza alebo peritoneálna dialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

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

PHEBURANE perorálny roztok môže byť potrebné užívať celý život, pokiaľ sa nezvolí možnosť ortotopickej transplantácie pečene.

Pediatrická populácia

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Absorpcia

Fenylbutyrát sa nalačno rýchlo absorbuje. V podmienkach užívania po jedle v otvorenej farmakokinetickej štúdii s jednorazovou dávkou (CPA 537-21) boli po jednorazovej perorálnej dávke 5 g fenylbutyrátu sodného vo forme perorálneho roztoku zistené merateľné hladiny fenylbutyrátu v plazme 10 minút po podaní dávky. Stredný čas do dosiahnutia maximálnej koncentrácie bol 0,5 hodiny a stredná maximálna koncentrácia 150,44 µg/ml. Polčas eliminácie bol odhadnutý na 0,63 hodiny.

Distribúcia

Distribučný objem fenylbutyrátu je 0,2 l/kg.

Biotransformácia

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

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

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

U zdravých dobrovoľníkov sa zistili rozdiely medzi pohlaviami vo farmakokinetických parametroch fenylbutyrátu a fenylacetátu (AUC a C_{max} vyššia cca o 30 – 50 % u žien), ale nie fenylacetylglutamínu. Môže to byť spôsobené lipofíliou fenylbutyrátu sodného a následnými rozdielmi v distribučnom objeme.

Vylučovanie

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity a fertility s fenylbutyrátom sodným.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Perorálny roztok

Čistená voda
Aspartám (E951)
Sukralóza
Glycerol
Hydroxyetylcelulóza

Ochucovadlá

Ochucovadlo s príchuťou čiernych ríbezlí
Príchuť čiernych ríbezlí a mäty obsahuje propylénglykol (E1520).

Ochucovadlo s príchuťou citrón-mäta
Príchuť citrón a mäta.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Perorálny roztok

Neotvorená fľaštička: 3 roky
Po prvom otvorení: 4 týždne

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaštička z jantárového skla s objemom 100 ml uzavretá plastovým uzáverom s detskou poistkou.

Každé balenie obsahuje:
- Jednu fľaštičku z jantárového skla obsahujúca 100 ml perorálneho roztoku PHEBURANE.
- Jednu fľaštičku z jantárového skla obsahujúca 3 ml ochucovadla s príchuťou citrón-mäta.
- Jednu fľaštičku z jantárového skla obsahujúca 3 ml ochucovadla s príchuťou čiernych ríbezlí.
- Jednu dávkovaciu striekačku v rozsahu od 0,5 g do 3 g s prírastkami 0,25 s pripojeným adaptérom fľaštičky (PIBA). Stupnica dávkovacej striekačky predstavuje gramy fenylbutyrátu sodného.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Perorálny roztok PHEBURANE je pripravený na použitie.

<u>Podávanie lieku na perorálne použitie</u>

1. fľaštička PHEBURANE perorálneho roztoku sa má otvoriť zatlačením nadol na uzáver a otočením doľava;
2. dávkovacia striekačka s označením CE je pripojená k adaptéru fľaštičky;
3. adaptér fľaštičky sa má umiestniť/zatlačiť do hrdla otvorenej fľaštičky, keď je v nej striekačka;
4. fľaštička má byť obrátená;
5. požadovaná dávka PHEBURANE (pozri časť 4.2) sa má odobrať z fľaštičky (zodpovedá predpísanému počtu gramov fenylbutyrátu sodného a množstvu, ktoré sa má podať s príslušným jedlom) pomocou dávkovacej striekačky;
6. dávkovacia striekačka s PHEBURANE sa odpojí od adaptéra fľaštičky a množstvo perorálneho roztoku PHEBURANE sa potom naleje z dávkovacej striekačky do pohára s minimálne 20 ml vody;
7. perorálny roztok PHEBURANE je bez chuti. Aby sa zlepšila chuť, môže sa do obsahu pohára vody pridať jedna kvapka preferovaného ochucovadla; jemne premiešať a potom vypiť (ak jedna kvapka ochucovadla neposkytne dostatočnú intenzitu chuti, pacient môže pridať 2 kvapky);
8. fľaštička s perorálnym roztokom PHEBURANE sa má uzavrieť bez odstránenia adaptéra fľaštičky vloženého do hrdla fľaštičky.

<u>Príprava na podanie nazogastrickou alebo gastrostomickou sondou</u>

PHEBURANE perorálny roztok sa môže podávať pomocou sond s priemerom 2 mm a väčších.

U pacientov, ktorí musia užívať fenylbutyrát sodný trvalo alebo v určitých časoch počas dňa (napr. v noci) cez nazogastrickú alebo gastrostomickú sondu/tlačidlo, sa môžu tieto spôsoby podania perorálneho roztoku PHEBURANE použiť podľa nasledujúcich pokynov:

1. je potrebné dodržať vyššie uvedené kroky 1 až 5 podávania lieku na perorálne použitie;
2. perorálny roztok PHEBURANE je pripravený na použitie a nie je potrebné ho riediť;
3. pri podávaní cez nazogastrickú/gastrostomickú sondu by sa nemalo pridať ochucovadlo;
4. hrot injekčnej striekačky naplnenej liekom sa vloží na hrot nazogastrickej/gastrostomickej sondy;

5. na podanie dávky perorálneho roztoku PHEBURANE do nazogastrickej/gastrostomickej sondy sa má použiť piest dávkovacej striekačky;,
6. sonda sa jedenkrát prepláchne dostatočným objemom vlažnej vody a po podaní lieku sa nechá odkvapkať. Pre dospelých sa má použiť 20 ml vlažnej vody. Pre deti s hmotnosťou menšou ako 20 kg a novorodencov použite 3 ml vody.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpadový materiál by sa mali zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Holandsko

8. ČÍSLO (ČÍSLA) POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH

EU/1/13/822/006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

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

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

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

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

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

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
v Holandsku

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (PSURs)**

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) vykonáva požadované farmakovigilančné činnosti a zásahy podrobne opísané v schválenom RMP uvedenom v module 1.8.2 rozhodnutia o registrácii a vo všetkých schválených následných aktualizáciách RMP.

Mal by sa predložiť aktualizovaný RMP:
- Na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy, keď sa zmení systém riadenia rizík, najmä v dôsledku prijatia nových informácií, ktoré môžu viesť k významnej zmene profilu prínosu/rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého míľnika (v oblasti farmakovigilancie alebo minimalizácie rizík).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

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

ŠKATUĽA A ŠTITOK NA FĽAŠKE

1. NÁZOV LIEKU

PHEBURANE 483 mg/g granulát

fenylbutyrát sodný

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden gram granulátu obsahuje 483 mg fenylbutyrátu sodného.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sodík a sacharózu.
Viac informácií pozri v písomnej informácii pre používateľa.

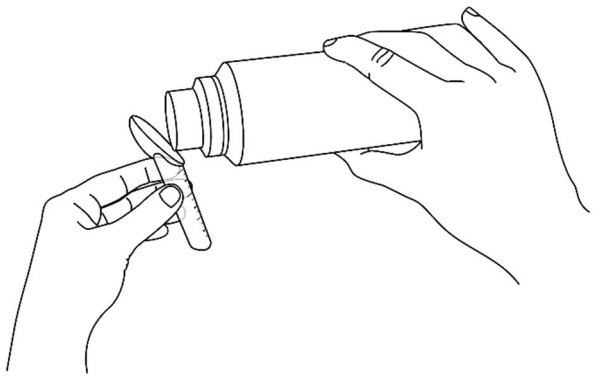
4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát.

Škatuľa: Jedna fľaška obsahujúca 174 g granulátu.
Fľaška: 174 g granulátu.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Používajte len priloženú kalibrovanú odmernú lyžicu.



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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

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

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/822/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

PHEBURANE 483 mg/g [len na škatuli]

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:

SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM A VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL A ŠTÍTOK NA FĽAŠTIČKE 100 ml

1. NÁZOV LIEKU

PHEBURANE 350 mg/ml perorálny roztok
fenylbutyrát sodný

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 350 mg fenylbutyrátu sodného

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aspartám a sodík.
Obal: Ochucovadlo s príchuťou čiernych ríbezlí obsahuje propylénglykol
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálny roztok

Obal

Jedna fľaštička so 100 ml perorálneho roztoku
Jedna fľaštička s 3 ml ochucovadla s príchuťou citrón-mäta
Jedna fľaštička s 3 ml ochucovadla s príchuťou čiernych ríbezlí
Jedna dávkovacia striekačka + adaptér fľaštičky

Štítok na fľaštičke

100 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Používajte iba priloženú dávkovaciu striekačku.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8 DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Zlikvidujte 4 týždne po prvom otvorení.

9 ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/822/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA AJ

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Obal:
PHEBURANE 350 mg/ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK FĽAŠTIČKY NA OCHUCOVADLO S PRÍCHUŤOU ČIERNYCH RÍBEZLÍ

1. NÁZOV LIEKU

Ochucovadlo s príchuťou čiernych ríbezlí pre perorálny roztok Pheburane 350 mg/ml

2. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Zlikvidujte 4 týždne po prvom otvorení.

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

3 ml

6. INÉ

Obsahuje E1520

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ BUDÚ UVEDENÉ NA MALÝCH BEZPROSTREDNÝCH BALENIACH

ŠTÍTOK FĽAŠTIČKY NA OCHUCOVADLO S PRÍCHUŤOU CITRÓN-MÄTA

1. NÁZOV LIEKU

Ochucovadlo s príchuťou citrón-mäta pre perorálny roztok Pheburane 350 mg/ml

2. METÓDA A SPÔSOB (SPÔSOBY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Vyhoďte 4 týždne po prvom otvorení.

4. ČÍSLO ŠARŽE

Šarža

5. HMOTNOSTNÝ, OBJEMOVÝ OBSAH ALEBO POČET JEDNOTIEK

3 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

PHEBURANE 483 mg/g granulát

fenylbutyrát sodný

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

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

V tejto písomnej informácií sa dozviete:

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

1. Čo je PHEBURANE a na čo sa používa

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

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

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete PHEBURANE

Neužívajte PHEBURANE:

- ak ste alergický na fenylbutyrát sodný alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste tehotná,
- ak dojčíte.

Upozornenia a opatrenia

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

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

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

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

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

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

Osobitne dôležité je informovať lekára, ak užívate lieky obsahujúce:
- valproát (používa sa na liečbu epilepsie),
- haloperidol (používa sa pri určitých psychických poruchách),
- kortikosteroidy (používajú sa na potlačenie zápalu v tele),
- probenecid (používa sa na liečbu hyperurikémie, čiže vysokých hladín kyseliny močovej v krvi spojených s dnou).

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

Tehotenstvo a dojčenie
Ak ste tehotná, neužívajte PHEBURANE, pretože môže poškodiť plod.

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

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Je nepravdepodobné, že by PEHBURANE ovplyvnil schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

PHEBURANE obsahuje sodík a sacharózu.
Tento liek obsahuje 124 mg (5,4 mmol) sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každom grame granulátu. To sa rovná 6,2 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.
Maximálna denná dávka lieku obsahuje 2,5 mg sodíka v 20-tich gramoch granulátu. To sa rovná 125% odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých. Ak dlhodobo potrebujete 3 alebo viac gramov denne, najmä vtedy, ak vám bola odporučená diéta so zníženým obsahom soli (sodíka), poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

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

3. Ako užívať PHEBURANE

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

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

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

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

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

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

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

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

Tento liek budete musieť užívať celoživotne zároveň s dodržiavaním diéty.

Ak užijete viac PHEBURANE, ako máte
U pacientov, ktorí užili veľmi vysoké dávky fenylbutyrátu sodného, sa vyskytli:
- ospalosť, únava, závraty a menej často zmätenosť;
- bolesť hlavy;
- poruchy vnímania chuti;
- zhoršenie sluchu;
- dezorientácia;
- zhoršenie pamäti;
- zhoršenie neurologických chorôb, ak sú prítomné.

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

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

Ak vracanie pretrváva, ihneď kontaktujte svojho lekára.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb): nepravidelný menštruačný cyklus a zastavenie menštruačného cyklu u žien vo plodnom veku.
Ak ste sexuálne aktívna a menštruačné cykly sa zastavili úplne, nepredpokladajte, že je to zapríčinené liekom PHEBURANE. Ak sa vám to stane, porozprávajte sa o tom so svojim lekárom, pretože vynechanie menštruácie môže byť spôsobené tehotenstvom (pozri vyššie časť „Tehotenstvo a dojčenie“) alebo menopauzou.

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

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

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

5. Ako uchovávať PHEBURANE

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Po otvorení sa PHEBURANE musí použiť do 45 dní.

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo PHEBURANE obsahuje
Liečivo je fenylbutyrát sodný.
Jeden gram granulátu obsahuje 483 mg fenylbutyrátu sodného.
Ďalšie zložky sú zrnený cukor (sacharóza a kukuričný škrob, pozri časť 2 „PHEBURANE obsahuje sacharózu“), hypromelóza, etylcelulóza N7, makrogol 1500, povidón K25.

Ako vyzerá PHEBURANE a obsah balenia
Granulát PHEBURANE je biely až sivobiely.

Granulát je balený v plastovej fľaši s uzáverom s detskou poistkou a vysušovadlom.
Každá fľaša obsahuje 174 g granulátu.
V každej škatuli je 1 fľaša.

Súčasťou balenia je kalibrovaná odmerná lyžica.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Holandsko

Výrobca
Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
The Netherlands

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

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Lucane Pharma
Τηλ: + 33 153 868 750

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

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

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

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

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

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

Österreich
Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

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

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

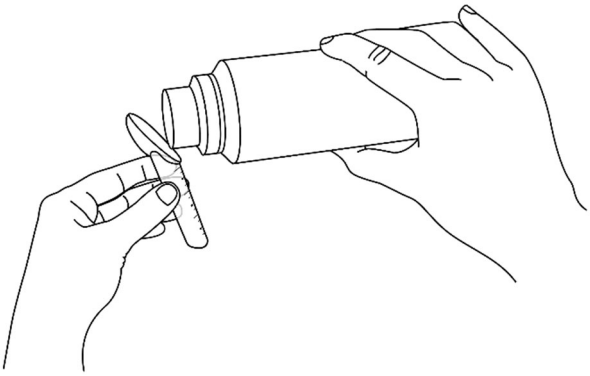
Suomi/Finland
FrostPharma AB
Puh/Tel: +35 875 32 51 209
info@frostpharma.com

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

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



Písomná informácia pre používateľa

PHEBURANE 350 mg/ml perorálny roztok
fenylbutyrát sodný

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

V tejto písomnej informácií sa dozviete

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

1. Čo je PHEBURANE a na čo sa používa

PHEBURANE obsahuje účinnú látku fenylbutyrát sodný, ktorý sa používa na liečbu pacientov s poruchami močovinového cyklu Tieto zriedkavé choroby sú spôsobené nedostatkom určitých pečeňových enzýmov, ktoré sú potrebné na odstránenie odpadového dusíka vo forme amoniaku.

Dusík je stavebný prvok bielkovín, ktoré sú základnou súčasťou stravy, ktorú prijímame. Keď telo po jedle rozkladá bielkoviny, hromadí sa odpadový dusík vo forme amoniaku, pretože ho telo nedokáže vylúčiť. Amoniak je zvlášť toxický pre mozog a v závažných prípadoch spôsobuje zníženie úrovne vedomia a kómu.

PHEBURANE pomáha telu odstraňovať odpadový dusík, čím znižuje množstvo amoniaku v tele. PHEBURANE perorálny roztok sa však musí kombinovať s diétou so zníženým obsahom bielkovín, ktorú pre vás osobitne navrhne lekár a dietológ. Túto diétu musíte dôsledne dodržiavať.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete PHEBURANE

Neužívajte PHEBURANE ak:
- ste alergický na fenylbutyrát sodný alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ste tehotná,
- dojčíte.

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako začnete užívať PHEBURANE, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:
- ak trpíte kongestívnym zlyhávaním srdca (typ srdcového ochorenia, keď srdce nedokáže pumpovať dostatok krvi do tela) alebo zníženou funkciou obličiek,
- ak máte zníženú funkciu obličiek alebo pečene, pretože PHEBURANE perorálny roztok sa z tela vylučuje obličkami a pečeňou.

PHEBURANE nezabráni vzniku akútneho nadbytku amoniaku v krvi, čo je stav, ktorý sa zvyčajne považuje za urgentný prípad. Ak nastane tento stav, vyvinú sa príznaky, ako je nevoľnosť (nauzea), vracanie, zmätenosť a budete potrebovať okamžitú lekársku pomoc.

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

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

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

Je obzvlášť dôležité informovať svojho lekára, ak užívate lieky obsahujúce:
- valproát (používa sa na liečbu epilepsie),
- haloperidol (používa sa pri určitých psychotických poruchách).
- kortikosteroidy (lieky, ktoré sa používajú na potlačenie zápalu v tele),
- probenecid (na liečbu hyperurikémie, vysokých hladín kyseliny močovej v krvi spojených s dnou).

Tieto lieky môžu ovplyvniť účinky lieku PHEBURANE, a preto bude potrebné, aby vám lekár častejšie vyšetroval krv. Ak si nie ste istí, či vaše lieky obsahujú uvedené látky, mali by ste sa poradiť so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Tehotenstvo a dojčenie
Ak ste tehotná, neužívajte PHEBURANE, pretože tento liek môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, **musíte počas liečby liekom PHEBURANE používať spoľahlivú antikoncepciu**. Porozprávajte sa so svojím lekárom o podrobnostiach.

Neužívajte PHEBURANE, ak dojčíte, pretože tento liek môže prechádzať do materského mlieka a poškodiť vaše dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Je nepravdepodobné, že by PEHBURANE perorálny roztok ovplyvnil schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

PHEBURANE perorálny roztok obsahuje sodík
Tento liek obsahuje 124 mg (5,4 mmol) sodíka (hlavná zložka kuchynskej soli) v každom grame dávky fenylbutyrátu sodného. To zodpovedá 6,2 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v strave pre dospelého.
Maximálna denná dávka tohto lieku obsahuje 2,5 g sodíka. To zodpovedá 125 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v strave pre dospelého.
Prekonzultujte so svojím lekárom alebo lekárnikom, ak potrebujete prijať 3 alebo viac gramov denne počas dlhšieho obdobia, najmä ak vám bolo odporučené dodržiavať diétu s nízkym obsahom soli (sodíka).

PHEBURANE perorálny roztok obsahuje aspartám
Tento liek obsahuje 5,7 mg aspartámu na gram dávky fenylbutyrátu sodného. Aspartám je zdrojom fenylalanínu. Môže byť škodlivý, ak máte fenylketonúriu (skratka PKU z agnlického phenylketonuria), zriedkavú genetickú poruchu, pri ktorej sa hromadí látka fenylalanín, pretože telo ju nevie správne odstrániť.

Ochucovadlo s príchuťou čiernych ríbezlí obsahuje propylénglykol
Tento liek obsahuje 26,55 mg propylénglykolu na kvapku.

Ak má vaše dieťa menej ako 4 týždne, pred podaním tohto lieku sa poraďte so svojím lekárom alebo lekárnikom, najmä ak sa dieťaťu podávajú iné lieky, ktoré obsahujú propylénglykol alebo alkohol.

3. Ako užívať PHEBURANE perorálny roztok

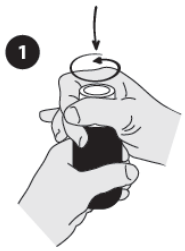
Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávkovanie
Denná dávka PHEBURANE perorálneho roztoku bude závisieť od vašej hmotnosti alebo plochy povrchu tela, a upraví sa podľa toho, ako tolerujete bielkoviny a podľa stravy. Na určenie správnej dennej dávky budete potrebovať absolvovať pravidelné vyšetrenia krvi. Váš lekár vám povie, aké množstvo perorálneho roztoku by ste mali užívať.

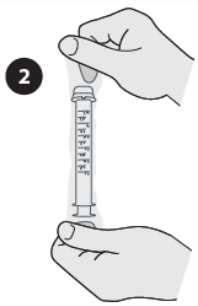
Spôsob podávania
PHEBURANE perorálny roztok sa má užívať s jedlom.
Na odmeranie dávky perorálneho roztoku PHEBURANE používajte iba dávkovaciu striekačku dodávanú s perorálnym roztokom PHEBURANE. Na podanie dávky nepoužívajte iné pomôcky/lyžice/injekčné striekačky. Injekčná striekačka je v rozsahu od 0,5 g do 3 g s prírastkami po 0,25 g. Stupnica dávkovacej striekačky predstavuje gramy fenylbutyrátu sodného. Pri podávaní perorálneho roztoku PHEBURANE postupujte podľa nižšie uvedených pokynov:

Podávanie lieku na perorálne použitie

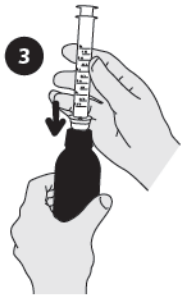
1. Otvorte fľaštičku perorálneho roztoku PHEBURANE zatlačením nadol na uzáver a otočením doľava.



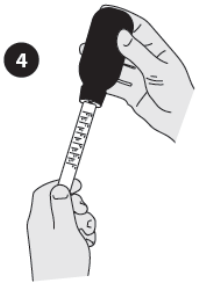
2. Vyberte dávkovaciu striekačku s označením CE s pripojeným adaptérom fľaštičky z obalu.



3. Umiestnite (zatlačte) adaptér do hrdla fľaštičky, kým je injekčná striekačka v adaptéri.

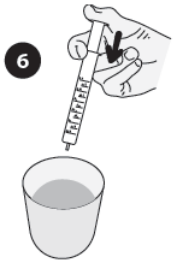


4. Obráťte fľaštičku.



5. Pomocou dávkovacej striekačky odoberte požadované množstvo PHEBURANE perorálneho roztoku z fľaštičky (zodpovedá počtu gramov fenylbutyrátu sodného, ako vám predpísal lekár).

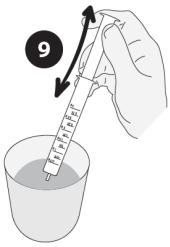
6. Vyberte dávkovaciu striekačku s perorálnym roztokom PHEBURANE z adaptéra a nalejte perorálny roztok PHEBURANE z dávkovacej striekačky do pohára s minimálne 20 ml vody.



7. Uzavrite fľaštičku s perorálnym roztokom PHEBURANE bez odstránenia adaptéra fľaštičky vloženého do hrdla fľaštičky.

8. Do obsahu pohára vody pridajte **jednu kvapku** ochucovadla, ktoré máte radi (čierna ríbezľa alebo citrón-mäta), jemne premiešajte a potom vypite (ak jedna kvapka ochucovadla neposkytne dostatočnú intenzitu chuti, môžete pridať 2 kvapky).

9. Po každom podaní lieku umyte injekčnú striekačku iba studenou až vlažnou vodou.



PHEBURANE perorálny roztok sa musí užívať v kombinácii so špeciálnou diétou so zníženým obsahom bielkovín.

Perorálny roztok PHEBURANE máte užívať s každým jedlom alebo kŕmením. U malých detí to môže byť 4 až 6 krát denne.

Perorálny roztok PHEBURANE sa môže podávať aj nazogastrickou alebo gastrostomickou sondou. Perorálny roztok PHEBURANE sa môže podávať pomocou sond s priemerom 2 mm a väčších. Pomocou dodanej injekčnej striekačky na perorálne podanie odmerajte dávku a postupujte podľa nasledujúcich pokynov:

Príprava na podanie nazogastrickou alebo gastrostomickou sondou

1. postupujte podľa krokov 1 až 5 *spôsobu podávania lieku na perorálne použitie;*
2. perorálny roztok PHEBURANE je pripravený na použitie a nie je potrebné ho riediť;
3. pri podávaní cez nazogastrickú/gastrostomickú sondu **by sa nemalo pridať ochucovadlo;**
4. vložte hrot injekčnej striekačky naplnenej liekom na hrot nazogastrickej/gastrostomickej sondy;
5. na podanie dávky perorálneho roztoku PHEBURANE do nazogastrickej/gastrostomickej sondy použite piest dávkovacej striekačky;
6. Po každom podaní lieku sa sonda jedenkrát prepláchne dostatočným objemom vlažnej vody a nechá odkvapkať. Pre dospelých je potrebné použiť 20 ml vlažnej vody. Pre deti s hmotnosťou menšou ako 20 kg a novorodencov použite 3 ml vody.

Tento liek budete musieť užívať celoživotne zároveň s dodržiavaním diéty.

Ak užijete viac perorálneho roztoku PHEBURANE, ako máte
U pacientov, ktorí užili veľmi vysoké dávky fenylbutyrátu sodného, sa vyskytli:
- ospalosť, únava, závraty a menej často zmätenosť,
- bolesť hlavy,
- poruchy vnímania chuti,
- zhoršenie sluchu,
- dezorientácia,
- zhoršenie pamäti,

- zhoršenie neurologických chorôb, ak sú prítomné.

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

Ak zabudnete užiť perorálny roztok PHEBURANE
Dávku musíte užiť čím skôr pri najbližšom jedle. Uistite sa, že medzi dvoma dávkami uplynuli najmenej 3 hodiny. Neužívajte dvojitú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

Ak vracanie pretrváva, ihneď kontaktujte svojho lekára.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)
nepravidelný menštruačný cyklus a zastavenie menštruačného cyklu u žien v plodnom veku.
Ak ste sexuálne aktívna a menštruačné cykly sa zastavili úplne, nepredpokladajte, že je to zapríčinené perorálnym roztokom PHEBURANE. Ak sa vám to stane, porozprávajte sa o tom so svojim lekárom, pretože vynechanie menštruácie môže byť spôsobené tehotenstvom (pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“ vyššie) alebo menopauzou.

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

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

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

5. Ako uchovávať perorálny roztok PHEBURANE

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte perorálny roztok PHEBURANE po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na obale a štítku fľaštičky po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Po prvom otvorení fľaštičky s perorálnym roztokom PHEBURANE musíte liek použiť do 4 týždňov. Fľaštička by sa mala zlikvidovať, aj keď nie je prázdna.

Po prvom otvorení fľaštičky s príchuťou ju musíte použiť do 4 týždňov. Fľaštička by sa mala zlikvidovať, aj keď nie je prázdna.

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Opýtajte sa svojho lekárnika, ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepoužívate. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo perorálny roztok PHEBURANE obsahuje
- Liečivo je fenylbutyrát sodný. Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 350 mg fenylbutyrátu sodného.
- Ďalšie zložky sú: čistená voda, aspartám (E951), sukralóza (E955), glycerol (E422), hydroxyetylcelulóza (E1525) (pozri časť 2 „Perorálny roztok PHEBURANE obsahuje aspartám“).

Ochucovadlá:
- Ochucovadlo s príchuťou čiernych ríbezlí pozostávajúce z príchute čiernych ríbezlí a mäty, ktoré obsahuje propylénglykol (E1520).
- Ochucovadlo s príchuťou citrón-mäta pozostávajúce z citrónovej a mätovej príchute.

Ako vyzerá perorálny roztok PHEBURANE a obsah balenia
Perorálny roztok PHEBURANE je číra, bezfarebná až bledožltá tekutina.

Každé balenie obsahuje:
- jednu fľaštičku z jantárového skla obsahujúcu 100 ml perorálneho roztoku a uzavretú plastovým uzáverom s detskou poistkou;
- jednu dávkovaciu striekačku v rozsahu od 0,5 g do 3 g s prírastkami 0,25 na odmeranie dávky v gramoch fenylbutyrátu sodného;
- adaptér fľaštičky;
- jednu fľaštičku z jantárového skla obsahujúcu 3 ml ochucovadla s príchuťou citrón-mäta;
- jednu fľaštičku z jantárového skla obsahujúcu 3 ml ochucovadla s príchuťou čiernych ríbezlí.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca
Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Holandsko

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

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

Danmark
Lucane Pharma
(Eurocept International BV)
Tlf: +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

Magyarország
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

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

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

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

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

Latvija
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

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

Sverige
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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

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

Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.