

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI
ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

PHEBURANE 483 mg/g zrnca

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En gram zrnca vsebuje 483 mg natrijevega fenilbutirata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En gram natrijevega fenilbutirata vsebuje 124 mg (5,4 mmol) natrija in 768 mg saharoze. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

zrnca

Zrnca so bela ali belkasta.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

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

Običajni celokupni dnevni odmerek natrijevega fenilbutirata je po kliničnih izkušnjah:

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

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

Nadzorovanje zdravljenja

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

Prehrana bolnika

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

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

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

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

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z oslabiljenim delovanjem jeter in ledvic

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

Način uporabe

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

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vsebnost klinično pomembnih elektrolitov

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

Splošne ugotovitve

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

Pomožne snovi z znanim učinkom

- Zdravilo vsebuje 124 mg natrija na gram natrijevega fenilbutirata, kar ustreza 6,2 % največjega dnevnega vnosa natrija, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija. Največji dnevni odmerek tega zdravila je enak 125 % največjega dnevnega vnosa natrija po priporočilu Svetovne zdravstvene organizacije.
- Zdravilo PHEBURANE sodi med zdravila z visoko vsebnostjo natrija. To je treba posebej skrbno upoštevati pri bolnikih na dieti z zmanjšanim vnosom soli.
- Zdravilo vsebuje 768 mg saharoze na gram natrijevega fenilbutirata. To je treba upoštevati pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito.

Nosečnost

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

Neželeni učinki so prizadeli predvsem reproduktivni in prebavni sistem.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

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

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	Pogosti	anemija, trombocitopenija, levkopenija, levkocitoza, trombocitoza
	Občasni	aplasična anemija, ekhimoza
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	Pogosti	metabolična acidoza, alkalozna, zmanjšan tek
<i>Psihiatrične motnje</i>	Pogosti	depresija, razdražljivost
<i>Bolezni živčevja</i>	Pogosti	sinkopa, glavobol
<i>Srčne bolezni</i>	Pogosti	edem
	Občasni	aritmija
<i>Bolezni prebavil</i>	Pogosti	bolečine v trebuhu, bruhanje, navzea, zaprtost, disgevizija

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
	Občasni	pankreatitis, želodčni ulkus, rektalna krvavitev, gastritis
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	Pogosti	izpuščaj, nenormalen telesni vonj
<i>Bolezni sečil</i>	Pogosti	ledvična tubulna acidoza
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	Zelo pogosti	amenoreja, neredna menstruacija
<i>Preiskave</i>	Pogosti	znižana koncentracija kalija, albumina, celokupnih beljakovin in fosfata v krvi. Povišana koncentracija alkalne fosfataze, transaminaz, bilirubina, sečne kisline, klorida, fosfata in natrija v krvi. Povečana telesna masa

Opis izbranih neželenih učinkov

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

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

Klinična učinkovitost in varnost

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

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

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

Pediatrična populacija

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

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

Absorpcija

Fenilbutirat se pri tešči osebi hitro absorbira. Po enkratnem peroralnem odmerku 5 g natrijevega fenilbutirata v obliki zrn se merljive količine fenilbutirata v plazmi pojavijo že po 15 minutah. Povprečni čas do najvišje koncentracije je bil 1 ura, povprečna najvišja koncentracija pa 195 mcg/ml. Ocenjeno je bilo, da je razpolovni čas izločanja 0,8 ure.

Učinek hrane na absorpcijo ni znan.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve fenilbutirata je 0,2 l/kg.

Biotransformacija

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

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

Pri večini bolnikov z motnjami ciklusa sečnine ali hemoglobinopatijami, ki so prejeli različne odmerke fenilbutirata (300–650 mg/kg/dan do 20 g/dan), ni bilo moč zaznati plazemskih koncentracij fenilacetata po prekonočnem postu. Pri bolnikih z motnjami v delovanju jeter je lahko pretvorba fenilacetata v fenilacetilglutamin sorazmerno počasnejša. Trije bolniki s cirozo (od šestih), ki so prejeli ponavljajoče se

peroralne odmerke natrijevega fenilbutirata (20 g/dan v treh odmerkih), so imeli na tretji dan konstantne plazemske koncentracije fenilacetata petkrat višje od koncentracij, ki so bile dosežene po prvem odmerku.

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

Izločanje

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

Natrijev fenilbutirat je dal negativne rezultate v dveh preskusih mutagenosti, tj. v Amesovem preskusu in v mikronukleusnem preskusu. Rezultati kažejo, da natrijev fenilbutirat ni sprožil mutagenih učinkov v Amesovem preskusu niti s presnovno aktivacijo niti brez nje. Rezultati mikronukleusnega preskusa kažejo, da natrijev fenilbutirat ni proizvedel klastogenih učinkov pri podganah, katerim je bil dajan v toksičnih in netoksičnih odmerkih (preverjano po 24 in 48 urah po enkratnem peroralnem odmerku 878 do 2 800 mg/kg). Študije kancerogenosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja z natrijevim fenilbutiratom niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Sladkorne kroglice (saharoza in koruzni škrob),
Hipromeloza,
Etilceluloza N7,
Makrogol 1500,
Povidon K25.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

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

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Navedba smiselno ni potrebna.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

Priložena je umerjena odmerna žlička.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eurocept International BV
Traggans 5
1244 RL Ankeveen
v Holandsku

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

EU/1/13/822/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 31. julij 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 21. marec 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

1. IME ZDRAVILA

Peroralna raztopina PHEBURANE 350 mg/ml

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml peroralne raztopine vsebuje 350 mg natrijevega fenilbutirata.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Peroralna raztopina PHEBURANE 350 mg/ml

En gram odmerka natrijevega fenilbutirata vsebuje 5,7 mg aspartama in 124 mg (5,4 mmol) natrija.

Preliv z okusom črnega ribeza

Vsaka kapljica preliva z okusom črnega ribeza vsebuje 26,55 mg propilenglikola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Peroralna raztopina.

Bistra, brezbarvna do bledo rumena tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

PHEBURANE je indicirano kot dodatno zdravljenje pri dolgoročnem obravnavanju motenj ciklusa sečnine, ki vključujejo pomanjkanje karbamilfosfat sintetaze, ornitin transkarbamilaze ali argininosukcinat sintetaze.

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

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

Običajni celokupni dnevni odmerek natrijevega fenilbutirata je po kliničnih izkušnjah: 450–600 mg/kg/dan pri novorojenčkih, dojenčkih in otrocih, ki tehtajo manj kot 20 kg, 9,9–13,0 g/m²/dan pri otrocih, ki tehtajo več kot 20 kg, ter pri mladostnikih in odraslih.

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

Nadzorovanje zdravljenja

Plazemske koncentracije amoniaka, arginina, esencialnih aminokislin (predvsem aminokislin z razvežano verigo), karnitina in serumskih beljakovin je treba vzdrževati v normalnih mejah. Plazemske koncentracije glutamina je treba vzdrževati pod 1000 $\mu\text{mol/l}$.

Prehrana bolnika

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

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

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

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

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z oslABLJENIM delovanjem jeter in ledvic

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

Način uporabe

Peroralna raztopina PHEBURANE je namenjena za peroralno uporabo.

Skupni dnevni odmerek je treba razdeliti na enake količine in ga dati ob vsakem obroku ali hranjenju (npr. 4 – 6-krat na dan pri majhnih otrocih).

Za natančno merjenje predpisanega odmerka peroralne raztopine je priložena odmerna brizga z oznako in nastavkom za stiskanje v steklenički (PIBA). PIBA omogoča priključitev odmerne brizge na stekleničko in odmerjanje peroralne raztopine PHEBURANE.

Za merjenje odmerka peroralne raztopine PHEBURANE se sme uporabljati samo odmerno brizgo, ki je priložena peroralni raztopini PHEBURANE. Za dovajanje peroralne raztopine PHEBURANE se ne sme uporabljati nobenih drugih pripomočkov/žlic/brizg.

Brizga je građurana v gramih natrijevega fenilbutirata (od 0,5 g do 3 g natrijevega fenilbutirata).

Peroralno raztopino PHEBURANE lahko dajemo tudi z nazogastričnimi ali gastrostomskimi cevki.

Navodila za peroralno dovajanje in dovajanje po nazogastrični ali gastrostomski sondi so navedena v poglavju 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nosečnost.
- Dojenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vsebnost klinično pomembnih elektrolitov

- En gram peroralne raztopine PHEBURANE (2,86 ml peroralne raztopine PHEBURANE) vsebuje 124 mg (5,4 mmol) natrija. Največji dnevni odmerek natrijevega fenilbutirata je 20 g (57,14 ml peroralne raztopine PHEBURANE), kar bi prineslo povezano količino: 2,5 g (108 mmol) natrija na 20 g natrijevega fenilbutirata, kar je največji dnevni odmerek. Zato je treba zdravilo PHEBURANE uporabljati previdno pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem ali hudo ledvično insuficienco in pri kliničnih stanjih, pri katerih pride do zastajanja natrija z edemom.
- Med zdravljenjem je treba spremljati kalij v serumu, saj lahko ledvično izločanje fenilacetilglutamina povzroči izgubo kalija v urinu.

Splošni premisleki

- Tudi med terapijo se lahko pri številnih bolnikih pojavi akutna hiperamoniemična encefalopatija.
- Peroralna raztopina PHEBURANE ni priporočljiva za obvladovanje akutne hiperamonemije, ki je nujna medicinska pomoč.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Peroralna raztopina PHEBURANE 350 mg/ml

- To zdravilo vsebuje 124 mg (5,4 mmol) natrija na g odmerka natrijevega fenilbutirata, kar ustreza 6,2 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. Največji dnevni odmerek tega zdravila vsebuje 2,5 g natrija, kar ustreza 125 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. Peroralna raztopina PHEBURANE vsebuje veliko natrija. To je treba upoštevati zlasti pri tistih, ki so na dieti z nizko vsebnostjo soli.
- To zdravilo vsebuje 5,7 mg aspartama na g odmerka natrijevega fenilbutirata. Aspartam je vir fenilalanina. Lahko škoduje osebam, ki imajo fenilketonurijo (PKU), redko genetsko motnjo, pri kateri se fenilalanin kopiči, ker ga telo ne more pravilno odstraniti. Predklinični in klinični podatki za oceno uporabe aspartama (E951) pri dojenčkih, mlajših od 12 tednov, niso na voljo.

Preliv z okusom črnega ribeza

Preliv z okusom črnega ribeza vsebuje 26,55 mg propilenglikola na kapljico.

Če je vaš otrok mlajši od 4 tednov, se pred dovajanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, zlasti če otrok prejema druga zdravila, ki vsebujejo propilenglikol ali alkohol.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito.

Nosečnost

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

Neželeni učinki so prizadeli predvsem reproduktivni in prebavni sistem.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

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

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	Pogosti	anemija, trombocitopenija, levkopenija, levkocitoza, trombocitoza
	Občasni	aplastična anemija, ekhimoza
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	Pogosti	metabolična acidoza, alkalozna, zmanjšan tek
<i>Psihiatrične motnje</i>	Pogosti	depresija, razdražljivost
<i>Bolezni živčevja</i>	Pogosti	sinkopa, glavobol
<i>Srčne bolezni</i>	Pogosti	edem
	Občasni	aritmija
<i>Bolezni prebavil</i>	Pogosti	bolečine v trebuhu, bruhanje, navzea, zaprtost, disgevizija
	Občasni	pankreatitis, želodčni ulkus, rektalna krvavitev, gastritis
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	Pogosti	izpuščaj, nenormalen telesni vonj
<i>Bolezni sečil</i>	Pogosti	ledvična tubulna acidoza
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	Zelo pogosti	amenoreja, neredna menstruacija

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Preiskave</i>	Pogosti	znižana koncentracija kalija, albumina, celokupnih beljakovin in fosfata v krvi. Povišana koncentracija alkalne fosfataze, transaminaz, bilirubina, sečne kisline, klorida, fosfata in natrija v krvi. Povečana telesna masa

Opis izbranih neželenih učinkov

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

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

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

Klinična učinkovitost in varnost

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

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

Peroralna raztopina PHEBURANE bo morda potrebna vse življenje, razen če se izbere ortotropna presaditev jeter.

Pediatrična populacija

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

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

Absorpcija

Fenilbutirat se hitro absorbira v pogojih na tešče. V pogojih na poln želodec v odprti farmakokinetični študiji z enkratnim odmerkom (CPA 537-21) so po enkratnem peroralnem odmerku 5 g natrijevega fenilbutirata v obliki peroralne raztopine zaznali merljive plazemske koncentracije fenilbutirata 10 minut po odmerjanju. Povprečni čas do najvišje koncentracije je bil 0,5 ure, povprečna najvišja koncentracija pa 150,44 µg/ml. Razpolovni čas izločanja je bil ocenjen na 0,63 ure.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve fenilbutirata je 0,2 l/kg.

Biotransformacija

Po enkratnem odmerku 5 g natrijevega fenilbutirata v obliki zrn so se merljive količine fenilacetata pojavile po 30 minutah, merljive količine fenilacetilglutamina pa po 60 minutah po odmerjanju.

Povprečni čas do najvišje koncentracije je bil za fenilacetat 3,55 ure, za fenilacetilglutamin pa 3,23 ure. Povprečna najvišja koncentracija je bila za fenilacetat 45,3 µg/ml, za fenilacetilglutamin pa 62,8 µg/ml. Razpolovni čas izločanja je bil za fenilacetat 1,3 ure, za fenilacetilglutamin pa 2,4 ure.

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

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

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

Izločanje

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

Natrijev fenilbutirat je dal negativne rezultate v dveh preskusih mutagenosti, tj. v Amesovem preskusu in v mikronukleusnem preskusu. Rezultati kažejo, da natrijev fenilbutirat ni sprožil mutagenih učinkov v Amesovem preskusu niti s presnovno aktivacijo niti brez nje. Rezultati mikronukleusnega preskusa kažejo, da natrijev fenilbutirat ni proizvedel klastogenih učinkov pri podganah, katerim je bil dajan v toksičnih in netoksičnih odmerkih (preverjeno po 24 in 48 urah po enkratnem peroralnem odmerku 878 do 2 800 mg/kg). Študije kancerogenosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja z natrijevim fenilbutiratom niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Peroralna raztopina

Prečiščena voda
Aspartam (E951)
Sukraloza
Glicerol

Hidroksietilceluloza

Prelevi z okusom

Preliv z okusom črnega ribeza

Okus črnega ribeza in mete vsebuje propilenglikol (E1520).

Preliv z okusom limone in mete

Okus limone in mete.

6.2 Inkompatibilnosti

Ne velja.

6.3 Rok uporabnosti

Peroralna raztopina

Neodprta steklenička: 3 leta

Po prvem odpiranju: 4 tedni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenička iz rjavega stekla, ki vsebuje 100 ml, zaprta s plastičnim za otroke varnim pokrovčkom.

Vsako pakiranje vsebuje:

- Ena rjava steklenička, ki vsebuje 100 ml peroralne raztopine PHEBURANE,
- Ena steklenička jantarne barve, ki vsebuje 3 ml preleva z okusom limone in mete.
- Ena steklenička jantarne barve, ki vsebuje 3 ml preleva z okusom črnega ribeza.
- Ena odmerna brizga v razponu od 0,5 g do 3 g s koraki po 0,25 s pritrjenim adapterjem za stekleničko (PIBA). Gradacija odmerne brizge odraža grame natrijevega fenilbutirata.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Peroralna raztopina zdravila PHEBURANE je pripravljena za uporabo.

Dovajanje za peroralno uporabo

1. Stekleničko peroralne raztopine PHEBURANE je treba odpreti tako, da pokrovček pritisnete navzdol in ga zavrtite v levo;
2. Odmerna brizga z oznako CE je pritrjena na adapter za stekleničko;
3. Adapter za stekleničko je treba namestiti/potisniti v vrat odprte stekleničke, medtem ko je brizga v njej;
4. Steklenička mora biti obrnjena;
5. Potrebni odmerek zdravila PHEBURANE (glejte poglavje 4.2) je treba vzeti iz stekleničke (ustreza številu gramov natrijevega fenilbutirata, kot je predpisano in glede na količino, ki jo je treba dati z ustreznim obrokom) z uporabo odmerne brizge;

6. Odmerno brizgo z zdravilom PHEBURANE je treba ločiti od adapterja za stekleničko in količino peroralne raztopine PHEBURANE nato vliči iz odmerne brizge v kozarec z najmanj 20 ml vode;
7. Peroralna raztopina PHEBURANE ima nevtralen okus. Da bi izboljšali okus, lahko vsebnosti kozarca vode dodamo eno kapljico želenega preliiva z okusom; rahlo pomešamo in nato zaužijemo (Če ena kapljica preliiva z okusom ne bi zagotovila intenzivnosti okusa, lahko bolnik uporabi 2 kapljici);
8. Stekleničko s peroralno raztopino PHEBURANE je treba zapreti, ne da bi odstranili adapter za stekleničko, vstavljen v vrat stekleničke.

Priprava na dovajanje prek nazogastrične sonde ali gastrostomske sonde

Peroralna raztopina PHEBURANE se lahko daje s cevkami premera 2 mm (7-8 francosko) in več.

Pri bolnikih, ki morajo stalno ali ob določenem času podnevi (npr. ponoči) prejemati natrijev fenilbutirat preko nazogastrične sonde ali gastrostomske sonde/gumba, se lahko te poti uporabljajo za dovajanje peroralne raztopine PHEBURANE v skladu s spodnjimi navodili:

1. Upoštevati je treba korake 1 do 5 uporabe za peroralno uporabo zgoraj;
2. Peroralna raztopina zdravila PHEBURANE je pripravljena za uporabo in redčenje ni potrebno;
3. Pri uporabi preko nazogastrične/gastrostomske cevi se ne sme dodajati okusa;
4. Konico brizge, napolnjene z zdravilom, je treba vstaviti na konico nazogastrične/gastrostomske cevke;
5. Uporabiti je treba bat odmerne brizge za dovajanje odmerka peroralne raztopine PHEBURANE v nazogastrično/gastrostomsko cevko;
6. Cevko je treba enkrat sprati z zadostno količino mlačne vode in jo po dovajanju pustiti, da odteče. Za odrasle je treba uporabiti 20 ml mlačne vode. Za otroke, ki tehtajo manj kot 20 kg, in novorojenčke uporabite 3 ml vode.

Odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eurocept International BV
Trapgani 5
1244 RL Ankeveen
Nizozemska

8. ŠTEVILKA/-E DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/822/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

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

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

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
v Holandsku

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

ŠKATLA IN NALEPKA ZA PLASTENKO

1. IME ZDRAVILA

PHEBURANE 483 mg/g zrnca
natrijev fenilbutirat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En gram zrnca vsebuje 483 mg natrijevega fenilbutirata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

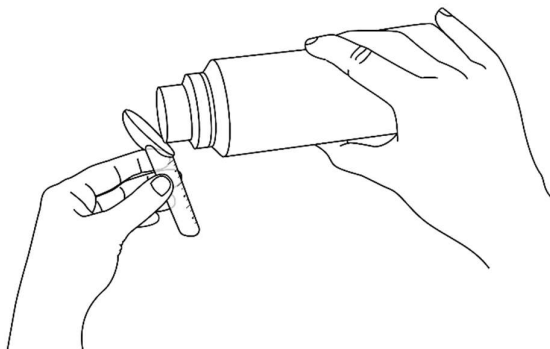
4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

Uporabljajte le priloženo umerjeno odmerno žličko.



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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Zdravilo morate porabiti v 45 dneh po prvem odprtju.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/13/822/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PHEBURANE 483 mg/g [samo zunanja ovojnina]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA IN NALEPKA NA STEKLENIČKI 100 ml

1. IME ZDRAVILA

Peroralna raztopina PHEBURANE 350 mg/ml
natrijev fenilbutirat

2. NAVEDBA ENE ALI ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En ml peroralne raztopine vsebuje 350 mg natrijevega fenilbutirata

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje aspartam in natrij.
Škatla: preliv z okusom črnega ribeza vsebuje propilenglikol
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Peroralna raztopina

Škatla

Ena steklenička s 100 ml peroralne raztopine
Ena steklenička s 3-mililitrskim prelivom z okusom limone in mete
Ena steklenička s 3-mililitrskim prelivom z okusom črnega ribeza
Ena odmerna brizga + adapter za stekleničko

Nalepka na steklenički

100 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.
Peroralna uporaba.
Uporabljajte samo priloženo odmerno brizgo.

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

Shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8 DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Zavržite 4 tedne po prvem odprtju.

9 POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eurocept International BV (Lucane Pharma)

Traggani 5

1244 RL Ankeveen

Nizozemska

12. ŠTEVILKA/-E DOVOLJENJ ZA PROMET

EU/1/13/822/006

13. ŠTEVILKA SERIJE ŠTEVILKA

Serija

14. SPLOŠNA KLASIFIKACIJA ZA DOBAVO

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Škatla:

PHEBURANE 350 mg/ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vključena je 2D-črtna koda z edinstvenim identifikatorjem.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH PRIMARNIH OVOJNINAH

NALEPKA ZA STEKLENIČKO ZA PRELIV Z OKUSOM ČRNEGA RIBEZA

1. IME MEDICINSKEGA IZDELKA

Preliv z okusom črnega ribeza za peroralno raztopino Pheburane 350 mg/ml

2. NAČIN IN POTI UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.
Peroralna uporaba.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Zavržite 4 tedne po prvem odprtju.

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

3 ml

6. DRUGO

Ki vsebuje (E1520).

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH PRIMARNIH OVOJNINAH

NALEPKA ZA STEKLENIČKO ZA PRELIV Z OKUSOM LIMONE IN METE

1. IME zdravila

Preliv z okusom limone in mete za peroralno raztopino Pheburane 350 mg/ml

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.
Peroralna uporaba.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Zavržite 4 tedne po prvem odprtju.

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

3 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo
PHEBURANE 483 mg/g zrnca
natrijev fenilbutirat

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

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

Kaj vsebuje navodilo:

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

1. Kaj je zdravilo PHEBURANE in za kaj ga uporabljamo

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

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

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PHEBURANE

Ne jemljite zdravila PHEBURANE

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

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

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

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

Druga zdravila in zdravilo PHEBURANE

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

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

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

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

Nosečnost in dojenje

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

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

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo PHEBURANE vsebuje natrij in saharozo.

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

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

3. Kako jemati zdravilo PHEBURANE

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

Odmerjanje

Dnevni odmerek zdravila PHEBURANE vam bodo določili na podlagi vaše telesne mase ali telesne površine in bo prilagojen glede na vašo toleranco za beljakovine in glede na vašo prehrano. Opravljati boste morali redne krvne preiskave, da vam bodo določili pravilni dnevni odmerek zdravila. Vaš zdravnik vam bo povedal, kakšno količino zmc morate vzeti.

Način uporabe

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

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

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

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

Kako se odmeri odmerek:

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

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

To zdravilo in posebno prehrano boste potrebovali celo življenje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila PHEBURANE, kot bi smeli

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

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

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo PHEBURANE

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

Če pride do trdovratnega bruhanja, nemudoma obvestite svojega zdravnika.

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

Če ste spolno dejavni in vam menstruacija izostane, ne domnevajte, da gre za učinke zdravila PHEBURANE.

Če se to zgodi, se posvetujete s svojim zdravnikom, ker lahko izostanek menstruacije pomeni, da ste noseči (glejte poglavje „Nosečnost in dojenje“ zgoraj).

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

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

Poročanje o neželenih učinkih

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

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih

lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila PHEBURANE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

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

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo PHEBURANE

Učinkovina je natrijev fenilbutirat.

En gram zdravila PHEBURANE vsebuje 483 mg natrijevega fenilbutirata.

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

Izgled zdravila PHEBURANE in vsebina pakiranja

Zrnca zdravila PHEBURANE so bela ali belkasta.

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

Vsaka škatlica vsebuje 1 plastenko.

Priložena je umerjena odmerna žlička.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Eurocept International BV
Trappans 5
1244 RL Ankeveen
v Holandsku

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Lucane Pharma
Tel: + 33 153 868 750
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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

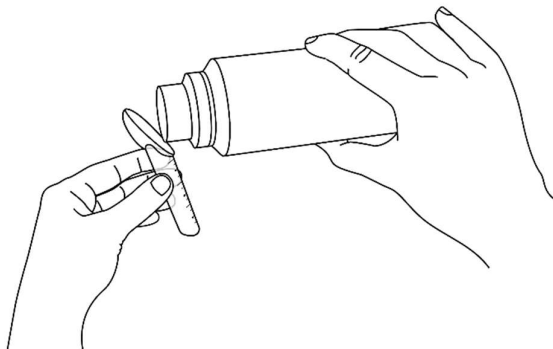
FrostPharma AB
Tel: +46 775 86 80 02
info@frostpharma.com

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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



Navodila v paketu: Informacije za bolnika

Peroralna raztopina PHEBURANE 350 mg/ml natrijev fenilbutirat

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

- Navodilo shranite. Morda ga boste morali ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- To zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Ne prenašajte ga na druge. Lahko jim škoduje, tudi če so njihovi znaki bolezni enaki vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo PHEBURANE in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo PHEBURANE vsebuje zdravilno učinkovino natrijev fenilbutirat, ki se uporablja za zdravljenje bolnikov z motnjami ciklusa sečnine. Te redke motnje so posledica pomanjkanja nekaterih jetrnih encimov, ki so potrebni za izločanje odpadnega dušika v obliki amoniaka.

Dušik je gradnik beljakovin, ki so bistveni del hrane, ki jo jemo. Ko telo po zaužitju razgradi beljakovine, se odpadni dušik v obliki amoniaka nabira, ker ga telo ne more izločiti. Amoniak je še posebej strupen za možgane in v hudih primerih vodi v zmanjšano raven zavesti in komo.

Zdravilo PHEBURANE pomaga telesu pri odstranjevanju odpadnega dušika in zmanjšanju količine amoniaka v telesu. Vendar pa je treba peroralno raztopino PHEBURANE uporabljati skupaj s prehrano z zmanjšano vsebnostjo beljakovin, ki sta jo posebej za vas zasnovala zdravnik in dietetik. To dieto morate skrbno upoštevati.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PHEBURANE

Ne jemljite zdravila PHEBURANE, če:

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila PHEBURANE se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- imate kongestivno srčno popuščanje (vrsta srčne bolezni, pri kateri srce ne more črpati dovolj krvi po telesu) ali zmanjšano delovanje ledvic.
- imate zmanjšano delovanje ledvic ali jeter, saj se peroralna raztopina PHEBURANE izloča iz telesa skozi ledvice in jetra.

Zdravilo PHEBURANE ne bo preprečil pojava akutnega presežka amoniaka v krvi, stanja, ki običajno predstavlja nujno medicinsko pomoč. Če se to zgodi, se bodo pojavili simptomi, kot so slabost (navzea), bruhanje, zmedenost in boste morali poiskati nujno zdravniško pomoč.

Če potrebujete laboratorijske preiskave, je pomembno, da zdravnika opozorite, da jemljete peroralno raztopino PHEBURANE, saj lahko natrijev fenilbutirat vpliva na določene rezultate laboratorijskih preiskav (kot so elektroliti ali beljakovine v krvi ali testi delovanja jeter).

V primeru kakršnih koli dvomov se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Druga zdravila in zdravilo PHEBURANE

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

Še posebej pomembno je, da zdravniku poveste, če jemljete zdravila, ki vsebujejo:

- valproat (zdravilo proti epilepsiji).
- haloperidol (uporablja se pri določenih psihotičnih motnjah).
- kortikosteroide (zdravila, ki se uporabljajo za lajšanje vnetih predelov telesa),
- probenecid (za zdravljenje hiperurikemije, visoke ravni sečne kisline v krvi, povezane s protinom).

Ta zdravila lahko spremenijo učinek zdravila PHEBURANE, zato boste potrebovali pogostejše preiskave krvi. Če niste prepričani, ali vaša zdravila vsebujejo te snovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Nosečnost in dojenje

Ne uporabljajte zdravila PHEBURANE, če ste noseči, ker lahko to zdravilo škoduje vašemu nerojenemu otroku.

Če ste ženska, ki bi lahko zanosila, **morate med zdravljenjem z zdravilom PHEBURANE uporabljati zanesljivo kontracepcijo**. Za podrobnosti se posvetujte s svojim zdravnikom.

Ne uporabljajte zdravila PHEBURANE, če dojite, ker to zdravilo lahko prehaja v materino mleko in lahko škoduje vašemu otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo PHEBURANE peroralna raztopina vplivalo na vašo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Peroralna raztopina PHEBURANE vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 124 mg (5,4 mmol) natrija (glavna sestavina kuhinjske soli) v enem g odmerku natrijevega fenilbutirata. To ustreza 6,2 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle.

Največji dnevni odmerek tega zdravila vsebuje 2,5 g natrija. To ustreza 125 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle.

Če daljše obdobje potrebujete 3 ali več gramov na dan, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, še posebej, če so vam svetovali, da se držite diete z nizko vsebnostjo soli (natrija).

Peroralna raztopina PHEBURANE vsebuje aspartam

To zdravilo vsebuje 5,7 mg aspartama na g odmerka natrijevega fenilbutirata. Aspartam je vir fenilalanina. Lahko vam škoduje, če imate fenilketonurijo (PKU), redko genetsko motnjo, pri kateri se fenilalanin kopiči, ker ga telo ne more pravilno odstraniti.

Preliv z okusom črnega ribeza vsebuje propilen glikol

To zdravilo vsebuje 26,55 mg propilenglikola na kapljico.

Če je vaš otrok mlajši od 4 tednov, se pred dovajanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, zlasti če otrok prejema druga zdravila, ki vsebujejo propilenglikol ali alkohol.

3. Kako jemati peroralno raztopino PHEBURANE

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

Odmerek

Dnevni odmerek peroralne raztopine PHEBURANE bo temeljil na vaši telesni masi ali telesni površini in bo prilagojen glede na vašo toleranco za beljakovine in prehrano. Za določitev pravilnega dnevnega odmerka boste potrebovali redne krvne preiskave. Zdravnik vam bo povedal količino tekočine, ki jo morate zaužiti.

Način uporabe

Peroralno raztopino PHEBURANE je treba jemati ob obrokih.

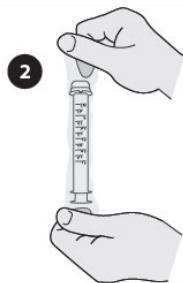
Za merjenje odmerka peroralne raztopine PHEBURANE uporabite samo odmerno brizgo, ki je priložena peroralni raztopini PHEBURANE. Za dovajanje odmerka ne uporabljajte drugih pripomočkov/žlic/brizg. Brizga je v razponu od 0,5 g do 3 g z 0,25 koraki. Gradacija odmerne brizge odraža grame natrijevega fenilbutirata. Za dovajanje peroralne raztopine PHEBURANE sledite spodnjim navodilom:

Dovajanje za peroralno uporabo

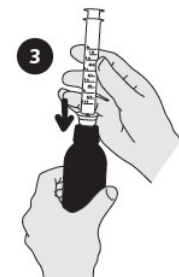
1. Odprite stekleničko peroralne raztopine PHEBURANE tako, da jo pritisnete navzdol na pokrovček in zavrtite v levo.



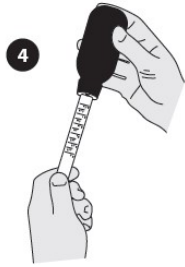
2. Iz vrečke vzemite odmerno brizgo z oznako CE s pritrjenim adapterjem za stekleničko.



3. Namestite (potisnite) adapter v vrat stekleničke, medtem ko je brizga v adapterju.



4. Obrnite stekleničko.



5. Odvzemite potrebno količino peroralne raztopine PHEBURANE iz stekleničke (kar ustreza številu gramov natrijevega fenil butirata, kot vam je predpisal zdravnik) z uporabo odmerne brizge.



6. Odmerno brizgo s peroralno raztopino PHEBURANE vzemite iz adapterja in nalijte količino peroralne raztopine PHEBURANE v odmerno brizgo v kozarec z najmanj 20 ml vode.



7. Stekleničko s peroralno raztopino PHEBURANE zaprite, ne da bi odstranili adapter za stekleničko, vstavljen v vrat stekleničke.



8. Vsebini kozarca vode dodajte **eno kapljico** preliva z okusom po vaši želji (črni ribez ali limona-meta); nežno pomešajte in nato popijte (Če ena kapljica preliva z okusom ne bi zagotovila intenzivnosti okusa po vaši želji, lahko uporabite 2 kapljici).



9. Po vsaki uporabi brizgo sperite samo s hladno do mlačno vodo.



Peroralno raztopino PHEBURANE je treba jemati s posebno dieto z zmanjšano vsebnostjo beljakovin.

Peroralno raztopino PHEBURANE morate jemati ob vsakem obroku ali hranjenju. Pri majhnih otrocih je to lahko 4 do 6-krat na dan.

Peroralno raztopino PHEBURANE lahko dajemo tudi z nazogastričnimi ali gastrostomskimi cevkami. Peroralna raztopina PHEBURANE se lahko daje s cevkami premera 2 mm (7-8 francosko) in več. Za odmerjanje odmerka uporabite priloženo brizgo za peroralno dovajanje in sledite spodnjim navodilom:

Priprava na dovajanje prek nazogastrične sonde ali gastrostomske sonde

1. Sledite korakom 1 do 5 *načina dovajanja za peroralno uporabo*;
2. Peroralna raztopina zdravila Pheburane je pripravljena za uporabo in redčenje ni potrebno;
3. Kadar se uporablja preko nazogastrične/gastrostome, **se ne sme dodati preliv z okusom**;
4. Konico brizge, napolnjene z zdravilom, je treba vstaviti na konico nazogastrične/gastrostomske cevke;
5. Uporabiti je treba bat odmerne brizge za dovajanje predpisanega odmerka peroralne raztopine PHEBURANE v nazogastrično/gastrostomsko cevko;
6. Cevko je treba enkrat sprati z zadostno količino mlačne vode in jo po dovajanju pustiti, da odteče. Za odrasle je treba uporabiti 20 ml mlačne vode. Za otroke, ki tehtajo manj kot 20 kg, in novorojenčke uporabite 3 ml vode.

To zdravilo boste morali jemati in se vse življenje držati diete.

Če ste vzeli večji odmerek peroralne raztopine PHEBURANE, kot bi smeli

Bolniki, ki so jemali zelo visoke odmerke natrijevega fenilbutirata, so čutili naslednje stranske učinke:

- zaspanost, utrujenost, vrtoglavica in redkeje zmedenost;
- glavobol;
- spremembe okusa (motnje okusa);
- poslabšanje sluha;
- dezorientiranost;
- oslabljen spomin;
- poslabšanje obstoječih nevroloških stanj.

Če opazite katerega od teh simptomov, se morate za podporno zdravljenje takoj obrniti na svojega zdravnika ali oddelek za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

Če ste pozabili vzeti peroralno raztopino PHEBURANE

Odmerek morate vzeti čim prej z naslednjim obrokom. Prepričajte se, da sta med dvema odmerkoma vsaj 3 ure. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

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

4. Možni neželeni učinki

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

Če pride do trdovratnega bruhanja, se morate takoj posvetovati z zdravnikom.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)
neredne menstruacije in prekinitvev menstruacije pri plodnih ženskah.

Če ste spolno aktivni in se vam menstruacija popolnoma ustavi, ne domnevajte, da je to posledica peroralne raztopine PHEBURANE. Če se to zgodi, se o tem pogovorite s svojim zdravnikom, ker lahko odsotnost menstruacije povzroči nosečnost (glejte poglavje "Nosečnost in dojenje" zgoraj) ali menopavza.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 100 bolnikov)
spremembe števila krvnih celic (rdečih krvnih celic, belih krvnih celic in krvnih ploščic), spremembe količine bikarbonata v krvi, zmanjšan apetit, depresija, razdražljivost, glavobol, omedlevica, zastajanje tekočine (otekanje), spremembe okusa (motnje okusa), bolečine v trebuhu, bruhanje, slabost, zaprtje, nenormalna kožna vrata, izpuščaji, nenormalno delovanje ledvic, povečanje telesne mase, spremenjene vrednosti laboratorijskih preiskav.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 1.000 bolnikov)
pomanjkanje rdečih krvnih celic zaradi odpovedi kostnega mozga, modrice, spremenjen srčni ritem, rektalna krvavitev, vnetje želodca, razjeda na želodcu, vnetje trebušne slinavke.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno prek nacionalnega sistema poročanja, navedenega v [Prilogi V](#). S poročanjem o neželenih učinkih lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje peroralne raztopine PHEBURANE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Peroralne raztopine PHEBURANE ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki stekleničke poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan tega meseca.

Ko je steklenička s peroralno raztopino PHEBURANE prvič odprta, morate zdravilo uporabiti v 4 tednih po odprtju. Stekleničko zavrzite, tudi če ni prazna.

Ko je steklenička z okusom prvič odprta, jo morate uporabiti v 4 tednih po odprtju. Stekleničko zavrzite, tudi če ni prazna.

Za shranjevanje tega zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Ti ukrepi bodo pomagali varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje peroralna raztopina PHEBURANE

- Zdravilna učinkovina je natrijev fenilbutirat. En ml tekočine vsebuje 350 mg natrijevega fenilbutirata.
- Druge sestavine zdravila so: prečiščena voda, aspartam (E951), sukraloza (E955), glicerol (E422), hidroksietilceluloza (E1525) (glejte poglavje 2 »Peroralna raztopina PHEBURANE vsebuje aspartam«).

Prelivi z okusom:

- Okus črnega ribeza, sestavljen iz okusa črnega ribeza in mete, ki vsebuje propilenglikol (E1520).
- Okus limone-mete, sestavljen iz arome limone in mete.

Izgled peroralne raztopine PHEBURANE in vsebina pakiranja

Peroralna raztopina PHEBURANE je bistra, brezbarvna do blede rumena tekočina.

Vsako pakiranje vsebuje:

- Ena rjava steklenička, ki vsebuje 100 ml peroralne raztopine in je zaprta s plastičnim za otroke varnim pokrovčkom;
- Ena odmerni brizga z razponom od 0,5 g do 3 g v korakih po 0,25 za merjenje odmerka v gramih natrijevega fenilbutirata;
- Adapter za stekleničke,
- Ena steklenička jantarne barve, ki vsebuje 3 ml preliva z okusom limone in mete,
- Ena steklenička jantarne barve, ki vsebuje 3 ml preliva z okusom črnega ribeza.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Eurocept International BV
Trapgani 5
1244 RL Ankeveen
Nizozemska

Za vse informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na lokalnega predstavnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Luksemburg/Luksemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Lucane Pharma
(Eurocept International BV)

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

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

Slovenija

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

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

Obstajajo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.