

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PHEBURANE 483 mg/g granulato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni grammo di granulato contiene 483 mg di fenilbutirrato sodico.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni grammo di fenilbutirrato sodico contiene 124 mg (5,4 mmol) di sodio e 768 mg di saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato.

Granuli di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

PHEBURANE è indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento cronico dei disturbi del ciclo dell'urea, compresa la carenza di sintetasi carbamilfosfatica, transcarbamilasi dell'ornitina o sintetasi arginino-succinica.

È indicato per tutti i pazienti con patologia ad insorgenza *neonatale* (mancanza totale di enzimi, che si manifesta nei primi 28 giorni di vita). È indicato anche in pazienti con manifestazione *tardiva* della malattia (carenza enzimatica parziale, che si manifesta dopo il primo mese di vita) e che hanno una storia di encefalopatia iperammonemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con PHEBURANE deve essere seguito da un medico esperto nella cura di disturbi del ciclo dell'urea.

Posologia

La dose giornaliera deve essere aggiustata individualmente in base al grado di tolleranza del paziente alle proteine e all'assunzione proteica giornaliera nella dieta, necessaria per facilitare la crescita e lo sviluppo.

Nella pratica clinica la dose abituale totale giornaliera di fenilbutirrato sodico è di:

- 450-600 mg/kg/giorno in bambini di peso inferiore ai 20 kg
- 9,9-13,0 g/m²/giorno in bambini di peso superiore ai 20 kg, adolescenti e adulti.

La sicurezza e l'efficacia di dosi superiori a 20 g/giorno di fenilbutirrato sodico non sono state stabilite.

Monitoraggio terapeutico

I livelli plasmatici di ammoniaca, arginina, amminoacidi essenziali (in special modo amminoacidi a catena ramificata), carnitina e proteine sieriche devono essere mantenuti entro i limiti normali. La glutamina plasmatica deve essere mantenuta a livelli inferiori a 1000 µmol/l.

Trattamento nutrittivo

PHEBURANE deve essere associato a una dieta a restrizione proteica e, in alcuni casi, con l'integrazione di amminoacidi essenziali e carnitina.

Ai pazienti a cui è stata diagnosticata una forma ad insorgenza *neonatale* di carenza di sintetasi carbamilfosfatica o di transcarbamilasi dell'ornitina deve essere somministrata citrullina o arginina ad una dose di 0,17 g/kg/giorno o di 3,8 g/m²/giorno.

Ai pazienti a cui è stato diagnosticato un deficit di sintetasi arginino-succinica si consiglia di somministrare arginina a una dose di 0,4-0,7 g/kg/giorno o di 8,8-15,4 g/m²/giorno.

Qualora sia indicata una supplementazione calorica, si raccomanda un prodotto non proteico.

Popolazioni particolari

Insufficienza epatica e renale

Poiché il metabolismo e l'escrezione del fenilbutirrato sodico interessano il fegato e i reni, PHEBURANE deve essere somministrato con cautela in pazienti affetti da insufficienza epatica o renale.

Modo di somministrazione

PHEBURANE deve essere somministrato per via orale. A causa della sua ridotta velocità di dissoluzione, PHEBURANE non deve essere somministrato tramite sondino nasogastrico o gastrostomia.

La dose totale giornaliera deve essere suddivisa in parti uguali e presa ad ogni pasto o poppata (ad esempio, 4-6 volte al giorno per i bambini piccoli). Il granulato può essere assunto direttamente insieme ad alimenti liquidi (acqua, succhi di frutta, alimenti per lattanti privi di proteine) o cosparso su un cucchiaino di alimento solido (purè di patate o purea di mele); in questo caso, è importante che il medicinale venga assunto immediatamente per preservare la copertura del sapore.

La dose di PHEBURANE è espressa in grammi di fenilbutirrato sodico. In dotazione viene fornito un misurino calibrato per somministrare fino a 3 g di fenilbutirrato sodico con graduazioni di 250 mg.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza.
- Allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Contenuto di elettroliti clinicamente importanti

- PHEBURANE contiene 124 mg (5,4 mmol) di sodio per grammo di fenilbutirrato sodico, corrispondenti a 2,5 g (108 mmol) di sodio per 20 g di fenilbutirrato sodico, che rappresenta la dose massima giornaliera. PHEBURANE deve quindi essere usato con cautela nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia o insufficienza renale severa, come pure in condizioni cliniche in cui si riscontri ritenzione di sodio con edema.
- I livelli sierici di potassio devono essere monitorati durante la terapia, dal momento che l'escrezione renale di fenilacetilglutamina può indurre la perdita di potassio per via urinaria.

Considerazioni generali

- Anche in corso di terapia, l'encefalopatia acuta da iperammoniemia può presentarsi in diversi pazienti.
- PHEBURANE non è raccomandato per il trattamento dell'iperammoniemia acuta, che è un'emergenza medica.

Eccipienti con effetti noti

- Questo medicinale contiene 124 mg di sodio per grammo di fenilbutirrato sodico, pari al 6,2% della dose massima giornaliera raccomandata dall'OMS per il sodio. La dose massima giornaliera di questo medicinale corrisponde al 125% della dose massima giornaliera di sodio raccomandata dall'OMS.
- PHEBURANE è considerato ad alto contenuto di sodio. Ciò deve essere tenuto in particolare considerazione nel caso di pazienti che seguono un regime dietetico iposodico.
- Questo medicinale contiene 768 mg di saccarosio per grammo di fenilbutirrato sodico. Ciò deve essere tenuto in considerazione nel caso di pazienti affetti da diabete mellito. Il medicinale non deve essere assunto da pazienti affetti da rari disturbi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio/galattosio o deficit enzimatici di saccarasi o isomaltasi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La somministrazione concomitante di probenecid può influenzare l'escrezione renale del prodotto di coniugazione del fenilbutirrato sodico.

Da alcune pubblicazioni è emerso che aloperidolo e valproato indurrebbero iperammoniemia. I corticosteroidi possono causare la dissociazione delle proteine dell'organismo e quindi aumentare i livelli di ammoniaca nel plasma. Si consiglia di controllare più frequentemente i livelli di ammoniaca nel plasma quando si devono usare questi medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci.

Gravidanza

I dati sull'uso del fenilbutirrato sodico in gravidanza sono assenti o limitati. Studi su animali hanno rivelato fenomeni di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Pheburane è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento.

Allattamento

I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di fenilbutirrato sodico/metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3). Non è ancora stato stabilito se il fenilbutirrato sodico/metaboliti vengano escreti nel latte umano. Non può essere escluso un rischio per i neonati/bambini. Pheburane è controindicato durante l'allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non vi sono evidenze disponibili in merito agli effetti del fenilbutirrato sodico sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

PHEBURANE altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nelle sperimentazioni cliniche con fenilbutirrato sodico, il 56 % dei pazienti ha avuto almeno un evento avverso e il 78 % di questi eventi avversi è stato considerato non correlato al fenilbutirrato sodico.

Le reazioni avverse hanno interessato principalmente l'apparato riproduttivo e gastrointestinale.

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella sottostante sono elencate tutte le reazioni avverse, in base alla classificazione per sistemi e organi e per frequenza. La frequenza è definita in questo modo: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), rara ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$), non nota (non può essere definita in base ai dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	comune	anemia, trombocitopenia, leucopenia, leucocitosi, trombocitosi
	non comune	anemia aplastica, ecchimosi
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	comune	acidosi metabolica, alcalosi, diminuzione dell'appetito
<i>Disturbi psichiatrici</i>	comune	depressione, irritabilità
<i>Disturbi del sistema nervoso</i>	comune	sincope, mal di testa
<i>Disturbi cardiaci</i>	comune	edema
	non comune	aritmia
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	comune	dolore addominale, vomito, nausea, stipsi, disgeusia
	non comune	pancreatite, ulcera peptica, emorragia rettale, gastrite
<i>Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	comune	eruzione cutanea, odore anomalo della cute
<i>Disturbi renali e urinari</i>	comune	acidosi tubolare renale
<i>Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	molto comune	amenorrea, mestruazioni irregolari
<i>Esami diagnostici</i>	comune	diminuzione nel sangue del potassio, dell'albumina, delle proteine totali e del fosfato. Aumento nel sangue della fosfatasi alcalina, delle transaminasi, della bilirubina, dell'acido urico, del cloruro, del fosfato e del sodio. Aumento ponderale

Descrizione di reazioni avverse particolari

Un probabile caso di reazione tossica al fenilbutirrato sodico (450 mg/kg/giorno) è stato segnalato in una paziente anoressica di 18 anni, che aveva sviluppato un'encefalopatia metabolica associata ad acidosi lattica, grave ipokaliemia, pancitopenia, neuropatia periferica e pancreatite. La paziente si è ripresa dopo la riduzione della dose, eccetto per episodi ricorrenti di pancreatite che hanno indotto infine alla sospensione del trattamento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Un caso di overdose si è verificato in un bambino di 5 mesi con una singola dose accidentale di 10 g (1370 mg/kg). Il paziente ha sviluppato diarrea, irritabilità e acidosi metabolica con ipokaliemia. Il paziente si è ripreso 48 ore dopo il trattamento sintomatico.

Questi sintomi sono coerenti con l'accumulo di fenilacetato, con il quale si è osservata una neurotossicità limitante la dose se somministrato per via endovenosa a dosi fino a 400 mg/kg/giorno. Le manifestazioni di neurotossicità sono state in predominanza sonnolenza, astenia e sensazione di

testa leggera. Manifestazioni meno frequenti sono state stato confusionale, cefalea, disgeusia, ipoacusia, disorientamento, problemi di memoria ed esacerbazione di una neuropatia preesistente. In caso di sovradosaggio, si deve interrompere il trattamento e si devono istituire misure di sostegno. Possono essere utili l'emodialisi o la dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri prodotti dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, vari prodotti dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, codice ATC: A16AX03.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Il fenilbutirrato sodico è un profarmaco che viene rapidamente metabolizzato in fenilacetato. Il fenilacetato è un composto metabolicamente attivo che si coniuga con la glutamina per acetilazione per formare fenilacetilglutamina che viene poi escreta dai reni. A livello molare, la fenilacetilglutamina si può paragonare all'urea (ognuna di esse contiene 2 moli di azoto), pertanto la fenilacetilglutamina fornisce una via alternativa per la escrezione dell'azoto di scarto.

Efficacia e sicurezza clinica

Sulla base di studi di escrezione della fenilacetilglutamina in pazienti con disturbi del ciclo dell'urea, è possibile stimare che per ogni grammo di fenilbutirrato sodico somministrato si producono tra 0,12 e 0,15 g di azoto. Di conseguenza il fenilbutirrato sodico riduce gli alti livelli di ammoniaca e di glutamina nel plasma in pazienti con disturbi del ciclo dell'urea. È importante che la diagnosi sia precoce e che il trattamento venga iniziato immediatamente per migliorare la sopravvivenza e l'esito clinico.

Nei pazienti con *carenze ad insorgenza tardiva*, compresi i soggetti di sesso femminile eterozigoti per carenza di transcarbamilasi dell'ornitina che avevano superato un episodio di encefalopatia iperammonemica ed erano stati poi trattati cronicamente con un limitato apporto proteico nella dieta e con fenilbutirrato sodico, il tasso di sopravvivenza è stato del 98%. La maggioranza di questi pazienti presentava un QI a un livello da medio a medio-basso/borderline di ritardo mentale. Le loro capacità cognitive sono rimaste relativamente stabili durante la terapia con fenilbutirrato. Non è probabile alcuna inversione dei deficit neurologici preesistenti con il trattamento e in alcuni pazienti il deterioramento neurologico può anche continuare.

Il trattamento con PHEBURANE può essere necessario per tutta la vita, a meno che non si opti per una procedura di trapianto epatico ortotopico.

Popolazione pediatrica

Nel passato, la forma ad insorgenza *neonatale* dei disturbi del ciclo dell'urea era quasi sempre letale entro il primo anno di vita, anche se trattata con dialisi peritoneale e con somministrazione di aminoacidi essenziali o di loro analoghi privi di azoto. Con l'emodialisi, con l'uso di percorsi alternativi per l'escrezione dell'azoto di scarto (fenilbutirrato sodico, benzoato sodico e fenilacetato sodico), con un limitato apporto proteico nella dieta e, in alcuni casi, con l'aggiunta di integratori di aminoacidi essenziali, il tasso di sopravvivenza dei neonati con diagnosi di disturbi del ciclo dell'urea dopo la nascita (tuttavia entro il primo mese di vita) è aumentato a quasi l'80 %, con la maggioranza dei decessi dovuta ad un episodio di encefalopatia iperammonemica acuta. I pazienti affetti da malattia ad insorgenza neonatale presentavano un'elevata incidenza di ritardo mentale.

Nei pazienti con diagnosi di disturbi del ciclo dell'urea durante la gravidanza e trattati prima dell'insorgenza di un episodio di encefalopatia iperammonemica, la sopravvivenza era del 100%, ma anche tra questi pazienti molti manifestavano successivamente carenze cognitive o altri deficit neurologici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

È noto che il fenilbutirrato viene ossidato a fenilacetato, che si coniuga enzimaticamente alla glutamina per formare fenilacetilglutamina nel fegato e nei reni. Il fenilacetato viene anche idrolizzato dalle esterasi epatiche ed ematiche.

Le concentrazioni di fenilbutirrato e dei suoi metaboliti nel plasma e nell'urina sono state misurate in adulti sani tenuti a digiuno dopo aver ricevuto una dose singola di 5 g di fenilbutirrato sodico e in pazienti affetti da disturbi del ciclo dell'urea, emoglobinopatie e cirrosi, ai quali sono state somministrate una dose singola o dosi ripetute orali fino a 20 g/giorno (studi non controllati). L'eliminazione del fenilbutirrato e dei suoi metaboliti è stata anche studiata in malati di cancro dopo una trasfusione endovenosa di fenilbutirrato sodico (fino a 2 g/m²) o di fenilacetato.

Assorbimento

Il fenilbutirrato assunto a digiuno viene assorbito rapidamente. Dopo l'assunzione di una sola dose di 5 g di fenilbutirrato sodico, in forma di granulato, i livelli misurabili di fenilbutirrato nel plasma erano rilevabili già 15 minuti dopo la somministrazione. Il tempo medio per raggiungere la concentrazione massima era di 1 ora e la concentrazione media era di 195 µg/ml. Si calcola che l'emivita di eliminazione sia di 0,8 ore.

Non si conoscono gli effetti del cibo sull'assorbimento.

Distribuzione

Il volume di distribuzione del fenilbutirrato è di 0,2 l/kg.

Biotrasformazione

Dopo una dose singola di 5 g di fenilbutirrato sodico in forma di granulato, già a 30 e 60 minuti dalla somministrazione si riscontravano livelli plasmatici misurabili rispettivamente di fenilacetato e fenilacetilglutamina. Il tempo medio alla massima concentrazione era rispettivamente di 3,55 ore e di 3,23 ore e la concentrazione massima media era rispettivamente di 45,3 e 62,8 µg/ml. Si calcola che l'emivita di eliminazione sia rispettivamente di 1,3 ore e di 2,4 ore.

Studi con elevate dosi per via endovenosa di fenilacetato hanno mostrato una farmacocinetica non lineare, caratterizzata da metabolizzazione saturabile in fenilacetilglutamina. La somministrazione ripetuta con fenilacetato ha mostrato evidenza di un'induzione della clearance.

Nella maggioranza dei pazienti con disturbi del ciclo dell'urea o emoglobinopatie che hanno ricevuto varie dosi di fenilbutirrato (da 300-650 mg/kg/giorno fino a 20 g/giorno) non è stato possibile misurare alcun livello plasmatico di fenilacetato dopo il digiuno notturno. Nei pazienti con insufficienza epatica, la conversione del fenilacetato in fenilacetilglutamina può risultare relativamente più lenta. Tre pazienti affetti da cirrosi (su 6) che hanno ricevuto una somministrazione ripetuta per via orale di fenilbutirrato sodico (20 g/giorno in tre dosi), il terzo giorno hanno evidenziato elevati livelli plasmatici di fenilacetato che erano cinque volte maggiori di quelli raggiunti dopo la prima dose.

In volontari sani si sono riscontrate differenze tra i sessi nei parametri farmacocinetici di fenilbutirrato e fenilacetato (AUC e C_{max} all'incirca maggiori del 30-50 % nelle donne) ma non di fenilacetilglutamina. Questo fenomeno può essere dovuto alla lipofilia del fenilbutirrato di sodio e alle conseguenti differenze del volume di distribuzione.

Escrezione

Circa l'80-100% del farmaco viene escreto dai reni nelle 24 ore come prodotto coniugato, fenilacetilglutamina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'esposizione prenatale dei neonati di ratto al fenilacetato (il metabolita attivo del fenilbutirrato) ha prodotto lesioni nelle cellule piramidali corticali; le spine dendritiche erano più lunghe e sottili della norma e di numero minore (vedere paragrafo 4.6).

In seguito alla somministrazione per via sottocutanea di elevate dosi di fenilacetato (190-474 mg/kg) a neonati di ratto, si sono osservate una diminuita proliferazione e una maggiore perdita di neuroni, nonché una riduzione della mielina del SNC. La maturazione delle sinapsi cerebrali è stata ritardata ed è stato ridotto il numero delle terminazioni nervose cerebrali funzionanti, ostacolando in tal modo lo sviluppo cerebrale (vedere paragrafo 4.6).

Il fenilbutirrato di sodio è risultato negativo in 2 test di mutagenesi, il test di Ames e il test dei micronuclei. I risultati del test di Ames indicano che il fenilbutirrato sodico non induce effetti mutageni con o senza attivazione metabolica.

I risultati del test dei micronuclei non hanno mostrato effetti clastogenici del fenilbutirrato sodico nei ratti trattati a livelli tossici o non tossici (esaminati 24 e 48 ore dopo una singola somministrazione per via orale di una dose compresa tra 878 e 2800 mg/kg).

Non sono ancora stati effettuati studi per valutare il potenziale carcinogeno e la tossicità riproduttiva del fenilbutirrato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sfere di zucchero (costituite da saccarosio e amido di mais)

Ipromellosa

Etilcellulosa N7

Macrogol 1500

Povidone K25

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la prima apertura, utilizzare entro 45 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non pertinente.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in HDPE, con tappo a prova di bambino con agente essiccante, contenente 174 g di granulato. Ogni scatola contiene un solo flacone.

In dotazione è fornito un misurino calibrato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Se il granulato viene aggiunto ad alimenti solidi o liquidi, è importante che il medicinale venga assunto immediatamente dopo la miscelazione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
i Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/822/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31 Luglio 2013
Data del rinnovo più recente: 21 Marzo 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
i Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

SCATOLA ED ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PHEBURANE 483 mg/g granulato
fenilbutirrato sodico

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni grammo di granulato contiene 483 mg di fenilbutirrato sodico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

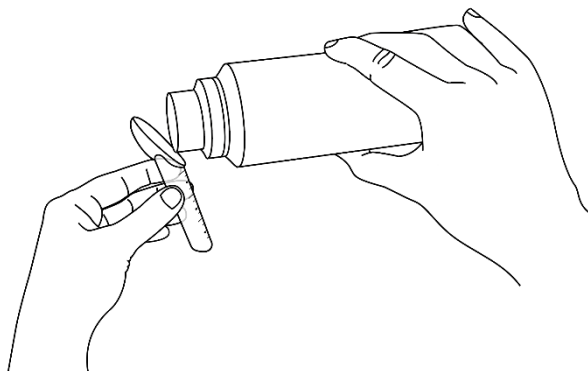
Contiene sodio e saccarosio.
Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Granulato.
Scatola: un flacone contenente 174 g di granulato.
Flacone: 174 g di granulato.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.
Usare solo il misurino calibrato fornito in dotazione.



**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Dopo la prima apertura, utilizzare entro 45 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eurocept International BV (Lucane Pharma)
Traggans 5
1244 RL Ankeveen
i Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/822/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

PHEBURANE 483 mg/g (solo sulla scatola)

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

PHEBURANE 483 mg/g granulato

Fenilbutirrato sodico

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è PHEBURANE e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere PHEBURANE
3. Come prendere PHEBURANE
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare PHEBURANE
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è PHEBURANE e a cosa serve

PHEBURANE contiene il principio attivo fenilbutirrato sodico, utilizzato per il trattamento dei pazienti di ogni età affetti da disturbi del ciclo dell'urea. Questo raro tipo di disturbo è dovuto a un deficit di certi enzimi del fegato necessari per eliminare l'azoto di scarto in forma di ammoniaca.

L'azoto è un elemento costituente delle proteine che rappresentano una parte essenziale degli alimenti di cui ci nutriamo. Quando l'organismo metabolizza le proteine in seguito a ingestione, si verifica un accumulo di azoto di scarto, in forma di ammoniaca, poiché l'organismo non è in grado di eliminarlo. L'ammoniaca è particolarmente tossica per il cervello e, in casi gravi, può portare all'abbassamento dei livelli di coscienza fino al coma.

PHEBURANE aiuta l'organismo a eliminare l'azoto di scarto riducendo la quantità di ammoniaca presente nell'organismo. Tuttavia, PHEBURANE deve essere assunto insieme a una dieta con un contenuto ridotto di proteine, studiata appositamente per lei dal medico e dal dietista. Deve seguire attentamente questa dieta.

2. Cosa deve sapere prima di prendere PHEBURANE

Non prenda PHEBURANE:

- se è allergico al fenilbutirrato sodico o a uno qualsiasi degli altri ingredienti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è in corso una gravidanza;
- se sta allattando con latte materno.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere PHEBURANE:

- se ha insufficienza cardiaca congestizia (una forma di malattia cardiaca in cui il cuore non è in grado di pompare una quantità sufficiente di sangue attraverso l'organismo) o di funzionalità renale ridotta;
- se ha una riduzione delle funzioni epatiche o renali, poiché PHEBURANE viene eliminato dall'organismo attraverso il fegato e i reni.

PHEBURANE non previene completamente la comparsa di un episodio di eccesso acuto di ammoniaca nel sangue (iperammoniemia), una condizione che generalmente costituisce un'emergenza medica. Nel caso si verifichi questa condizione, si sviluppano sintomi quali nausea, vomito e confusione, che richiedono urgente assistenza medica.

Se deve fare analisi di laboratorio, è importante che lei ricordi al medico che sta prendendo PHEBURANE, poiché il fenilbutirrato sodico può interferire con determinati risultati di analisi di laboratorio (quali ad esempio i livelli di elettroliti o proteine o i test di funzionalità epatica).

In caso di dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.

Altri medicinali e PHEBURANE

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

È particolarmente importante che lei informi il medico se sta assumendo medicinali contenenti:

- valproato (un medicinale antiepilettico),
- aloperidolo (utilizzato in determinati disturbi psicotici),
- corticosteroidi (medicinali utilizzati per portare sollievo alle aree infiammate dell'organismo),
- probenecid (per il trattamento dell'iperuricemia, ovvero presenza di alti livelli di acido urico nel sangue, associata alla gotta).

Questi farmaci possono alterare l'effetto di PHEBURANE e lei avrà bisogno di sottoporsi a esami del sangue più frequenti. Se non è sicuro che i medicinali che sta prendendo contengano queste sostanze, lo verifichi insieme al medico o al farmacista.

Gravidanza e allattamento

Non usi PHEBURANE se è in gravidanza, poiché questo medicinale può danneggiare il feto.

Se lei è una donna in età fertile, **durante il trattamento con PHEBURANE deve utilizzare metodi contraccettivi affidabili**. Si rivolga al medico per maggiori informazioni.

Non usi PHEBURANE se sta allattando con latte materno, poiché questo medicinale può passare nel latte e danneggiare il neonato.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che PHEBURANE abbia effetti sulla capacità di condurre veicoli e di utilizzare macchinari.

PHEBURANE contiene sodio e saccarosio.

Questo medicinale contiene 124 mg (5,4 mmol) di sodio per 1 g di fenilbutirrato sodico.

Si rivolga al medico o al farmacista se necessita di 3 o più grammi al giorno per un periodo prolungato, in particolare se le è stato consigliato di seguire una dieta a basso contenuto di sale (sodio).

Questo medicinale contiene 768 mg di saccarosio per 1 g di fenilbutirrato sodico. Ciò deve essere tenuto in considerazione se lei è affetto da diabete mellito. Se il medico le ha detto che lei soffre di una ridotta tolleranza ad alcuni zuccheri, si rivolga al medico stesso prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere PHEBURANE

Prenda sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

Posologia

La dose giornaliera di PHEBURANE sarà calcolata in base al peso corporeo o alla superficie corporea e aggiustata secondo la tolleranza proteica e in base alla dieta che segue. Saranno quindi necessarie analisi del sangue regolari per determinare l'esatta dose giornaliera. Il medico le dirà la quantità giornaliera di granuli da assumere.

Modo di somministrazione

PHEBURANE deve essere assunto per bocca. Poiché il medicinale si scioglie lentamente, PHEBURANE non deve essere somministrato per gastrostomia (la sonda che va dall'addome allo stomaco) oppure attraverso un sondino nasogastrico (la sonda che va dal naso allo stomaco).

PHEBURANE deve essere assunto con una dieta a ridotto contenuto proteico.

PHEBURANE deve essere assunto a ogni pasto o poppata. Per i bambini piccoli, la frequenza può essere dalle 4 alle 6 volte al giorno.

Le dosi di PHEBURANE prescritte dal medico sono espresse in grammi di fenilbutirrato sodico. In dotazione con il medicinale è fornito un misurino calibrato per somministrare fino a 3 g di fenilbutirrato sodico in una sola volta. Utilizzare solo il misurino in dotazione per misurare la dose di PHEBURANE. Il misurino non deve essere usato per altri medicinali.

Per misurare la dose:

- Le linee sul misurino indicano la quantità di PHEBURANE in grammi di fenilbutirrato sodico. Assuma la quantità corretta prescritta dal suo medico.
- Versare i granuli direttamente nel misurino come indicato nell'immagine (sulla confezione esterna e nel presente foglietto illustrativo).
- picchietti il misurino una sola volta su un tavolo per ottenere una superficie piana del granulato e continui a riempire il misurino, se necessario.

Il granulato può essere ingerito direttamente assieme ad alimenti liquidi (acqua, succhi di frutta, alimenti per lattanti privi di proteine) o cosparso su un cucchiaino di alimento solido (purè di patate o purea di mele). Se il medicinale viene aggiunto all'alimento, è importante che sia assunto immediatamente. In questo modo il granulato non produrrà alcun sapore.

Dovrà usare questo medicinale e seguire una dieta per tutta la vita.

Se prende più PHEBURANE di quanto deve

In pazienti che hanno assunto dosi molto elevate di fenilbutirrato sodico si sono verificati:

- sonnolenza, affaticamento, sensazione di testa leggera e, meno comunemente, confusione,
- mal di testa,
- senso del gusto alterato,
- diminuzione dell'udito,
- disorientamento,
- problemi di memoria,
- peggioramento di condizioni neurologiche esistenti.

Se si verifica uno di questi sintomi, contatti immediatamente il medico o il pronto soccorso dell'ospedale più vicino per un trattamento di supporto.

Se si dimentica di prendere PHEBURANE

Assuma una dose il prima possibile col pasto successivo. Si accerti che passino almeno 3 ore tra una dose e l'altra. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

In caso di vomito persistente, si rivolga immediatamente al medico.

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10): cicli mestruali irregolari e interruzione dei cicli mestruali nelle donne in età fertile. Se lei è sessualmente attiva ed il ciclo si interrompe completamente, non parta immediatamente dal presupposto che ciò sia dovuto a PHEBURANE. Ne parli invece con il medico, in quanto l'assenza del ciclo mestruale potrebbe essere causato da una gravidanza (vedere il paragrafo sopra "Gravidanza e allattamento") o dalla menopausa.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare più di 1 persona su 100): alterazioni del numero delle cellule del sangue (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine), alterazioni dei livelli di bicarbonato nel sangue, riduzione dell'appetito, depressione, irritabilità, mal di testa, svenimenti, ritenzione idrica (gonfiore), gusto alterato, mal di stomaco, vomito, nausea, costipazione, odore anomalo della pelle, eruzione cutanea, funzionalità renale anomala, aumento di peso e valori dei test di laboratorio alterati.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare più di 1 persona su 1000): diminuzione dei globuli rossi dovuta a danno del midollo osseo, lividi, ritmo cardiaco alterato, sanguinamento rettale, infiammazione dello stomaco, ulcera gastrica, infiammazione del pancreas.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare PHEBURANE

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi PHEBURANE dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Dopo la prima apertura, PHEBURANE deve essere utilizzato entro 45 giorni.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene PHEBURANE

Il principio attivo è fenilbutirrato sodico.

Ciascun grammo di granulato contiene 483 mg di fenilbutirrato sodico.

Gli eccipienti sono: sfere di zucchero (costituite da saccarosio e amido di mais; vedere paragrafo 2 "PHEBURANE contiene saccarosio"), ipromellosa, etilcellulosa N7, macrogol 1500, povidone K25.

Descrizione dell'aspetto di PHEBURANE e contenuto della confezione

Il granulato di PHEBURANE è di colore da bianco a biancastro.

Il granulato è confezionato in un flacone di plastica con tappo a prova di bambino con agente essiccante.

Ogni flacone contiene 174 g di granulato.

Ogni scatola contiene 1 flacone.

In dotazione viene fornito un misurino calibrato.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Eurocept International BV
Traggans 5
1244 RL Ankeveen
i Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Lucane Pharma
Τηλ: + 33 153 868 750
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

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Lucane Pharma
Tel: + 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**România**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com**Slovenija**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com**Slovenská republika**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

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

FrostPharma AB

Puh/Tel: +35 875 32 51 209

info@frostpharma.com**Sverige**

FrostPharma AB

Tel: +46 775 86 80 02

info@frostpharma.com**United Kingdom**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

