PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

PHEBURANE 483 mg/g granule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram granula sadrži 483 mg natrijevog fenilbutirata.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedan gram natrijevog fenilbutirata sadrži 124 mg (5,4 mmol) natrija i 768 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule.
Bijele do gotovo bijele granule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

PHEBURANE je indiciran kao dodatna terapija u kroničnom liječenju poremećaja ciklusa ureje, uključujući nedostatak karbamoilfosfat sintetaze, ornitin transkarbamilaze ili argininsukcinat sintetaze.

Indiciran je u svih bolesnika s *nastupom bolesti u neonatalnoj dobi* (potpuni nedostatak enzima, koji se očituje unutar prvih 28 dana života). Također je indiciran u bolesnika s *kasnim nastupom bolesti* (djelomični nedostatak enzima, koji se očituje nakon prvog mjeseca života), a koji u anamnezi imaju hiperamonijemijsku encefalopatiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom PHEBURANE treba nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju poremećaja ciklusa ureje.

Doziranje

Dnevnu dozu treba individualno prilagoditi prema bolesnikovoj toleranciji proteina i dnevnom unosu proteina prehranom potrebnom za podržavanje rasta i razvoja djeteta.

Uobičajena ukupna dnevna doza natrijevog fenilbutirata prema kliničkom iskustvu iznosi:

- 450 - 600 mg/kg/dan u novorođenčadi, dojenčadi i djece tjelesne težine manje od 20 kg
- 9,9 - 13,0 g/m^2/dan u djece tjelesne težine veće od 20 kg, adolescenata i odraslih.

Sigurnost i djelotvornost doza natrijevog fenilbutirata većih od 20 g na dan nisu utvrđene.

Nadzor terapijskog učinka

Razinu amonijaka, arginina, esencijalnih aminokiselina (naročito aminokiselina razgranatog lanca), karnitina u plazmi i serumskih proteina treba održavati unutar normalnih granica. Razinu glutamina u plazmi treba održavati ispod 1000 µmol/l.

Reguliranje prehranom
PHEBURANE se mora kombinirati s ograničenim unosom proteina hranom, a u nekim slučajevima nadomjescima esencijalnih aminokiselinama i karnitina.
U bolesnika kojima je dijagnosticiran neonatalni oblik nedostatka karbamoilfosfat sintetaze i ornitin transkarbamilaze potrebna je primjena nadomjestaka citrulina ili arginina u dozi 0,17 g/kg/dan ili 3,8 g/m^2/dan,

Bolesnici kojima je dijagnosticiran nedostatak argininosukcinat sintetaze trebaju uzimati nadomjeske arginina u dozi od 0,4 – 0,7 g/kg/dan ili 8,8 – 15,4 g/m^2/dan.

Ako je indicirana nadopuna kalorija, preporučuju se proizvodi koji ne sadrže proteine.

Posebne populacije bolesnika

Oštećena funkcija bubrega i jetre

Budući da se metabolizam i izlučivanje natrijevog fenilbutirata odvija preko jetre i bubrega, PHEBURANE treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s insuficijencijom jetre ili bubrega.

Način primjene

PHEBURANE se primjenjuje peroralno. Zbog spore topivosti PHEBURANE se ne bi smio primjenjivati kroz nazogastričnu ili gastrostomsku sondu.

Ukupnu dnevnu dozu treba razdijeliti na jednake dijelove i davati uz svaki obrok ili pri svakom hranjenja (npr. 4 - 6 puta na dan u male djece). Granule mogu biti izravno progutane s pićem (voda, voćni sokovi, pripravci za dojenčad koji ne sadrže proteine) ili njima posipati žlicu punu krute hrane (pire od krumpira, umak od jabuka); u ovom slučaju važno je da se uzme odmah kako bi se spriječilo mijenjanje okusa hrane.

Doza lijeka PHEBURANE izražena je u gramima natrijevog fenilbutirata. Lijeku je priložena i kalibrirana mjerna žličica. Njome se dozira najviše 3 g natrijevog fenilbutirata i graduirana je po 250 mg.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća.
- Dojenje.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sadržaj klinički važnih elektrolita

- PHEBURANE sadrži 124 mg (5,4 mmol) natrija po gramu natrijevog fenilbutirata, što odgovara 2,5 g (108 mmol) natrija na 20 g natrijevog fenilbutirata, što predstavlja maksimalnu dnevnu dozu. PHEBURANE se stoga mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, teškom bubrežnom insuficijencijom i kliničkim stanjima u kojima postoji retencija natrija s edemima.

- Tijekom terapije potrebno je pratiti razinu kalija u serumu jer izlučivanje fenilacetilglutamina putem bubrega može inducirati gubitak kalija u mokraći.

Opća upozorenja
- Unatoč liječenju kod određenog broja bolesnika može se pojaviti akutna hiperamonijemijska encefalopatija.

- PHEBURANE se ne preporučuje za liječenje akutne hiperamonijemije, koja predstavlja medicinski hitno stanje.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
- Ovaj lijek sadrži 124 mg (5,4 mmol) natrija po gramu natrijeva fenilbutirata, što odgovara 6,2 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu. Maksimalna dnevna doza ovog lijeka sadrži 2,5 g natrija u 20 g natrijeva fenilbutirata, što odgovara 125 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

- PHEBURANE se smatra lijekom s visokim sadržajem natrija. To treba posebno uzeti u obzir kod osoba na prehrani s niskim udjelom soli.

- Ovaj lijek sadrži 768 mg saharoze po gramu natrijeva fenilbutirata. Ovo treba uzeti u obzir kod bolesnika s dijabetesom melitusom. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremena primjena probenecida može utjecati na izlučivanje produkata konjugacije s natrijevim fenilbutiratom putem bubrega. Objavljena su izvješća o hiperamonijemiji induciranoj haloperidolom i valproatom. Kortikosteroidi mogu uzrokovati razgradnju tjelesnih proteina i tako povisiti razinu amonijaka u plazmi. Kada se ti lijekovi moraju koristiti, savjetuje se češća kontrola razine amonijaka u plazmi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena
Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovite mjere kontracepcije.

Trudnoća
Nema podataka ili su podaci o primjeni natrijevog fenilbutirata u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Pheburane je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja.

Dojenje
Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se natrijev fenilbutirat/metaboliti izlučuju u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3). Nije poznato izlučuju li se natrijev fenilbutirat/metaboliti u majčino mlijeko kod ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Pheburane je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Nema dostupnih dokaza o učinku natrijevog fenilbutirata na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

PHEBURANE zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka
U kliničkim ispitivanjima natrijevog fenilbutirata, 56 % bolesnika iskusilo je najmanje jednu nuspojavu, a za 78 % tih nuspojava smatralo se da nisu povezane s natrijevim fenilbutiratom. Nuspojave prvenstveno uključuju reproduktivni i gastrointestinalni sustav.

Tablični prikaz nuspojava
U sljedećoj tablici sve nuspojave navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kao vrlo često (≥1/10), često (≥1/100 i <1/10), manje često (≥1/1000 i <1/100), rijetko (≥1/10 000 i <1/1000), vrlo rijetko (<1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svakog grupiranja po učestalosti nuspojave se navode prema svojoj težini, od težih prema manje teškima.

Klasifikacija organskih sustava	**Učestalost**	**Nuspojava**
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	anemija, trombocitopenija, leukopenija, leukocitoza, trombocitoza
	Manje često	aplastična anemija, ekhimoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	metabolička acidoza, alkaloza, smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji	Često	depresija, razdražljivost
Poremećaji živčanog sustava	Često	sinkopa, glavobolja
Srčani poremećaji	Često	edem
	Manje često	aritmija
Poremećaji probavnog sustava	Često	bol u abdomenu, povraćanje, mučnina, konstipacija, disgeuzija
	Manje često	pankreatitis, peptički ulkus, krvarenje iz rektuma, gastritis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	osip, nenormalni miris kože
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	renalna tubularna acidoza
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Vrlo često	amenoreja, neredovite menstruacije
Pretrage	Često	Smanjena razina kalija, albumina, ukupnih proteina i fosfata u krvi. Povišena razina alkalne fosfataze, transaminaza, bilirubina, mokraćne kiseline, klorida, fosfata i natrija u krvi. Porast tjelesne težine

Opis odabranih nuspojava
Mogući slučaj toksične reakcije na natrijev fenilbutirat (450 mg/kg/dnevno) zabilježen je u 18-godišnje anoreksične bolesnice koja je razvila metaboličku encefalopatiju udruženu s laktacidozom, teškom hipokalijemijom, pancitopenijom, perifernom neuropatijom i pankreatitisom. Oporavila se nakon smanjenja doze osim epizoda recidivirajućeg pankreatitisa koji je uzrokovao prekid liječenja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Jedan slučaj predoziranja dogodio se u 5-mjesečnog dojenčeta nehotičnom primjenom jednokratne doze od 10 g (1370 mg/kg). Kod bolesnika se javio proljev, razdražljivost i metabolička acidoza s hipokalijemijom. Bolesnik se oporavio za 48 sati uz simptomatsku terapiju.

Jednaki simptomi javljaju se pri akumulaciji fenilacetata koji pokazuje dozno limitirajuću neurotoksičnost ako se primijeni intravenski u dozama do 400 mg/kg/dan. Neurotoksičnost se prvenstveno manifestirala kao somnolencija, umor i ošamućenost. Rjeđe se manifestirala kao konfuzija, glavobolja, disgeuzija, hipoakuzija, dezorijentacija, poremećaj pamćenja i pogoršanje već postojeće neuropatije.

U slučaju predoziranja, liječenje treba prekinuti i uvesti mjere potporne terapije. Hemodijaliza ili peritonealna dijaliza mogu biti od koristi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi za probavni trakt i metabolizam, razni lijekovi za probavni trakt i metabolizam, ATK oznaka: A16AX03.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci
Natrijev fenilbutirat je prolijek koji se brzo metabolizira u fenilacetat. Fenilacetat je metabolički aktivni spoj koji se acetilacijom konjugira s glutaminom i tvori fenilacetilglutamin, koji se potom izlučuje putem bubrega. Na molarnoj osnovi, fenilacetilglutamin se može usporediti s urejom (oboje sadrže 2 mola dušika) i stoga predstavlja alternativni vehikulum za izlučivanje suvišnog dušika.

Klinička djelotvornost i sigurnost
Na temelju ispitivanja izlučivanja fenilacetilglutamina u bolesnika s poremećajima ciklusa ureje može se procijeniti da se po gramu primijenjenog natrijevog fenilbutirata stvara između 0,12 i 0,15 g fenilacetilglutaminskog dušika. Kao posljedica toga, u bolesnika s poremećajima ciklusa ureje natrijev fenilbutirat snižava povišene razine amonijaka i glutamina. Važno je rano postaviti dijagnozu i odmah započeti liječenje kako bi se poboljšalo preživljenje i klinički ishod.

U bolesnika s deficijencijom *s kasnim nastupom*, uključujući žene heterozigotne za deficijenciju ornitin transkarbamilaze, koji su se oporavili od hiperamonemijske encefalopatije, te su potom trajno liječeni smanjenjem proteina u prehrani i natrijevim fenilbutiratom, stopa preživljenja bila je 98 %. Većina ispitivanih bolesnika imala je IQ u rasponu od prosječnog do nisko prosječnog/graničnog stupnja mentalne retardacije. Kognitivne su im sposobnosti ostale relativno stabilne za vrijeme liječenja fenilbutiratom. Povlačenje od ranije postojećih neuroloških poremećaja liječenjem nije vjerojatno, a u nekih se bolesnika može nastaviti pogoršanje neurološkog statusa.

Može biti potrebno uzimati PHEBURANE do kraja života, osim u slučaju odluke za ortotropnu transplantaciju jetre.

Pedijatrijska populacija
Ranije su poremećaji ciklusa ureje s *nastupom u neonatalnoj dobi* gotovo uvijek imali smrtni ishod u prvoj godini života, čak i ako su liječeni peritonealnom dijalizom i esencijalnim aminokiselinama ili

njihovim analozima bez dušika. S hemodijalizom, primjenom alternativnih puteva izlučivanja suvišnog dušika (natrijev fenilbutirat, natrijev benzoat i natrijev fenilacetat), restrikcijom proteina u prehrani i, u nekim slučajevima, dodatkom esencijalnih aminokiselina, stopa preživljavanja u novorođenčadi kojoj je dijagnoza postavljena po rođenju (ali unutar prvog mjeseca života) porasla je na gotovo 80 %, pri čemu je većina smrtnih slučajeva nastupila tijekom epizode akutne hiperamonemijske encefalopatije. Bolesnici s *nastupom bolesti u neonatalnoj dobi* imali su visoku incidenciju mentalne retardacije.

U bolesnika kojima je dijagnoza postavljena za vrijeme gestacije i koji su liječeni prije nastupa bilo koje epizode hiperamonemijske encefalopatije, stopa preživljenja je bila 100 %, ali čak i kod ovih bolesnika mnogi su pokazali kognitivna oštećenja ili druge neurološke deficite.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Poznato je da fenilbutirat oksidira u fenilacetat koji se potom enzimski konjugira s glutaminom kako bi nastao fenilacetilglutamin u jetri i bubrezima. Fenilacetat se također hidrolizira pomoću esteraza u jetri i krvi.

Koncentracije fenilbutirata i njegovih metabolita u plazmi i urinu dobivene su natašte, u zdravih odraslih osoba koje su primile jednokratnu dozu od 5 g natrijeva fenilbutirata i u bolesnika s poremećajem ciklusa ureje, hemoglobinopatijom i cirozom koji su primali jednokratne i ponovljene peroralne doze do 20 g/dan (nekontrolirana ispitivanja). Raspoloživost fenilbutirata i njegovih metabolita također je ispitivana u bolesnika s karcinomom nakon intravenske infuzije natrijeva fenilbutirata (do 2 g/m²) ili fenilacetata.

Apsorpcija

Fenilbutirat se natašte brzo apsorbira. Nakon jednokratne peroralne doze od 5 g natrijevog fenilbutirata, u obliku granula, mjerljive razine fenilbutirata u plazmi utvrđene su 15 minuta nakon doziranja. Srednje vrijeme za postizanje vršne koncentracije u plazmi bilo je 1 sat, a srednja vršna koncentracija iznosila je 195 µg/ml. Poluvrijeme eliminacije procijenjeno je na 0,8 sati.
Utjecaj hrane na apsorpciju nije poznat.

Distribucija
Volumen distribucije fenilbutirata je 0,2 l/kg.

Biotransformacija
Nakon jednokratne doze od 5 g natrijevog fenilbutirata, u obliku granula, mjerljive razine fenilacetata i fenilacetilglutamina u plazmi utvrđene su 30 odnosno 60 minuta nakon doziranja. Srednje vrijeme za postizanje vršne koncentracije u plazmi iznosilo je 3,55 odnosno 3,23 sata, a srednja vršna koncentracija iznosila je 45,3 odnosno 62,8 µg/ml. Poluvrijeme eliminacije procijenjeno je na 1,3 odnosno 2,4 sata.

Ispitivanja s visokim intravenskim dozama fenilacetata pokazala su nelinearnu farmakokinetiku obilježenu saturabilnim metabolizmom fenilacetilglutamin. Ponovljeno doziranje fenilacetata pokazalo je postojanje indukcije klirensa.

U većine bolesnika s poremećajima ciklusa ureje ili hemoglobinopatijama koji su primali različite doze fenilbutirata (300 - 650 mg/kg/dan do 20 g/dan) nakon noćnog posta nije otkrivena prisutnost fenilacetata u plazmi. U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre pretvorba fenilacetata u fenilacetilglutamin može biti relativno sporija. U tri bolesnika s cirozom (od 6) koji su primili ponovljene peroralne doze natrijeva fenilbutirata (20 g/dan u tri doze) trećeg su dana utvrđene održane razine fenilacetata u plazmi pet puta više od vrijednosti utvrđenih nakon prve doze.

U zdravih dobrovoljaca utvrđene su razlike u farmakokinetičkim parametrima fenilbutirata i fenilacetata po spolu (AUC i C_{max} oko 30 – 50 % više u žena), ali ne fenilacetilglutamina. Razlog može biti lipofilnost natrijevog fenilbutirata i posljedična razlika u volumenu distribucije.

Izlučivanje

Oko 80 – 100 % lijeka izlučuje se bubrezima unutar 24 sata u konjugiranom obliku, tj. kao fenilacetilglutamin.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Izlaganje još nerođenih mladunaca štakora fenilacetatu (aktivnom metabolitu fenilbutirata) uzrokovalo je lezije na kortikalnim piramidalnim stanicama; dendritni trnovi bili su dulji, tanji i malobrojniji od normalnih (vidjeti dio 4.6).

Kada su se visoke doze fenilacetata (190 - 474 mg/kg) primjenjivale supkutano na mladuncima štakora, uočeno je smanjenje proliferacije i povećani gubitak neurona, kao i smanjenje mijelina u SŽS-u. Sazrijevanje sinapse u cerebralnom korteksu bilo je usporeno i broj funkcionalnih završetaka živaca u cerebrumu smanjen, što je rezultiralo poremećajem rasta mozga (vidjeti dio 4.6).

Natrijev fenilbutirat bio je negativan u 2 testa mutagenosti, tj. Amesovom testu i mikronukleus testu. Rezultati ukazuju da natrijev fenilbutirat ne inducira mutagene učinke u Amesovom testu s ili bez metaboličke aktivacije. Temeljem mikronukleus testa smatra se da natrijev fenilbutirat nije izazvao klastogene učinke u štakorima koji su primali toksične ili netoksične doze (ispitano 24 i 48 sati nakon jednokratne peroralne primjene 878 do 2800 mg/kg).

Ispitivanja kancerogenosti i ispitivanja utjecaja fenilbutirata na plodnost nisu provedena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Kuglice šećera (saharoza i kukuruzni škrob),
Hipromeloza,
Etilceluloza N7,
Makrogol 1500,
Povidon K25.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.
Nakon prvog otvaranja iskoristiti unutar 45 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nije primjenjivo.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

HDPE bočica, sigurnosni zatvarač za djecu sa sredstvom za sušenje, koja sadrži 174 g granula.

Svaka kutija sadrži jednu bočicu.

Priložena je kalibrirana mjerna žličica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

U slučaju da se granule miješaju s krutom hranom ili tekućinom važno je pripremljeno uzeti odmah nakon miješanja.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
NIZOZEMSKA

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/822/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. srpnja 2013
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. ožujka 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

PHEBURANE 350 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml oralne otopine sadrži 350 mg natrijevog fenilbutirata.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

PHEBURANE 350 mg/ml oralna otopina
Jedan gram doze natrijevog fenilbutirata sadrži 5,7 mg aspartama i 124 mg (5,4 mmol) natrija.

Preljev s aromom crnog ribiza
Jedna kap preljeva s aromom crnog ribiza sadrži 26,55 mg propilenglikola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina.

Bistra, bezbojna do blijedo žuta tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

PHEBURANE je indiciran kao dodatna terapija u kroničnom liječenju poremećaja ciklusa ureje, uključujući nedostatak karbamoilfosfat sintetaze, ornitin transkarbamilaze ili argininsukcinat sintetaze.

Indiciran je u svih bolesnika s *nastupom bolesti u neonatalnoj dobi* (potpuni nedostatak enzima, koji se očituje unutar prvih 28 dana života). Također je indiciran u bolesnika s *kasnim nastupom bolesti* (djelomični nedostatak enzima, koji se očituje nakon prvog mjeseca života) a koji u anamnezi imaju hiperamonijemijsku encefalopatiju

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom PHEBURANE treba nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju poremećaja ciklusa ureje.

Doziranje

Dnevnu dozu treba individualno prilagoditi prema bolesnikovoj toleranciji proteina i dnevnom unosu proteina prehranom potrebnom za podržavanje rasta i razvoja djeteta.
Uobičajena ukupna dnevna doza natrijeva fenilbutirata prema kliničkom iskustvu iznosi:

- 450 - 600 mg/kg/dan u novorođenčadi, dojenčadi i djece tjelesne težine manje od 20 kg.
- 9,9 - 13 g/m^2/dan u djece tjelesne težine veće od 20 kg, adolescenata i odraslih.

Sigurnost i djelotvornost doza natrijevog fenilbutirata većih od 20 g na dan nisu utvrđene.

Nadzor terapijskog učinka
Razinu amonijaka, arginina, esencijalnih aminokiselina (naročito aminokiselina razgranatog lanca), karnitina u plazmi i serumskih proteina treba održavati unutar normalnih granica. Razinu glutamina u plazmi treba održavati ispod 1000 µmol/l.

Reguliranje prehrane
PHEBURANE se mora kombinirati s ograničenim unosom proteina hranom, a u nekim slučajevima, nadomjescima esencijalnih aminokiselina i karnitina.
U bolesnika kojima je dijagnosticiran neonatalni oblik nedostatka karbamoilfosfat sintetaze i ornitin transkarbamilaze potrebna je primjena nadomjestaka citrulina ili arginina u dozi od 0,17 g/kg/dan ili 3,8 g/m^2/dan.

Bolesnici kojima je dijagnosticiran nedostatak argininosukcinat sintetaze trebaju uzimati nadomjeske arginina u dozi od 0,4 – 0,7 g/kg/dan ili 8,8 – 15,4 g/m^2/dan.

Ako je indicirana nadopuna kalorija, preporučuju se proizvodi koji ne sadrže proteine.

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Budući da se metabolizam i izlučivanje natrijevog fenilbutirata odvija preko jetre i bubrega, PHEBURANE treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s insuficijencijom jetre ili bubrega.

Pedijatrijska populacija
Uobičajena ukupna dnevna doza natrijevog fenilbutirata u pedijatrijskih bolesnika prema kliničkom iskustvu iznosi:
- 450 - 600 mg/kg/dan u novorođenčadi, dojenčadi i djece tjelesne težine manje od 20 kg.
- 9,9 - 13 g/m^2/dan u djece tjelesne težine veće od 20 kg.

Način primjene

PHEBURANE oralna otopina namijenjena je za peroralnu primjenu.

Ukupnu dnevnu dozu treba podijeliti na jednake dijelove i davati uz svaki obrok ili pri svakom hranjenju (npr. 4 – 6 puta na dan u male djece).

Za točno mjerenje propisane doze oralne otopine priložena je štrcaljka za doziranje i utisni nastavak za bočicu. Nastavak za bočicu omogućuje spajanje štrcaljke za doziranje na bočicu i doziranje PHEBURANE oralne otopine.

Za mjerenje doze PHEBURANE oralne otopine smije se koristiti samo štrcaljka za doziranje priložena u pakiranju s PHEBURANE oralnom otopinom. Za primjenu PHEBURANE oralne otopine ne smije se koristiti drugi pribor/žlice/štrcaljke.

Štrcaljka je graduirana u gramima natrijevog fenilbutirata (od 0,5 g do 3 g natrijevog fenilbutirata).

PHEBURANE oralna otopina također se može primijeniti putem nazogastrične ili gastrostomske sonde.

Upute za peroralnu primjenu i primjenu putem nazogastrične ili gastrostomske sonde navedene su u dijelu 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća.
- Dojenje.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sadržaj klinički važnih elektrolita

- Jedan gram natrijeva fenilbutirata (2,86 ml PHEBURANE oralne otopine) sadrži 124 mg (5,4 mmol) natrija. Maksimalna dnevna doza natrijevog fenilbutirata iznosi 20 g (57,14 ml PHEBURANE oralne otopine), što čini ukupno: 2,5 g (108 mmol) natrija na 20 g natrijevog fenilbutirata, što je maksimalna dnevna doza. PHEBURANE se stoga mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, teškom bubrežnom insuficijencijom i kliničkim stanjima u kojima postoji retencija natrija s edemima.
- Tijekom terapije potrebno je pratiti razinu kalija u serumu jer izlučivanje fenilacetilglutamina putem bubrega može inducirati gubitak kalija u mokraći.

Opća upozorenja

- Unatoč liječenju, kod određenog broja bolesnika može se pojaviti akutna hiperamonijemijska encefalopatija.
- PHEBURANE oralna otopina ne preporučuje se za liječenje akutne hiperamonijemije, koja predstavlja medicinski hitno stanje.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

PHEBURANE 350 mg/ml oralna otopina

- Ovaj lijek sadrži 124 mg (5,4 mmol) natrija po gramu doze natrijeva fenilbutirata, što odgovara 6,2 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.
  Maksimalna dnevna doza ovog lijeka sadrži 2,5 g natrija, što odgovara 125 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu. PHEBURANE oralna otopina smatra se lijekom s visokim sadržajem natrija. To treba posebno uzeti u obzir kod osoba koje su na dijeti s niskim udjelom soli.

- Ovaj lijek sadrži 5,7 mg aspartama po gramu doze natrijevog fenilbutirata. Aspartam je izvor fenilalanina. Može biti štetan za osobe koje imaju fenilketonuriju, rijedak genetski poremećaj u kojem dolazi do nakupljanja fenilalanina jer ga tijelo ne može ukloniti na odgovarajući način. Nisu dostupni ni neklinički ni klinički podaci za procjenu primjene aspartama (E951) u dojenčadi mlađe od 12 tjedana.

Preljev s aromom crnog ribiza
Preljev s aromom crnog ribiza sadrži 26,55 mg propilenglikola po kapi.

Ako je dijete mlađe od 4 tjedna, roditelj ili skrbnik mora razgovarati sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije davanja ovog lijeka, osobito ako dijete prima druge lijekove koji sadrže propilenglikol ili alkohol.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremena primjena probenecida može utjecati na izlučivanje produkata konjugacije s natrijevim fenilbutiratom putem bubrega. Objavljena su izvješća o hiperamonijemiji induciranoj haloperidolom i valproatom. Kortikosteroidi mogu uzrokovati razgradnju tjelesnih proteina i tako povisiti razine amonijaka u plazmi. Kada se ti lijekovi moraju koristiti, savjetuje se češća kontrola razina amonijaka u plazmi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovite mjere kontracepcije.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni natrijeva fenilbutirata u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). PHEBURANE je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti odjeljak 4.3). Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja.

Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se natrijev fenilbutirat/metaboliti izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Nije poznato izlučuju li se natrijev fenilbutirat/metaboliti u majčino mlijeko kod ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. PHEBURANE je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Nema dostupnih dokaza o učinku natrijeva fenilbutirata na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

PHEBURANE ima zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

U kliničkim ispitivanjima s natrijevim fenilbutiratom, 56 % bolesnika imalo je barem jednu nuspojavu, a za 78 % tih nuspojava smatralo se da nisu povezane s natrijevim fenilbutiratom. Nuspojave su uglavnom uključivale reproduktivni i gastrointestinalni sustav.

Tablični popis nuspojava

U sljedećoj su tablici navedene sve nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kao vrlo često (≥1/10), često (≥1/100 i <1/10), manje često (≥1/1000 i <1/100), rijetko (≥1/10 000 i <1/1000), vrlo rijetko (<1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	anemija, trombocitopenija, leukopenija, leukocitoza, trombocitoza
	Manje često	aplastična anemija, ekhimoza

Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	metabolička acidoza, alkaloza, smanjeni apetit
Psihijatrijski poremećaji	Često	depresija, razdražljivost
Poremećaji živčanog sustava	Često	sinkopa, glavobolja
Srčani poremećaji	Često	edem
	Manje često	aritmija
Poremećaji probavnog sustava	Često	bol u abdomenu, povraćanje, mučnina, konstipacija, disgeuzija
	Manje često	pankreatitis, peptički ulkus, krvarenje iz rektuma, gastritis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	osip, nenormalni miris kože
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	renalna tubularna acidoza
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Vrlo često	amenoreja, neredovite menstruacije
Pretrage	Često	Smanjena razina kalija, albumina, ukupnih proteina i fosfata u krvi. Povišena razina alkalne fosfataze, transaminaza, bilirubina, mokraćne kiseline, klorida, fosfata i natrija u krvi. Porast tjelesne težine

Opis odabranih nuspojava

Mogući slučaj toksične reakcije na natrijev fenilbutirat (450 mg/kg/dan) zabilježen je u 18-godišnje anoreksične bolesnice koja je razvila metaboličku encefalopatiju udruženu s laktacidozom, teškom hipokalijemijom, pancitopenijom, perifernom neuropatijom i pankreatitisom. Oporavila se nakon smanjenja doze, osim epizoda recidivirajućeg pankreatitisa koji je uzrokovao prekid liječenja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Jedan slučaj predoziranja dogodio se u 5-mjesečnog dojenčeta nehotičnom primjenom jednokratne doze od 10 g (1370 mg/kg). Kod bolesnika se javio proljev, razdražljivost i metabolička acidoza s hipokalijemijom. Bolesnik se oporavio za 48 sati uz simptomatsku terapiju.
Ti su simptomi u skladu s akumulacijom fenilacetata, koji je pokazao neurotoksičnost koja ograničava dozu kada se primjenjuje intravenski u dozama do 400 mg/kg/dan. Neurotoksičnost se prvenstveno manifestirala kao somnolencija, umor i ošamućenost. Rjeđe se manifestirala kao konfuzija, glavobolja, disgeuzija, hipoakuzija, dezorijentacija, poremećaj pamćenja i pogoršanje već postojeće neuropatije.

U slučaju predoziranja, liječenje treba prekinuti i uvesti mjere potporne terapije. Hemodijaliza ili peritonealna dijaliza mogu biti od koristi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi za probavni trakt i metabolizam, razni lijekovi za probavni trakt i metabolizam, ATK oznaka: A16AX03.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Natrijev fenilbutirat je prolijek koji se brzo metabolizira u fenilacetat. Fenilacetat je metabolički aktivni spoj koji se acetilacijom konjugira s glutaminom i tvori fenilacetilglutamin, koji se potom izlučuje putem bubrega. Na molarnoj osnovi, fenilacetilglutamin je usporediv s ureom (oboje sadrže 2 mola dušika) i stoga predstavlja alternativni vehikulum za izlučivanje suvišnog dušika.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Na temelju ispitivanja izlučivanja fenilacetilglutamina u bolesnika s poremećajima ciklusa ureje može se procijeniti da se po gramu primijenjenog natrijevog fenilbutirata stvara između 0,12 i 0,15 g fenilacetilglutaminskog dušika. Kao posljedica toga, u bolesnika s poremećajima ciklusa ureje natrijev fenilbutirat snižava povišene razine amonijaka i glutamina. Važno je rano postaviti dijagnozu i odmah započeti liječenje kako bi se poboljšalo preživljenje i klinički ishod.

U bolesnika s *deficijencijom s kasnim nastupom*, uključujući žene heterozigotne za nedostatak ornitin transkarbamilaze, koji su se oporavili od hiperamonemijske encefalopatije, te su potom trajno liječeni smanjenjem proteina u prehrani i natrijevim fenilbutiratom, stopa preživljenja bila je 98 %. Većina ispitivanih bolesnika imala je IQ u rasponu od prosječnog do nisko prosječnog / graničnog stupnja mentalne retardacije. Kognitivne su im sposobnosti ostale relativno stabilne za vrijeme liječenja fenilbutiratom. Povlačenje od ranije postojećih neuroloških poremećaja liječenjem nije vjerojatno, a u nekih se bolesnika može nastaviti pogoršanje neurološkog statusa.

PHEBURANE oralnu otopinu možda će trebati uzimati tijekom cijelog života, osim u slučaju odluke za ortotropnu transplantaciju jetre.

Pedijatrijska populacija

Ranije su poremećaji ciklusa ureje s *nastupom u neonatalnoj dobi* gotovo uvijek imali smrtni ishod u prvoj godini života, čak i ako su liječeni peritonealnom dijalizom i esencijalnim aminokiselinama ili njihovim analozima bez dušika. S hemodijalizom, primjenom alternativnih puteva izlučivanja suvišnog dušika (natrijev fenilbutirat, natrijev benzoat i natrijev fenilacetat), restrikcijom proteina u prehrani i, u nekim slučajevima, dodatkom esencijalnih aminokiselina, stopa preživljavanja u novorođenčadi kojoj je dijagnoza postavljena po rođenju (ali unutar prvog mjeseca života) porasla je na gotovo 80 %, pri čemu je većina smrtnih slučajeva nastupila tijekom epizode akutne hiperamonemijske encefalopatije. Bolesnici s *nastupom bolesti u neonatalnoj dobi* imali su visoku incidenciju mentalne retardacije.

U bolesnika kojima je dijagnoza postavljena za vrijeme gestacije i koji su liječenih prije nastupa bilo koje epizode hiperamonemijske encefalopatije, stopa preživljenja je bila 100 %, ali čak i kod ovih bolesnika mnogi su pokazali kognitivna oštećenja ili druge neurološke deficite.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Poznato je da fenilbutirat oksidira u fenilacetat koji se potom enzimski konjugira s glutaminom kako bi nastao fenilacetilglutamin u jetri i bubrezima. Fenilacetat se također hidrolizira pomoću esteraza u jetri i krvi.

Koncentracije fenilbutirata i njegovih metabolita u plazmi i urinu dobivene su natašte, u zdravih odraslih osoba koje su primile jednokratnu dozu od 5 g natrijeva fenilbutirata i u bolesnika s poremećajem ciklusa ureje, hemoglobinopatijom i cirozom koji su primali jednokratne i ponovljene peroralne doze do 20 g/dan (nekontrolirana ispitivanja). Raspoloživost fenilbutirata i njegovih

metabolita također je ispitivana u bolesnika s karcinomom nakon intravenske infuzije natrijeva fenilbutirata (do 2 g/m²) ili fenilacetata.

Apsorpcija

Fenilbutirat se natašte brzo apsorbira. U otvorenom farmakokinetičkom ispitivanju u uvjetima nakon obroka, s primjenom jednokratne doze (CPA 537-21), nakon jednokratne peroralne doze od 5 g natrijevog fenilbutirata u obliku oralne otopine, mjerljive razine fenilbutirata u plazmi utvrđene su 10 minuta nakon doziranja. Srednje vrijeme za postizanje vršne koncentracije u plazmi iznosilo je 0,5 sati, a srednja vršna koncentracija bila je 150,44 µg/ml. Poluvrijeme eliminacije procijenjeno je na 0,63 sata.

Distribucija

Volumen distribucije fenilbutirata je 0,2 l/kg.

Biotransformacija

Nakon jednokratne doze od 5 g natrijevog fenilbutirata, u obliku granula, mjerljive razine fenilacetata i fenilacetilglutamina u plazmi utvrđene su 30 odnosno 60 minuta nakon doziranja. Srednje vrijeme za postizanje vršne koncentracije u plazmi iznosilo je 3,55 odnosno 3,23 sata, a srednja vršna koncentracija iznosila je 45,3 odnosno 62,8 µg/ml. Poluvrijeme eliminacije procijenjeno je na 1,3 odnosno 2,4 sata.

Ispitivanja s visokim intravenskim dozama fenilacetata pokazala su nelinearnu farmakokinetiku obilježenu saturabilnim metabolizmom fenilacetilglutamina. Ponovljeno doziranje fenilacetata pokazalo je postojanje indukcije klirensa.

U većine bolesnika s poremećajem ciklusa ureje ili hemoglobinopatijama koji su primali različite doze fenilbutirata (300 – 650 mg/kg/dan do 20 g/dan) nakon noćnog posta nije otkrivena prisutnost fenilacetata u plazmi. U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre pretvorba fenilacetata u fenilacetilglutamin može biti relativno sporija. U tri bolesnika s cirozom (od 6) koji su primili ponovljene peroralne doze natrijeva fenilbutirata (20 g/dan u tri doze) trećeg su dana utvrđene održane razine fenilacetata u plazmi pet puta više od vrijednosti utvrđenih nakon prve doze.

U zdravih dobrovoljaca utvrđene su razlike u farmakokinetičkim parametrima fenilbutirata i fenilacetata po spolu (AUC i C_{max} oko 30 – 50 % veći u žena), ali ne fenilacetilglutamina. Razlog može biti lipofilnost natrijeva fenilbutirata i posljedična razlika u volumenu distribucije.

Izlučivanje

Oko 80 - 100 % lijeka izlučuje se bubrezima unutar 24 sata u konjugiranom obliku, tj. kao fenilacetilglutamin.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Izlaganje još nerođenih mladunaca štakora fenilacetatu (aktivnom metabolitu fenilbutirata) uzrokovalo je lezije na kortikalnim piramidalnim stanicama; dendritni trnovi bili su dulji, tanji i malobrojniji od normalnih (vidjeti dio 4.6).

Kada su se visoke doze fenilacetata (190 - 474 mg/kg) primjenjivale supkutano na mladuncima štakora, uočeno je smanjenje proliferacije i povećani gubitak neurona, kao i smanjenje mijelina u SŽS-u. Sazrijevanje sinapse u cerebralnom korteksu bilo je usporeno i broj funkcionalnih završetaka živaca u cerebrumu smanjen, što je rezultiralo poremećajem rasta mozga. (vidjeti dio 4.6).

Natrijev fenilbutirat bio je negativan u 2 testa mutagenosti, tj. Amesovom testu i mikronukleus testu. Rezultati pokazuju da natrijev fenilbutirat nije izazvao nikakve mutagene učinke u Amesovom testu sa ili bez metaboličke aktivacije. Rezultati mikronukleus testa ukazuju na to da natrijev fenilbutirat nije izazvao klastogeni učinak u štakora koji su dobivali toksične ili netoksične doze (ispitano 24 i 48 sati nakon jednokratne peroralne primjene 878 do 2800 mg/kg).

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti natrijeva fenilbutirata i njegovog utjecaja na plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Oralna otopina

Pročišćena voda
Aspartam (E951)
Sukraloza
Glicerol
Hidroksietilceluloza

Preljev s aromom

Preljev s aromom crnog ribiza
Aroma crnog ribiza i metvice, sadrži propilenglikol (E1520).

Preljev s aromom limuna i metvice
Aroma limuna i metvice.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Oralna otopina

Neotvorena bočica: 3 godine
Nakon prvog otvaranja: 4 tjedna

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Smeđa staklena bočica od 100 ml s plastičnim sigurnosnim čepom za djecu.

Postoje dvije vrste pakiranja, naime jedno pakiranje s i jedno bez aroma
Svako pakiranje sadrži:
- Jednu smeđu staklenu bočicu koja sadrži 100 ml PHEBURANE oralne otopine,

- Jedna štrcaljka za doziranje u rasponu od 0,5 g do 3 g u koracima od 0,25, s pričvršćenim nastavkom za bočicu. Gradacija štrcaljke za doziranje odražava grame natrijevog fenilbutirata.

Pakiranje sa dodacima također sadrži
- Jednu smeđu staklenu bočicu koja sadrži 3 ml preljeva s aromom limuna i metvice.
- Jednu smeđu staklenu bočicu koja sadrži 3 ml preljeva s aromom crnog ribiza.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Oralna otopina lijeka PHEBURANE dolazi spremna za uporabu.

Postupak peroralne primjene

1. Bočicu PHEBURANE oralne otopine treba otvoriti pritišćući zatvarač prema dolje i okrećući ga ulijevo
2. Štrcaljka za doziranje s oznakom CE umetnuta je u nastavak za bočicu
3. Nastavak za bočicu treba staviti/gurnuti u grlo otvorene boce zajedno sa štrcaljkom u njemu
4. Bočicu treba okrenuti naopako
5. Koristeći štrcaljku za doziranje treba izvući potrebnu dozu lijeka PHEBURANE (vidjeti dio 4.2) iz bočice (u skladu s propisanim brojem grama natrijevog fenilbutirata i količinom koja se daje uz odgovarajući obrok)
6. Štrcaljku s PHEBURANE oralnom otopinom treba izvući iz nastavka za bočicu, a odmjerenu količinu PHEBURANE oralne otopine zatim izliti iz štrcaljke u čašu s najmanje 20 ml vode
7. PHEBURANE oralna otopina ima neutralan okus. Kako bi se poboljšao okus, u čašu s mješavinom vode i oralne otopine može se dodati jedna kap preljeva sa željenom aromom; lagano promiješati, a zatim konzumirati (Ako jedna kap arome ne osigura željeni intenzitet okusa, mogu se dodati 2 kapi)
8. Bočicu s PHEBURANE oralnom otopinom treba zatvoriti, bez uklanjanja nastavka za bočicu umetnutog u vrat bočice.

Priprema za primjenu lijeka putem nazogastrične ili gastrostomske sonde

PHEBURANE oralna otopina može se primjenjivati s cijevima promjera 2 mm (Fr 7-8) i većim.

U bolesnika koji moraju primati natrijev fenilbutirat, trajno ili u određeno vrijeme tijekom dana (npr. noću) putem nazogastrične sonde ili gastrostomske sonde/gumba, ti se putovi mogu koristiti za primjenu PHEBURANE oralne otopine slijedeći upute u nastavku:

1. Potrebno je slijediti korake 1 do 5 gore navedenog postupka peroralne primjene
2. Oralna otopina lijeka PHEBURANE dolazi spremna za uporabu i nije potrebno razrjeđivanje
3. Kada se koristi putem nazogastične/gastrostomske sonde, aroma se ne smije dodavati
4. Vrh štrcaljke napunjene lijekom treba umetnuti na vrh nazogastrične/gastrostomske sonde
5. Za ubrizgavanje doze PHEBURANE oralne otopine u nazogastričnu/gastrostomsku sondu treba koristiti klip štrcaljke
6. Nakon primjene, sondu treba jednom isprati odgovarajućom količinom mlake vode i ostaviti da se isprazni. Za odrasle osobe treba koristiti 20 ml mlake vode. Za djecu tjelesne težine manje od 20 kg i novorođenčad koristite 3 ml vode.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Eurocept International BV
Trapgani 5
1244 RL Ankeveen
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. srpnja 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. ožujka 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
NIZOZEMSKA

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept. (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

OZNAKA NA KUTIJI I BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

PHEBURANE 483 mg/g granule
natrijev fenilbutirat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan gram granula sadrži 483 mg natrijevog fenilbutirata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

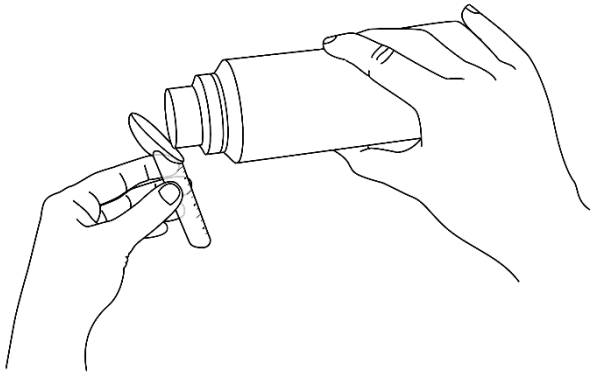
Sadrži natrij i saharozu.
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule.
Kutija: Jedna bočica sa 174 g granula.
Bočica: 174 g granula.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.
Koristiti samo priloženu kalibriranu odmjernu žličicu.



6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Nakon prvog otvaranja iskoristiti unutar 45 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/822/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PHEBURANE 483 mg/g {Samo na kutiji}

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

OZNAKA NA KUTIJI I BOČICI 100 ml

1. NAZIV LIJEKA

PHEBURANE 350 mg/ml oralna otopina
natrijev fenilbutirat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml oralne otopine sadrži 350 mg natrijevog fenilbutirata

3 POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži aspartam i natrij.
Kutija: Preljev s aromom crnog ribiza sadrži propilenglikol
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralna otopina

Kutija

Jedna bočica sa 100 ml oralne otopine
Jedna bočica s 3 ml preljeva s aromom limuna i metvice
Jedna bočica s 3 ml preljeva s aromom crnog ribiza
Jedna štrcaljka za doziranje + nastavak za bočicu

Oznaka na bočici

100 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.
Koristiti samo priloženu štrcaljku za doziranje.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. OSTALA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8 ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Baciti nakon 4 tjedna od prvog otvaranja.

9 POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Eurocept International BV (Lucane Pharma)
Trapgani 5
1244 RL Ankeveen
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/822/006

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kutija:
PHEBURANE 350 mg/ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

OZNAKA NA KUTIJI I BOČICI 100 ml

1. NAZIV LIJEKA

PHEBURANE 350 mg/ml oralna otopina
natrijev fenilbutirat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml oralne otopine sadrži 350 mg natrijevog fenilbutirata

3 POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži aspartam i natrij.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralna otopina

Kutija

Jedna bočica sa 100 ml oralne otopine
Jedna štrcaljka za doziranje + nastavak za bočicu

Oznaka na bočici

100 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.
Koristiti samo priloženu štrcaljku za doziranje.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. OSTALA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8 ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Baciti nakon 4 tjedna od prvog otvaranja.

9 POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Eurocept International BV
Trapgani 5
1244 RL Ankeveen
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/822/007

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kutija:
PHEBURANE 350 mg/ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

OZNAKA NA BOČICI PRELJEVA S AROMOM RIBIZA

1. NAZIV LIJEKA

Preljev s aromom crnog ribiza za Pheburane 350 mg/ml oralnu otopinu

2. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Baciti nakon 4 tjedna od prvog otvaranja.

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

3 ml

6. OSTALO

Sadrži E1520.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

OZNAKA NA BOČICI S PRELJEVOM S AROMOM LIMUNA I METVICE

1. NAZIV LIJEKA

Preljev s aromom limuna i metvice za Pheburane 350 mg/ml oralnu otopinu

2. NAČIN I PUT(OVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Baciti nakon 4 tjedna od otvaranja.

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

3 ml

6. OSTALO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

PHEBURANE 483 mg/g granule
natrijev fenilbutirat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je PHEBURANE i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati PHEBURANE
3. Kako uzimati PHEBURANE
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati PHEBURANE
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je PHEBURANE i za što se koristi

PHEBURANE sadrži djelatnu tvar natrijev fenilbutirat koji se koristi za liječenje bolesnika svih starosnih skupina s poremećajima ciklusa ureje. Ovi rijetki poremećaji nastaju zbog deficijencije određenih jetrenih enzima koji su neophodni za izlučivanje viška dušika u obliku amonijaka.

Dušik je sastavni dio bjelančevina, koje su osnovni sastojak naše hrane. Nakon što se bjelančevine unesene hranom u tijelu razgrade, suvišni se dušik nakuplja u organizmu u obliku amonijaka jer ne može biti izlučen. Amonijak je naročito štetan za mozak, i u teškim slučajevima dovodi do snižavanja razine svijesti i kome.

PHEBURANE pomaže tijelu izlučiti suvišni dušik smanjujući tako količinu amonijaka u Vašem organizmu. PHEBURANE se treba koristiti zajedno s dijetom sa smanjenim unosom proteina, koju su posebno za Vas osmislili liječnik i dijetetičars. Ove se dijete morate pažljivo pridržavati.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati PHEBURANE

Nemojte uzimati PHEBURANE:
- ako ste alergični na natrijev fenilbutirat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste trudni
- ako dojite.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete PHEBURANE ako:
- patite od kongestivnog zatajenja srca (oblik srčane bolesti u kojoj srce ne može dovoljno dobro pumpati krv u organizmu) ili oslabljene funkcije bubrega.

- imate oslabljenu funkciju bubrega ili jetre budući da se PHEBURANE iz tijela izlučuje putem bubrega i jetre.

PHEBURANE neće spriječiti nastup akutne prekomjerne količine amonijaka u krvi, stanja koje se obično smatra hitnim slučajem u medicini. Ako se to dogodi kod Vas će se javiti simptomi poput osjećaja mučnine, povraćanja, smetenosti i bit će Vam potrebna hitna medicinska pomoć.

Ako morate učiniti laboratorijske pretrage, važno je podsjetiti svog liječnika da uzimate PHEBURANE, budući da natrijev fenilbutirat može utjecati na rezultate određenih laboratorijskih pretraga (poput razine elektrolita ili proteina u krvi, ili testova funkcije jetre).

U slučaju bilo kakve dvojbe obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Drugi lijekovi i PHEBURANE
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno obavijestiti liječnika ako uzimate lijekove koji sadrže:
- valproat (lijek za epilepsiju),
- haloperidol (lijek koji se koristi kod određenih psihičkih poremećaja),
- kortikosteroide (lijekove koji se koriste za ublažavanje upala),
- probenecid (lijek za liječenje hiperuricemije, povišene razine mokraćne kiseline u krvi koja se povezuje s gihtom).

Ovi lijekovi mogu promijeniti djelovanje PHEBURANE pa će Vam stoga biti potrebne češće pretrage krvi. Ako niste sigurni sadrže li Vaši lijekovi ove tvari provjerite to sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Trudnoća i dojenje
Nemojte uzeti PHEBURANE ako ste trudni, jer ovaj lijek može naškoditi Vašem nerođenom djetetu.

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, **dok uzimate PHEBURANE morate koristiti pouzdanu metodu kontracepcije.** Upitajte svog liječnika za više pojedinosti.

Nemojte uzeti PHEBURANE ako dojite, jer se ovaj lijek može izlučiti u mlijeko i tako naškoditi Vašem djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima
Malo je vjerojatno da PHEBURANE utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

PHEBURANE sadrži natrij i saharozu
Ovaj lijek sadrži 124 mg (5,4 mmol) natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u 1 gramu natrijeva fenilbutirata. To odgovara 6,2 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.
Maksimalna dnevna doza ovog lijeka sadrži 2,5 g natrija u 20 grama natrijeva fenilbutirata. To odgovara 125 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako Vam je potrebno 3 ili više grama dnevno kroz duže vrijeme, osobito ako Vam je preporučena prehrana s niskim udjelom soli (natrija).

Ovaj lijek sadrži 768 mg saharoze u 1 gramu natrijeva fenilbutirata. O tome treba voditi računa u bolesnika sa šećernom bolesti. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati PHEBURANE

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doza
Dnevna doza lijeka PHEBURANE temeljit će se na Vašoj tjelesnoj težini ili tjelesnoj površini i prilagoditi sukladno Vašoj toleranciji na proteine i dijeti. Bit će Vam potrebne redovite krvne pretrage radi utvrđivanja odgovarajuće dnevne doze. Liječnik će Vam reći koju količinu granula morate uzeti.

Način primjene
PHEBURANE morate uzeti na usta. Budući da se sporo otapa, PHEBURANE se ne smije primjenjivati kroz gastrostomu (cijev koja prolazi kroz trbuh do želuca) ili kroz nazogastričnu sondu (cijev koja ide kroz nos do želuca).

PHEBURANE se mora uzimati uz posebnu dijetu s ograničenom količinom proteina.

PHEBURANE morate uzimati sa svakim obrokom ili hranjenjem. Kod male djece to može biti 4 do 6 puta na dan.

Doze lijeka PHEBURANE koje Vam je propisao liječnik izražene su u gramima natrijevog fenilbutirata. Lijeku je priložena i kalibrirana mjerna žličica kojom se odjednom dozira najviše 3 g natrijevog fenilbutirata. Ovu kalibriranu mjernu žličicu koristite samo za mjerenje doze lijeka PHEBURANE. Žličica za doziranje ne smije se koristiti ni za koji drugi lijek.

Kako izmjeriti dozu:
- Crte na žličici označavaju količinu lijeka PHEBURANE u gramima natrijevog fenilbutirata. Uzimajte ispravnu količinu, kako Vam je propisao liječnik.
- Granule sipajte izravno na žličicu kako je prikazano na slici (na vanjskom pakiranju i u ovoj uputi o lijeku).
- Kucnite jedanput žličicom o stol da bi se granule poravnale vodoravno i nastavite dodavati ako je potrebno.

Granule se mogu izravno progutati s pićem (voda, voćni sokovi, preparati za dojenčad koji ne sadrže proteine) ili se njima može posipati kruta hrana (pire od krumpira ili pire od jabuka) u žlici. Ako ih miješate s hranom, važno je da hranu odmah pojedete. Ovo će spriječiti da granule promijene okus hrane.

Ovaj ćete lijek morati uzimati i provoditi dijetu cijeli život.

Ako uzmete više lijeka PHEBURANE nego što ste trebali
U bolesnika koji su uzeli vrlo visoke doze natrijevog fenilbutirata pojavila se:
- pospanost, umor, ošamućenost i rjeđe smetenost,
- glavobolja,
- promjene osjeta okusa (poremećaji osjeta okusa),
- oslabljen sluh,
- dezorijentacija,
- oslabljeno pamćenje,
- pogoršanje postojećih neuroloških stanja.

Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma odmah se obratite svom liječniku ili u najbližu hitnu pomoć radi potpornog liječenja.

Ako ste zaboravili uzeti PHEBURANE
Dozu trebate uzeti što je prije moguće s Vašim idućim obrokom. Pazite da između doza protekne najmanje 3 sata. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako dođe do upornog povraćanja smjesta se obratite svom liječniku.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba): nepravilni menstrualni ciklusi i prekid menstruacije u žena reproduktivne dobi.
Ako ste spolno aktivni i potpuno izgubite menstruaciju, nemojte smatrati da je tome razlog PHEBURANE. Ako se to dogodi molimo porazgovarajte sa svojim liječnikom jer gubitak menstruacije može biti uzrokovan trudnoćom (pogledajte odlomak "Trudnoća i dojenje" gore) ili menopauzom.

Česte nuspojave (mogu se javiti kod više od 1 na 100 osoba): promjene u broju krvnih stanica (eritrocita, leukocita i trombocita), promjene u razini bikarbonata u krvi, smanjen apetit, depresija, razdražljivost, glavobolja, nesvjestica, zadržavanje tekućine (oticanje), promjena osjeta okusa, bol u želucu, povraćanje, mučnina, zatvor, neobični miris kože, osip, poremećena funkcija bubrega, dobivanje na težini, promijenjene vrijednosti laboratorijskih pretraga.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod više od 1 na 1000 osoba): nedostatak eritrocita zbog zatajivanja koštane srži, stvaranje modrica, promjena srčanog ritma, krvarenje iz rektuma, upala želuca (gastritis), čir želuca, upala gušterače.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati PHEBURANE

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

PHEBURANE se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nakon prvog otvaranja PHEBURANE se može koristiti unutar 45 dana.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što PHEBURANE sadrži
Djelatna tvar je natrijev fenilbutirat.
Jedan gram granula sadrži 483 mg natrijevog fenilbutirata.

Drugi sastojci su: kuglice šećera (saharoza i kukuruzni škrob, vidjeti dio 2 „PHEBURANE sadrži saharozu“), hipromeloza, etilceluloza N7, makrogol 1500, povidon K25.

Kako PHEBURANE izgleda i sadržaj pakiranja
PHEBURANE granule su bijele do gotovo bijele boje.

Granule su pakirane u plastičnoj bočici sa sigurnosnim zatvaračem za djecu i sredstvom za sušenje.
Jedna bočica sadrži 174 g granula.
Jedna kutija sadrži 1 bočicu.

Priložena je kalibrirana mjerna žličica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač
Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

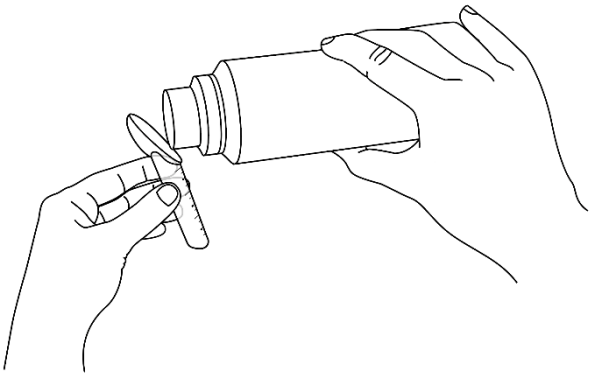
Suomi/Finland
FrostPharma AB
Puh/Tel: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.

Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.



Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

PHEBURANE 350 mg/ml oralna otopina
natrijev fenilbutirat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je PHEBURANE oralna otopina i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati PHEBURANE
3. Kako uzimati PHEBURANE
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati PHEBURANE
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je PHEBURANE i za što se koristi

PHEBURANE sadrži djelatnu tvar natrijev fenilbutirat koji se koristi za liječenje bolesnika s poremećajima ciklusa ureje. Ovi rijetki poremećaji nastaju zbog deficijencije određenih jetrenih enzima koji su neophodni za izlučivanje viška dušika u obliku amonijaka.

Dušik je sastavni dio bjelančevina, koje su osnovni sastojak naše hrane. Nakon što se bjelančevine unesene hranom u tijelu razgrade, suvišni se dušik nakuplja u organizmu u obliku amonijaka jer ne može biti izlučen. Amonijak je naročito štetan za mozak, i u teškim slučajevima dovodi do snižavanja razine svijesti i kome.

PHEBURANE pomaže tijelu izlučiti suvišni dušik smanjujući tako količinu amonijaka u Vašem organizmu. Međutim, PHEBURANE oralna otopina mora se koristiti zajedno s dijetom sa smanjenim unosom proteina, koju su posebno za Vas osmislili liječnik i dijetetičar. Ove se dijete morate pažljivo pridržavati.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati PHEBURANE

Nemojte uzimati PHEBURANE:
- ako ste alergični na natrijev fenilbutirat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste trudni
- ako dojite.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete PHEBURANE ako:
- patite od kongestivnog zatajenja srca (oblik srčane bolesti u kojoj srce ne može dovoljno dobro pumpati krv u organizmu) ili oslabljene funkcije bubrega
- imate oslabljenu funkciju bubrega ili jetre budući da se PHEBURANE iz tijela izlučuje putem bubrega i jetre.

PHEBURANE neće spriječiti nastup akutne prekomjerne količine amonijaka u krvi, stanja koje se obično smatra hitnim slučajem u medicini. Ako se to dogodi, kod Vas će se javiti simptomi poput osjećaja mučnine, povraćanja, smetenosti i bit će Vam potrebna hitna medicinska pomoć.

Ako morate učiniti laboratorijske pretrage, važno je podsjetiti svog liječnika da uzimate PHEBURANE, budući da natrijev fenilbutirat može utjecati na rezultate određenih laboratorijskih pretraga (poput razine elektrolita ili proteina u krvi, ili testova funkcije jetre)

U slučaju bilo kakve dvojbe obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Drugi lijekovi i PHEBURANE
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno obavijestiti liječnika ako uzimate lijekove koji sadrže:
- valproat (lijek za epilepsiju).
- haloperidol (lijek koji se koristi kod određenih psihičkih poremećaja).
- kortikosteroide (lijekove koji se koriste za ublažavanje upala),
- probenecid (lijek za liječenje hiperuricemije, povišene razine mokraćne kiseline u krvi koja se povezuje s gihtom).

Ovi lijekovi mogu promijeniti djelovanje PHEBURANE pa će Vam stoga biti potrebne češće pretrage krvi. Ako niste sigurni sadrže li Vaši lijekovi ove tvari provjerite to sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Trudnoća i dojenje
Nemojte uzeti PHEBURANE ako ste trudni, jer ovaj lijek može naškoditi Vašem nerođenom djetetu.

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, **dok uzimate PHEBURANE morate koristiti pouzdanu metodu kontracepcije**. Upitajte svog liječnika za više pojedinosti.

Nemojte uzeti PHEBURANE ako dojite, jer se ovaj lijek može izlučiti u mlijeko i tako naškoditi Vašem djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima
Malo je vjerojatno da PHEBURANE utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

PHEBURANE oralna otopina sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži 124 mg (5,4 mmol) natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u 1 gramu doze natrijevog fenilbutirata. To odgovara 6,2 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.
Maksimalna dnevna doza ovog lijeka sadrži 2,5 g natrija, što odgovara 125 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako Vam je potrebno 3 ili više grama dnevno kroz duže vrijeme, osobito ako Vam je preporučena prehrana s niskim udjelom soli (natrija).

PHEBURANE oralna otopina sadrži aspartam
Ovaj lijek sadrži 5,7 mg aspartama po gramu doze natrijevog fenilbutirata. Aspartam je izvor fenilalanina. Može Vam naškoditi ako bolujete od fenilketonurije, rijetkog genetskog poremećaja kod kojeg dolazi do nakupljanja fenilalanina jer ga tijelo ne može ukloniti na odgovarajući način.

Preljev s aromom crnog ribiza sadrži propilenglikol
Ovaj lijek sadrži 26,55 mg propilenglikola po kapi.

Ako je Vaše dijete mlađe od 4 tjedna, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije davanja ovog lijeka, osobito ako dijete prima druge lijekove koji sadrže propilenglikol ili alkohol.

3. Kako uzimati PHEBURANE oralnu otopinu

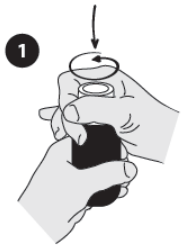
Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doza
Dnevna doza PHEBURANE oralne otopine temeljit će se na Vašoj tjelesnoj težini ili tjelesnoj površini i prilagoditi sukladno Vašoj toleranciji na proteine i dijeti. Bit će Vam potrebne redovite krvne pretrage radi utvrđivanja odgovarajuće dnevne doze. Liječnik će Vam reći koju količinu oralne otopine trebate uzimati.

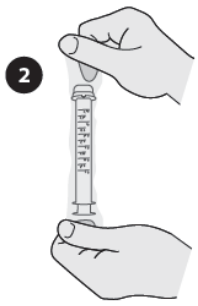
Način primjene
PHEBURANE oralnu otopinu potrebno je uzimati s obrocima.
Za mjerenje doze PHEBURANE oralne otopine smije se koristiti samo štrcaljka za doziranje koja dolazi priložena u pakiranju PHEBURANE oralne otopine. Nemojte koristiti drugi pribor/žlice/štrcaljke za primjenu doze. Štrcaljka je namijenjena za primjenu doza u rasponu od 0,5 g do 3 g, s gradacijom u koracima od 0,25. Gradacija štrcaljke za doziranje prikazuje grame natrijevog fenilbutirata. Za primjenu PHEBURANE oralne otopine slijedite upute u nastavku:

Postupak primjene kroz usta (peroralna primjena)

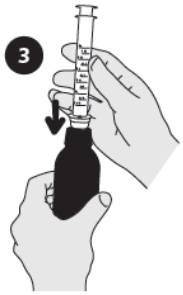
1. Otvorite bočicu PHEBURANE oralne otopine tako što ćete pritisnuti zatvarač prema dolje i okretati ga ulijevo.



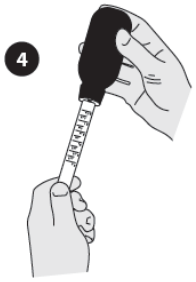
2. Izvadite iz vrećice štrcaljku za doziranje s oznakom CE s pričvršćenim nastavkom za bočicu.



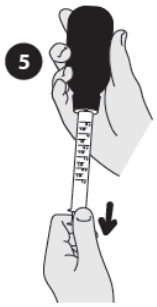
3. Postavite (gurnite) nastavak za bočicu u grlo bočice pazeći da je štrcaljka i dalje u nastavku.



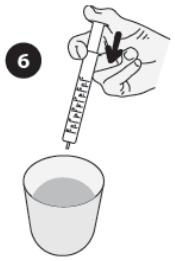
4. Okrenite bočicu naopako.



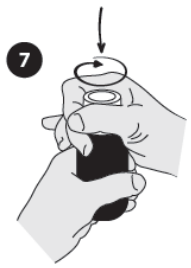
5. Koristeći štrcaljku za doziranje izvucite potrebnu količinu PHEBURANE oralne otopine iz bočice (u skladu s brojem grama natrijevog fenilbutirata koje Vam je propisao liječnik).



6. Izvucite štrcaljku s PHEBURANE oralnom otopinom iz nastavka za bočicu, a odmjerenu količinu PHEBURANE oralne otopine zatim izlijte iz štrcaljke u čašu s najmanje 20 ml vode.



7. Bočicu s PHEBURANE oralnom otopinom zatvorite bez uklanjanja nastavka za bočicu umetnutog u vrat bočice.



8. Kada koristite pakiranje sa aromom, dodajte **jednu kap** preljeva sa željenom aromom (crni ribiz ili limun i metvica) u čašu s mješavinom vode i oralne otopine, lagano promiješajte i popijte (Ako jedna kap arome ne osigura željeni intenzitet okusa, možete dodati 2 kapi).
Kada koristite **pakiranje bez arome,** lagano promiješajte i popijte



9. Nakon svake primjene, štrcaljku operite samo hladnom do mlakom vodom.



PHEBURANE oralna otopina mora se uzimati uz posebnu dijetu sa smanjenim unosom proteina.

PHEBURANE oralnu otopinu trebate uzimati uz svaki obrok ili hranjenje. U male djece to može biti 4 do 6 puta dnevno.

PHEBURANE oralna otopina također se može primijeniti putem nazogastrične ili gastrostomske sonde. PHEBURANE oralna otopina može se primjenjivati s cijevima promjera 2 mm (Fr 7-8) i većim. Koristite priloženu štrcaljku za usta za mjerenje doze i slijedite upute u nastavku:

Priprema za primjenu lijeka putem nazogastrične ili gastrostomske sonde

1. Slijedite korake od 1. do 5. u odlomku *Postupak peroralne primjene*;
2. Oralna otopina lijeka Pheburane dolazi spremna je za uporabu i nije potrebno razrjeđivanje
3. Kada se koristi putem nazogastične/gastrostomske sonde, preljev s **aromom se ne smije dodavati**;
4. Vrh štrcaljke napunjene lijekom umetnite na vrh nazogastrične/gastrostomske sonde
5. Za ubrizgavanje propisane doze PHEBURANE oralne otopine u nazogastričnu/gastrostomsku sondu treba koristiti klip štrcaljke
6. Nakon svake primjene, sondu treba jednom isprati odgovarajućom količinom mlake vode i ostaviti da se isprazni. Za odrasle osobe treba koristiti 20 ml mlake vode. Za djecu tjelesne težine manje od 20 kg i novorođenčad koristite 3 ml vode.

Morat ćete uzimati ovaj lijek i slijediti dijetu tijekom cijelog života.

Ako uzmete više PHEBURANE oralne otopine nego što ste trebali
U bolesnika koji su uzeli vrlo visoke doze natrijevog fenilbutirata pojavila se:
- pospanost, umor, ošamućenost i rjeđe smetenost
- glavobolja
- promjene osjeta okusa (poremećaji osjeta okusa)
- oslabljen sluh
- dezorijentiranost
- oslabljeno pamćenje
- pogoršanje postojećih neuroloških stanja.

Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma odmah se obratite svom liječniku ili u najbližu hitnu pomoć radi potpornog liječenja.

Ako ste zaboravili uzeti PHEBURANE oralnu otopinu
Dozu trebate uzeti što je prije moguće s Vašim idućim obrokom. Pazite da između doza protekne najmanje 3 sata. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako dođe do upornog povraćanja, odmah se obratite svom liječniku.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba)
nepravilni menstrualni ciklusi i prekid menstruacije u žena reproduktivne dobi.
Ako ste spolno aktivni i potpuno izgubite menstruaciju, nemojte smatrati da je tome razlog PHEBURANE oralna otopina. Ako se to dogodi molimo porazgovarajte sa svojim liječnikom jer gubitak menstruacije može biti uzrokovan trudnoćom (pogledajte odlomak „Trudnoća i dojenje" gore) ili menopauzom.

Česte nuspojave (mogu se javiti kod više od 1 na 100 osoba)
promjene u broju krvnih stanica (eritrocita, leukocita i trombocita), promjene u razini bikarbonata u krvi, smanjen apetit, depresija, razdražljivost, glavobolja, nesvjestica, zadržavanje tekućine (oticanje), promjena osjeta okusa, bol u želucu, povraćanje, mučnina, zatvor, neobični miris kože, osip, poremećena funkcija bubrega, dobivanje na težini, promijenjene vrijednosti laboratorijskih pretraga.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod više od 1 na 1.000 osoba)
nedostatak eritrocita zbog zatajivanja koštane srži, stvaranje modrica, promjena srčanog ritma, krvarenje iz rektuma, upala želuca (gastritis), čir želuca, upala gušterače.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati PHEBURANE oralnu otopinu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

PHEBURANE oralna otopina ne smije se koristiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i oznaci na bočici iza EXP (Rok valjanosti). Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nakon prvog otvaranja bočice PHEBURANE oralne otopine, lijek se može koristiti unutar 4 tjedna od otvaranja. Nakon toga, bočicu treba baciti čak i ako nije prazna.

Nakon prvog otvaranja bočice s aromom, može se koristiti unutar 4 tjedna od otvaranja. Nakon toga, bočicu treba baciti čak i ako nije prazna.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove mjere pomoći će u zaštiti okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Postoje 2 vrste pakiranja, naime pakiranje s i bez aroma

Što PHEBURANE oralna otopina sadrži

- Djelatna tvar je natrijev fenilbutirat. Jedan ml tekućine sadrži 350 mg natrijevog fenilbutirata.
- Drugi sastojci su: pročišćena voda, aspartam (E951), sukraloza (E955), glicerol (E422), hidroksietilceluloza (E1525) (vidjeti dio 2 „PHEBURANE oralna otopina sadrži aspartam“).

Pakiranje sa aromama također sadrži
Preljevi s aromom:

- Aroma crnog ribiza koja se sastoji od arome crnog ribiza i metvice, sadrži propilenglikol (E1520).
- Aroma limuna i metvice koja se sastoji od arome limuna i metvice.

Kako PHEBURANE oralna otopina izgleda i sadržaj pakiranja
PHEBURANE oralna otopina je bistra, bezbojna do blijedo žuta tekućina.

Svako pakiranje sadrži:

- jednu smeđu staklenu bočicu koja sadrži 100 ml oralne otopine i zatvorena je plastičnim sigurnosnim zatvaračem za djecu
- jednu štrcaljku za doziranje s rasponom doza od 0,5 g do 3 g i graduacijskim koracima od 0,25 za mjerenje doze u gramima natrijevog fenilbutirata
- nastavak za bočicu

Pakiranje sa aromom također sadrži

- jednu smeđu staklenu bočicu koja sadrži 3 ml preljeva s aromom limuna i metvice
- jednu smeđu staklenu bočicu koja sadrži 3 ml preljeva s aromom crnog ribiza.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač
Eurocept International BV
Trapgani 5
1244 RL Ankeveen
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.

Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.