

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

PHEBURANE 483 mg/g granulado

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada grama de granulado contém 483 mg de fenilbutirato de sódio.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada grama de fenilbutirato de sódio contém 124 mg (5,4 mmol) de sódio e 768 mg de sacarose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Granulado.

Grânulos de cor branca a bege claro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

PHEBURANE está indicado como terapêutica complementar no tratamento crónico de perturbações do ciclo da ureia envolvendo deficiências da carbamilfosfato sintetase, ornitina transcarbamilase ou argininosuccinato sintetase.

Está indicado em todos os doentes com doença *de início neonatal* (deficiências enzimáticas totais, manifestadas nos primeiros 28 dias de vida). Está também indicado em doentes com doença *de início tardio* (deficiências enzimáticas parciais, manifestadas após o primeiro mês de vida) e que apresentem uma história de encefalopatia hiperamonémica.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com PHEBURANE deve ser supervisionado por um médico experiente no tratamento de perturbações do ciclo da ureia.

Posologia

A dose diária deve ser ajustada individualmente, de acordo com a tolerância do doente a proteínas, e com a ingestão dietética diária de proteínas, necessária para promover o crescimento e desenvolvimento.

A dose diária total usual de fenilbutirato de sódio na experiência clínica é de:

- 450 - 600 mg/kg/dia, em recém-nascidos, bebês e crianças com menos de 20 kg de peso
- 9,9 - 13,0 g/m²/dia em crianças com mais de 20 kg de peso, adolescentes e adultos.

A segurança e eficácia das doses em excesso de 20 g/dia de fenilbutirato de sódio não foram estabelecidas.

Controlo terapêutico

Os níveis plasmáticos de amónia, arginina, aminoácidos essenciais (especialmente aminoácidos de cadeia ramificada), carnitina e proteínas séricas deverão ser mantidos dentro dos limites normais. A glutamina plasmática deve ser mantida a níveis inferiores a 1.000 µmol/l.

Controlo nutricional

O PHEBURANE deve ser acompanhado de uma restrição de proteínas na dieta e, em alguns casos, de um suplemento de aminoácidos essenciais e de carnitina.

Em doentes cujo diagnóstico aponte para uma *forma neonatal* de deficiência de carbamilfosfato sintetase ou de ornitina transcarbamilase, é necessário um suplemento de citrulina ou arginina, numa dose de 0,17 g/kg/dia ou 3,8 g/m²/dia.

Um suplemento de arginina é necessário para doentes diagnosticados com uma deficiência de argininosuccinato sintetase, numa dose de 0,4-0,7 g/kg/dia ou de 8,8-15,4 g/m²/dia.

Se for indicado um suplemento calórico, recomenda-se a administração de um produto isento de proteínas.

Populações especiais

Compromisso renal e hepático

Considerando que o metabolismo e a excreção do fenilbutirato de sódio envolvem o fígado e os rins, PHEBURANE deve ser utilizado com precaução nos doentes que sofrem de insuficiência hepática ou renal.

Modo de administração

PHEBURANE deve ser administrado por via oral. Devido à dissolução lenta, PHEBURANE não deve ser administrado por tubos nasogástricos ou de gastrostomia.

A dose diária total deve ser dividida em partes iguais e administrada em cada refeição ou amamentação (por exemplo, 4-6 vezes por dia no caso de crianças mais pequenas). O granulado pode ser diretamente engolido com uma bebida (água, sumos de fruta, fórmulas para lactentes isentas de proteínas) ou deitado numa colher de alimentos sólidos (puré de batata ou de maçã); neste caso, é importante que seja tomado de imediato para manter o sabor oculto.

A dose de PHEBURANE é expressa em gramas de fenilbutirato de sódio. É fornecida uma colher-medida calibrada, que fornece até 3 g de fenilbutirato de sódio por graduação de 250 mg.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Gravidez.
- Aleitamento.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Conteúdo de eletrólitos clinicamente importantes

- PHEBURANE contém 124 mg (5,4 mmol) de sódio por cada grama de fenilbutirato de sódio, que corresponde a 2,5 g (108 mmol) de sódio por cada 20 g de fenilbutirato de sódio, que é a dose diária máxima. Por conseguinte, PHEBURANE deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva ou com grave insuficiência renal e em condições clínicas em que se verifique retenção de sódio com edema.
- Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados durante o tratamento uma vez que a excreção renal de fenilacetilglutamina pode induzir uma perda de potássio por via urinária.

Considerações gerais

- Mesmo sob tratamento, é possível a ocorrência de encefalopatia hiperamonémica em diversos doentes.
- PHEBURANE não está recomendado no controlo de hiperamonemia aguda, a qual constitui uma emergência médica.

Excipientes com efeito conhecido

- Este medicamento contém 124 mg de sódio por grama de fenilbutirato de sódio, que equivale a 6,2% da dose máxima diária de sódio recomendada pela OMS. A dose diária máxima deste produto equivale a 125% da dose diária máxima recomendada de sódio pela OMS.
- PHEBURANE é considerado como tendo um elevado nível de sódio. Este facto deve ser particularmente tido em conta para as pessoas que seguem uma dieta com pouco sal.
- Este medicamento contém 768 mg de sacarose por grama de fenilbutirato de sódio. Este facto deve ser tido em conta nos doentes com *diabetes mellitus*. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, má absorção de glucose-galactose ou insuficiência de sucrase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A administração concomitante de probenecida pode afetar a excreção renal do produto de conjugação de fenilbutirato de sódio. Foram publicados relatórios acerca da indução de hiperamonemia induzida por haloperidol e valproato. Os corticosteroides podem aumentar o catabolismo das proteínas e por consequência aumentar os níveis plasmáticos de amónia. Se for necessário utilizar estes medicamentos, aconselha-se uma monitorização mais frequente dos níveis plasmáticos de amónia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

Devem ser tomadas medidas contraceptivas eficazes pelas mulheres com potencial para engravidar.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de fenilbutirato de sódio em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Pheburane é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3). As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento.

Amamentação

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de fenilbutirato de sódio/metabolitos no leite (ver secção 5.3). Desconhece-se se o fenilbutirato de sódio/metabolitos são excretados no leite materno humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Pheburane é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

Fertilidade

Não existem evidências disponíveis relativas ao efeito do fenilbutirato de sódio na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do PHEBURANE sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Nos ensaios clínicos com o fenilbutirato de sódio, 56% dos doentes experimentaram, pelo menos, um acontecimento adverso e 78% destes acontecimentos adversos foram considerados como não estando relacionados com o fenilbutirato de sódio.

As reações adversas envolviam, essencialmente, o sistema reprodutivo e gastrointestinal.

Lista tabelada de reações adversas

Todas as reações adversas estão enumeradas na tabela a seguir, por classe de sistemas de órgãos e por frequência. A frequência é definida como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Frequentes	anemia, trombocitopenia, leucopenia, leucocitose, trombocitose
	Pouco frequentes	anemia aplástica, equimose
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Frequentes	acidose metabólica, alcalose, redução do apetite
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	Frequentes	depressão, irritabilidade
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Frequentes	síncope, cefaleia
<i>Cardiopatias</i>	Frequentes	edema
	Pouco frequentes	arritmia
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Frequentes	dor abdominal, vômitos, náuseas, obstipação, disgeusia
	Pouco frequentes	pancreatite, úlcera péptica, hemorragia rectal, gastrite
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Frequentes	erupção cutânea, odor cutâneo anormal
<i>Doenças renais e urinárias</i>	Frequentes	acidose tubular renal
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>	Muito frequentes	amenorreia, irregularidades menstruais
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	Frequentes	redução do potássio, albumina, proteínas totais e fosfato sanguíneos. Aumento da fosfatase alcalina, transaminases, bilirrubina, ácido úrico, cloreto, fosfato e sódio sanguíneos. Aumento de peso

Descrição de reações adversas selecionadas

Foi relatado um caso provável de reação tóxica ao fenilbutirato de sódio (450 mg/kg/dia) numa doente anorética com 18 anos de idade que desenvolveu uma encefalopatia metabólica associada a acidose láctica, hipocalemia grave, pancitopenia, neuropatia periférica e pancreatite. A doente recuperou após uma redução na dose, com a exceção de episódios recorrentes de pancreatite que eventualmente vieram a requerer a descontinuação do tratamento.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

4.9 Sobredosagem

Ocorreu um caso de sobredosagem num bebé de 5 meses com uma dose única acidental de 10 g (1370 mg/kg). O paciente desenvolveu diarreia, irritabilidade e acidose metabólica com hipocalemia. O paciente recuperou nas 48 horas que se seguiram ao tratamento sintomático.

Estes sintomas são consistentes com a situação de acumulação de fenilacetato, que revelou neurotoxicidade limitativa da dose quando administrado por via endovenosa em doses até 400 mg/kg/dia. As manifestações de neurotoxicidade foram predominantemente sonolência, fadiga e sensação de cabeça leve. Manifestações menos frequentes foram confusão, cefaleia, disgeusia, hipacusia, desorientação, deficiência de memória e exacerbação de uma neuropatia preexistente.

No caso de se verificar sobredosagem, o tratamento deve ser interrompido e devem ser tomadas medidas de suporte apropriadas. A hemodiálise ou a diálise peritoneal podem ser benéficas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos do trato alimentar e do metabolismo, vários produtos do trato alimentar e do metabolismo, código ATC: A16AX03.

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

O fenilbutirato de sódio é um pró-fármaco rapidamente metabolizado em fenilacetato. O fenilacetato é um composto metabolicamente ativo que se conjuga com a glutamina por acetilação para formar a fenilacetilglutamina, que é então excretada pelos rins. Numa base molar, a fenilacetilglutamina é comparável à ureia (cada uma contendo 2 moles de azoto). Assim, a fenilacetilglutamina proporciona um veículo alternativo para a excreção de azoto residual.

Eficácia e segurança clínicas

Com base em estudos sobre a excreção de fenilacetilglutamina em doentes com perturbações do ciclo de ureia, é possível calcular que, para cada grama de fenilbutirato de sódio administrado, se produz 0,12 a 0,15 g de nitrofenilacetilglutamina.

Consequentemente, o fenilbutirato de sódio reduz os níveis de glutamina e amónia elevados no plasma, em doentes com perturbações do ciclo de ureia. É importante que o diagnóstico seja efetuado precocemente e que o tratamento seja iniciado logo de imediato para melhorar a sobrevivência e os resultados clínicos.

Nos doentes com *deficiência de início tardio*, incluindo indivíduos do sexo feminino heterozigóticos com deficiência de ornitina transcarbamilase, que tinham recuperado de uma encefalopatia hiperamonémica e que tinham sido então submetidos a tratamento crónico com fenilbutirato de sódio e restrição de proteínas na dieta, a taxa de sobrevivência foi de 98 %. A maior parte dos doentes testados apresentavam um QI dentro da faixa média a média baixa, no limite do atraso mental. O seu rendimento cognitivo manteve-se relativamente estável durante o tratamento com fenilbutirato. Não é de prever a reversão de compromisso neurológico pré-existente com o tratamento e a deterioração neurológica pode continuar em certos doentes.

O tratamento com PHEBURANE pode ser necessário para toda a vida, a menos que se proceda a transplantação hepática ortotópica.

População pediátrica

Antigamente, a *apresentação de início neonatal* de perturbações do ciclo da ureia era quase sempre fatal durante o primeiro ano de vida, mesmo quando tratada por meio de diálise peritoneal e aminoácidos essenciais ou seus análogos isentos de azoto. Com a hemodiálise, a utilização de vias alternativas de excreção do azoto residual (fenilbutirato de sódio, benzoato de sódio e fenilacetato de sódio), uma restrição de proteínas na dieta e, em alguns casos, um suplemento de aminoácidos essenciais, a taxa de sobrevivência nos recém-nascidos diagnosticados após o nascimento (mas dentro do primeiro mês de vida) aumentou em cerca de 80%, verificando-se agora que a maior parte dos casos fatais ocorre durante um episódio de encefalopatia hiperamonémica aguda. Os doentes com doença de início neonatal apresentavam uma elevada incidência de atraso mental.

Em doentes diagnosticados durante a gestação e tratados antes de qualquer episódio de encefalopatia hiperamonémica, a taxa de sobrevivência era de 100 %, mas mesmo estes doentes demonstravam posteriormente, na sua maior parte, um qualquer distúrbio cognitivo ou outros défices neurológicos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Sabe-se que o fenilbutirato é oxidado em fenilacetato, que é enzimaticamente conjugado com glutamina para formar a fenilacetilglutamina no fígado e rins. O fenilacetato é também hidrolisado por esterases no fígado e no sangue.

Foram determinadas as concentrações de fenilbutirato e seus metabolitos no plasma e na urina em adultos normais, em jejum, depois de receberem uma única dose de 5 g de fenilbutirato de sódio e em doentes com perturbações do ciclo da ureia, hemoglobinopatias e cirrose, depois de submetidos a administração oral de uma dose única e de doses repetidas até 20 g/dia (estudos não controlados). A disposição do fenilbutirato e seus metabolitos foi igualmente estudada em doentes oncológicos, após infusão intravenosa de fenilbutirato de sódio (até 2 g/m²) ou de fenilacetato.

Absorção

O fenilbutirato é rapidamente absorvido em jejum. Após uma única dose oral de 5 g de fenilbutirato de sódio, sob a forma de granulado, níveis plasmáticos mensuráveis de fenilbutirato foram detetáveis 15 minutos após a administração. O tempo médio para atingir a concentração máxima foi de 1 hora e a concentração máxima média é de 195 µg/ml. A semivida de eliminação foi calculada em 0,8 horas. Desconhece-se o efeito dos alimentos sobre a absorção.

Distribuição

O volume de distribuição de fenilbutirato é de 0,2 l/kg.

Biotransformação

Após uma única dose de 5 g de fenilbutirato de sódio sob a forma de granulado, os níveis de fenilacetato e fenilacetilglutamina mensuráveis no plasma foram detetados 30 e 60 minutos após a administração, respetivamente. O tempo médio para atingir a concentração máxima foi de 3,55 e 3,23 horas, respetivamente, e a concentração máxima média foi de 45,3 e 62,8 µg/ml, respetivamente. A semivida de eliminação foi calculada em 1,3 e 2,4 horas, respetivamente.

Estudos realizados com doses intravenosas elevadas de fenilacetato demonstraram uma farmacocinética não linear, caracterizada por um metabolismo saturável a fenilacetilglutamina. A dosagem repetida com fenilacetato mostrou evidência de uma indução da "clearance".

Na maior parte dos doentes com distúrbios do ciclo da ureia ou hemoglobinopatias a receberem várias doses de fenilbutirato (300 – 650 mg/kg/dia até 20 g/dia) não pôde ser detetado qualquer nível plasmático de fenilacetato após jejum de cerca de 12 horas. Em doentes com disfunção hepática a conversão do fenilacetato em fenilacetilglutamina pode ser relativamente mais lenta. Três doentes cirróticos (de um total de 6) recebendo administrações orais repetidas de fenilbutirato de sódio (20 g/dia em três doses) mostraram, ao terceiro dia, níveis plasmáticos sustentados de fenilacetato que eram cinco vezes mais elevados do que os alcançados após a primeira dose.

Em voluntários saudáveis foram detetadas diferenças entre género, nos parâmetros farmacocinéticos do fenilbutirato e fenilacetato (AUC e C_{max} cerca de 30 - 50 % maior no sexo feminino), mas não no que se refere à fenilacetilglutamina. Este facto talvez seja devido à lipofilicidade do fenilbutirato de sódio e às diferenças subsequentes em termos de volume de distribuição.

Excreção

Aproximadamente 80 - 100 % do medicamento é excretado pelos rins nas 24 horas seguintes, sob a forma do produto conjugado, fenilacetilglutamina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A exposição pré-natal de crias de rato a fenilacetato (o metabolito ativo do fenilbutirato) produziu lesões nas células piramidais corticais; as espinhas dendríticas tornaram-se mais compridas e mais delgadas do que o normal e em número mais reduzido (ver secção 4.6).

Com a administração subcutânea de fenilacetato em doses elevadas (190 - 474 mg/kg) a crias de rato, observou-se uma redução na proliferação e um aumento na perda de neurónios, bem como uma

redução na mielina do SNC. A maturação de sinapses cerebrais foi retardada e o número de terminações nervosas funcionais no cérebro sofreu uma redução, o que resultou num crescimento cerebral afetado (ver secção 4.6).

O fenilbutirato de sódio apresentou resultados negativos em 2 testes de mutagenicidade, ou seja, o teste de Ames e o teste de micronúcleo. Os resultados indicam que o fenilbutirato de sódio não induziu quaisquer efeitos mutagénicos no teste de Ames com ou sem ativação metabólica. Os resultados do teste de micronúcleo indicam que o fenilbutirato de sódio foi considerado como não produzindo qualquer efeito clastogénico em ratos tratados a níveis posológicos tóxicos ou não tóxicos (examinados 24 e 48 horas após uma única administração oral de 878 a 2800 mg/kg).

Não foram efetuados quaisquer estudos de carcinogenicidade e fertilidade com o fenilbutirato de sódio.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

esferas de açúcar (sacarose e amido de milho),
hipromelose,
etilcelulose N7,
macrogol 1500,
povidona K25.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.
Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 45 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não aplicável.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de PEAD, fecho resistente à abertura por crianças com dessecante, que contém 174 g de granulado.
Cada embalagem contém um frasco.

É fornecida uma colher-medida calibrada.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

No caso da mistura dos grânulos com alimentos sólidos ou líquido, é importante que o medicamento seja tomado imediatamente após a mistura.

Qualquer medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Holanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/822/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 31 de julho de 2013

Data da última renovação: 21 de março de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio de internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Holanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM E RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

PHEBURANE 483 mg/g granulado
fenilbutirato de sódio

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada grama de granulado contém 483 mg de fenilbutirato de sódio.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

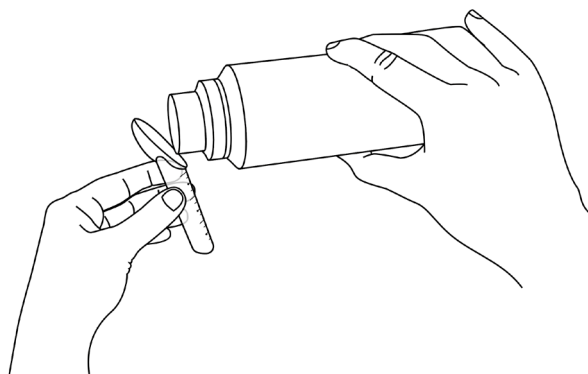
Contém sódio e sacarose.
Consultar folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Granulado.
Embalagem: um frasco com 174 g de granulado.
Frasco: 174 g de granulado

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Utilizar apenas a colher-medida calibrada fornecida.



6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 45 dias.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/822/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

PHEBURANE 483 mg/g {Apenas para embalagem}

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

PHEBURANE 483 mg/g granulado

Fenilbutirato de sódio

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é PHEBURANE e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar PHEBURANE
3. Como tomar PHEBURANE
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar PHEBURANE
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é PHEBURANE e para que é utilizado

PHEBURANE contém a substância ativa fenilbutirato de sódio, utilizada para o tratamento de doentes de todas as idades com distúrbios do ciclo da ureia. Estes distúrbios raros devem-se a uma deficiência de determinadas enzimas do fígado, as quais são necessárias para eliminar resíduos de azoto sob a forma de amónia.

O azoto é um bloco de proteínas, as quais constituem uma parte essencial dos alimentos que ingerimos. Quando o organismo decompõe as proteínas após a ingestão, os resíduos de azoto, sob a forma de amónia, acumulam-se porque o organismo não consegue eliminá-los. A amónia é sobretudo tóxica para o cérebro e, nos casos mais graves, podem conduzir a redução dos níveis de consciência e a coma.

PHEBURANE ajuda o organismo a eliminar os resíduos de azoto, reduzindo a quantidade de amónia no seu organismo. Contudo, o PHEBURANE deve ser utilizado em conjunto com uma dieta com um baixo teor em proteínas, concebida especialmente para si pelo médico e pelo dietista. Deve seguir esta dieta com cuidado.

2. O que precisa de saber antes de tomar PHEBURANE

Não tome PHEBURANE:

- se é alérgico ao fenilbutirato de sódio ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6),
- se está grávida,
- se está a amamentar.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar PHEBURANE

- se sofre de insuficiência cardíaca congestiva (um tipo de doença cardíaca em que o coração não consegue bombear sangue suficiente para o organismo) ou de uma redução da função dos rins
- se tem redução da função dos rins ou do fígado, uma vez que o PHEBURANE é eliminado do organismo através dos rins e do fígado.

O PHEBURANE não prevenirá completamente a ocorrência de um excesso agudo de amônia no sangue, uma doença que habitualmente constitui uma emergência médica. Se isto acontecer, desenvolverá sintomas como sensação de enjoo (náuseas), vômitos, confusão, e necessitará de ajuda médica urgente.

Se necessitar de efetuar análises laboratoriais, é importante prevenir o médico de que se encontra a tomar PHEBURANE, uma vez que o fenilbutirato de sódio pode interferir com os resultados de certas análises laboratoriais (como os eletrólitos ou proteínas no sangue, ou testes da função hepática).

Em caso de dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Outros medicamentos e PHEBURANE

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

É especialmente importante informar o seu médico caso esteja a tomar medicamentos que contenham:

- valproato (medicamento antiepilético),
- haloperidol (utilizado em determinadas perturbações psicóticas),
- corticosteroides (medicamentos semelhantes à cortisona que são utilizados para aliviar áreas inflamadas do corpo),
- probenecide (para o tratamento da hiperuricemia, níveis elevados de ácido úrico no sangue, associada a gota).

Estes medicamentos podem alterar o efeito do PHEBURANE, fazendo com que necessite de análises sanguíneas mais frequentes. Em caso de dúvida quanto aos seus medicamentos conterem estas substâncias, deve confirmar com o seu médico ou farmacêutico.

Gravidez e amamentação

Não tome PHEBURANE se estiver grávida, porque este fármaco pode ser prejudicial ao bebé em gestação.

Caso se trate de uma mulher suscetível de ficar grávida, **deverá utilizar método contraceptivo fiável durante o tratamento com PHEBURANE.** Fale com o seu médico para obter mais pormenores.

Não tome PHEBURANE se estiver a amamentar, porque este fármaco pode passar para o leite materno e pode ser prejudicial ao bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que PHEBURANE afete a capacidade de conduzir veículos e de utilizar máquinas.

PHEBURANE contém sódio e sacarose

Este medicamento contém 124 mg (5,4 mmol) de sódio por 1 g de fenilbutirato de sódio. Fale com o seu médico ou farmacêutico se necessitar de 3 ou mais gramas diários durante um período prolongado, sobretudo se tiver sido aconselhado a seguir uma dieta com baixo teor de sal (sódio).

Este medicamento contém 768 mg de sacarose por 1 g de fenilbutirato de sódio. Esta informação deve ser tida em consideração se tiver diabetes mellitus. Se foi informado pelo seu médico que sofre de intolerância a determinados açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar PHEBURANE

Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Dosagem

A dose diária de PHEBURANE deve basear-se no seu peso corporal ou superfície corporal e ajustada de acordo com a sua tolerância a proteínas e dieta. Irá precisar de se submeter regularmente a análises sanguíneas, a fim de determinar a dose diária correta. O seu médico irá informá-lo da quantidade de grânulos que deve tomar.

Método de administração

PHEBURANE deve ser tomado por via oral. Na medida em que se dissolve lentamente, PHEBURANE não deve ser administrado através de um tubo de gastrostomia (tubo que atravessa o abdómen até ao estômago) ou através de um tubo nasogástrico (tubo que atravessa o nariz até ao estômago).

PHEBURANE deve ser tomado com uma dieta de baixo teor de proteínas.

PHEBURANE deve ser tomado com cada refeição ou amamentação. Em crianças pequenas isto pode ser feito 4 a 6 vezes ao dia.

As doses de PHEBURANE prescritas pelo seu médico são expressas em gramas de fenilbutirato de sódio. É fornecida com este medicamento uma colher-medida calibrada que fornece até 3 g de fenilbutirato de sódio de cada vez. Utilize esta colher-medida apenas para medir a dose de PHEBURANE. A colher-medida não deve ser utilizada com outros medicamentos.

Para medir a dose:

- As linhas presentes na colher indicam a quantidade de PHEBURANE em gramas de fenilbutirato de sódio. Retire a quantidade correta conforme prescrito pelo seu médico.
- Deite os grânulos diretamente na colher, conforme indicado na imagem (na embalagem exterior e neste folheto).
- Bata com a colher uma vez numa mesa para obter um nível horizontal de granulado e continue a encher conforme necessário.

O granulado pode ser diretamente engolido com uma bebida (água, sumos de fruta, fórmulas para lactentes isentas de proteínas) ou deitado numa colher de alimentos sólidos (puré de batata ou de maçã). Se misturar com alimentos, é importante que tome o medicamento de imediato. Isso impede que o granulado apresente qualquer tipo de sabor.

Irá necessitar de tomar este medicamento e de seguir uma dieta durante toda a vida.

Se tomar mais PHEBURANE do que deveria

Doentes que tenham tomado doses de fenilbutirato de sódio muito elevadas experimentaram:

- sonolência, fadiga, sensação de cabeça leve e, com menor frequência, confusão,
- dores de cabeça,
- alterações do paladar (distúrbios do paladar),
- diminuição na audição,
- desorientação,
- deficiências na memória,
- agravamento de problemas neurológicos já existentes.

Caso experimente qualquer destes sintomas, deverá contactar imediatamente o seu médico ou o serviço de urgência do hospital mais próximo para tratamento de suporte.

Caso se tenha esquecido de tomar PHEBURANE

Deve tomar uma dose logo que possível, com a próxima refeição. Garanta um período de, pelo menos, 3 horas entre duas doses. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Caso se verifiquem vômitos persistentes, deve contactar imediatamente o seu médico.

Efeitos secundários muito comuns (podem afetar mais de 1 pessoa em cada 10): períodos menstruais irregulares e cessação dos períodos menstruais nas mulheres férteis.

No caso de ser sexualmente ativa e de o seu período parar totalmente, não assuma que isto é causado pelo PHEBURANE. Caso isto aconteça, discuta o assunto com o seu médico, porque a ausência do seu período pode ser causada por gravidez (consulte a secção anterior “Gravidez e aleitamento”) ou por menopausa.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar mais de 1 pessoa em cada 100): alterações do número de células sanguíneas (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas), alterações da quantidade de bicarbonato no sangue, diminuição do apetite, depressão, irritabilidade, dor de cabeça, desfalecimentos, retenção de líquidos (inchaço), distúrbios do paladar, dor de estômago, vômitos, náuseas, prisão de ventre, odor cutâneo anormal, erupções cutâneas, função renal anormal, aumento de peso e valores de análises laboratoriais alterados.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar mais de 1 pessoa em cada 1 000): deficiência de glóbulos vermelhos devido a insuficiência da medula óssea, contusões, ritmo cardíaco alterado, sangramento rectal, inflamação do estômago, úlcera do estômago, inflamação do pâncreas.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar PHEBURANE

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize PHEBURANE após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Após a primeira abertura, PHEBURANE pode ser utilizado durante 45 dias.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de PHEBURANE

A substância ativa é fenilbutirato de sódio.

Cada grama de granulado contém 483 mg de fenilbutirato de sódio.

Os outros componentes são esferas de açúcar (sacarose e amido de milho, ver secção 2

“PHEBURANE contém sacarose”), hipromelose, etilcelulose N7, macrogol 1500 e povidona K25.

Qual o aspecto de PHEBURANE e conteúdo da embalagem

PHEBURANE granulado é de cor branca a bege claro.

O granulado está embalado num frasco plástico equipado com fecho resistente à abertura por crianças e um dessecante.

Cada frasco contém 174 g de granulado.

Cada embalagem contém 1 frasco.

É fornecida uma colher-medida calibrada.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Holanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Lietuva

FrostPharma AB

Tel: +46 775 86 80 02

info@frostpharma.com

България

Lucane Pharma

Тел.: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Luxembourg/Luxemburg

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Česká republika

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Magyarország

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Danmark

FrostPharma AB

Tlf: +45 808 20 101

info@frostpharma.com

Malta

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Deutschland

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Nederland

Eurocept International BV

Tel: +31 35 528 39 57

info@euroceptpharma.com

Eesti

FrostPharma AB

Tel: +46 775 86 80 02

info@frostpharma.com

Norge

FrostPharma AB

Tlf: +47 815 03 175

info@frostpharma.com

Ελλάδα

Lucane Pharma

Τηλ: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Österreich

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

España

Lucane Pharma

Polska

Lucane Pharma

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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: +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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet Agência Europeia de Medicamentos em <http://www.ema.europa.eu/>.

Também existem ligações para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

