

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PHEBURANE 483 mg/g granule

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare gram de granule conține fenilbutirat de sodiu 483 mg.

### Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare gram de fenilbutirat de sodiu, conține sodiu 124 mg (5,4 mmol) și zahăr 768 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule.

Granule albe până la aproape albe.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

PHEBURANE este indicat ca adjuvant în tratamentul cronic al tulburărilor ciclului ureei, incluzând deficiența de carbamilfosfat-sintetază, ornitin-transcarbamilază sau argininosuccinat-sintetază.

Este indicat la toți pacienții cu debut neonatal al bolii (deficite enzimice complete manifestate în primele 28 de zile de viață). De asemenea, este indicat la pacienții cu debut tardiv al bolii (deficite enzimice parțiale manifestate după prima lună de viață) care prezintă antecedente de encefalopatie hiperamoniemică.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu PHEBURANE trebuie supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul tulburărilor ciclului ureei.

#### Doze

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcție de toleranța pacientului la proteine și de aportul zilnic proteic din regimul alimentar, proteine necesare creșterii și dezvoltării.

Doza obișnuită totală zilnică de fenilbutirat de sodiu utilizată în practica clinică este de:

- 450–600 mg/kg/zi la nou-născuți, copii mici și copii cu greutate sub 20 kg.
- 9,9-13,0 g/m<sup>2</sup>/zi la copii cu greutate peste 20 kg, adolescenți și adulți.

Siguranța și eficacitatea dozelor mai mari de 20 g/zi de fenilbutirat de sodiu nu au fost stabilite.

#### Monitorizare terapeutică

Concentrațiile plasmatice de amoniac, arginină, aminoacizi esențiali (în special aminoacizi cu lanț ramificat), carnitină și proteinele plasmatice trebuie menținute în limite normale. Glutamina plasmatică trebuie menținută la concentrații mai mici de 1 000 μmol/l.

### Abordarea terapeutică nutrițională

Tratamentul cu PHEBURANE trebuie asociat cu un regim alimentar cu restricție de proteine și, în unele cazuri, cu suplimente de aminoacizi esențiali și de carnitină.

La pacienții diagnosticați cu deficit neonatal de carbamilfosfat-sintetază sau ornitin-transcarbamilază este necesară suplimentarea cu citrulină sau arginină în doze de 0,17 g/kg/zi sau 3,8 g/m<sup>2</sup>/zi.

Suplimentarea cu arginină în doze cuprinse între 0,4 și 0,7 g/kg/zi sau între 8,8 și 15,4 g/m<sup>2</sup>/zi este necesară la pacienții diagnosticați cu deficit de argininosuccinat-sintetază.

Dacă este indicată suplimentarea calorică, se recomandă utilizarea unui produs fără proteine.

### Grupe speciale de pacienți

#### Insuficiența renală și hepatică

Deoarece metabolizarea și excreția fenilbutiratului de sodiu se realizează la nivelul ficatului și rinichilor, PHEBURANE trebuie utilizat cu grijă la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

### Mod de administrare

PHEBURANE trebuie administrat pe cale orală. Având în vedere dizolvarea lentă a medicamentului, PHEBURANE nu trebuie administrat prin tuburi nazogastrice sau de gastrostomie.

Doza totală zilnică trebuie divizată în cantități egale și administrată la fiecare masă sau la fiecare hrănire (de exemplu, de 4-6 ori pe zi la copiii mici). Granulele pot fi înghițite direct cu un lichid (apă, sucuri de fructe, formule fără proteine pentru sugari) sau presărate pe conținutul unei linguri cu alimente solide (piure de cartofi sau sos de mere); în acest caz este important ca medicamentul să fie administrat imediat pentru a se menține mascarea gustului.

Doza de PHEBURANE este exprimată în grame de fenilbutirat de sodiu. Este furnizată o linguriță gradată pentru dozare. Aceasta distribuie până la 3 g de fenilbutirat de sodiu, cu gradații de 250 mg.

## **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcină.
- Alăptare.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Conținut de electroliți importanți din punct de vedere clinic

- PHEBURANE conține sodiu 124 mg (5,4 mmol) pe gram de fenilbutirat de sodiu, echivalent cu 2,5 g (108 mmol) de sodiu la 20 g de fenilbutirat de sodiu, care reprezintă doza zilnică maximă. În consecință, PHEBURANE trebuie utilizat cu atenție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă sau insuficiență renală severă, și în situațiile clinice cu retenție de sodiu și edeme.
- Concentrația plasmatică a potasiului trebuie monitorizată în timpul tratamentului, deoarece excreția renală a fenilacetil-glutaminei poate provoca pierderi urinare de potasiu.

### Considerații generale

- Encefalopatia hiperamoniemică acută poate apărea la unii pacienți, chiar și în timpul tratamentului.
- PHEBURANE nu este recomandat pentru tratamentul hiperamoniemiei acute, care reprezintă o urgență medicală.

#### Excipienți cu efect cunoscut

- Acest medicament conține sodiu 124 mg la un gram de fenilbutirat de sodiu, echivalent cu 6,2% din doza zilnică maximă recomandată de OMS pentru sodiu. Doza zilnică maximă a acestui medicament este echivalentă cu 125% din doza zilnică maximă recomandată de OMS pentru sodiu.
- PHEBURANE este considerat un medicament cu conținut ridicat de sodiu. Acest lucru trebuie avut în vedere în special de către pacienții cu regim hiposodat.
- Acest medicament conține zahăr 768 mg la un gram de fenilbutirat de sodiu. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu diabet zaharat. Pacienții cu tulburări ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Administrarea concomitentă a probenecidului poate afecta excreția renală a produsului de conjugare al fenilbutiratului de sodiu. Au fost publicate raportări potrivit cărora hiperamoniemia este indusă de haloperidol și valproat. Corticosteroizii pot induce catabolismul proteinelor din organism, crescând astfel concentrațiile plasmatiche ale amoniacului. Se recomandă controlul mai frecvent al concentrațiilor plasmatiche ale amoniacului în cazul în care trebuie utilizate aceste medicamente.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Femeile cu potențial fertil/Contracepția la bărbați și femei

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente.

##### Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea fenilbutiratului de sodiu la femeile gravide.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Pheburane este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). În timpul tratamentului, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente.

##### Alăptarea

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au arătat secretarea de fenilbutirat de sodiu/metaboliți în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște dacă fenilbutiratul de sodiu/metaboliții sunt excretați în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari. Pheburane este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

##### Fertilitatea

Nu sunt disponibile dovezi privind efectul fenilbutiratului de sodiu asupra fertilității.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

PHEBURANE are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice efectuate cu fenilbutirat de sodiu, 56% dintre pacienți au avut cel puțin o reacție adversă și 78% dintre aceste reacții adverse nu s-au considerat a fi corelate cu fenilbutiratul de sodiu.

S-au observat reacții adverse în principal la nivelul aparatului genital și gastrointestinal.

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul de mai jos sunt prezentate toate reacțiile adverse, clasificate în funcție de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită ca foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacție adversă</b>
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Frecvente	anemie, trombocitopenie, leucopenie, leucocitoză, trombocitoză
	Mai puțin frecvente	anemie aplastică, echimoză
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Frecvente	acidoză metabolică, alcaloză, inapetență
<i>Tulburări psihice</i>	Frecvente	depresie, iritabilitate
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Frecvente	sincopă, cefalee
<i>Tulburări cardiace</i>	Frecvente	edem
	Mai puțin frecvente	aritmie
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Frecvente	dureri abdominale, vărsături, greață, constipație, disgeuzie
	Mai puțin frecvente	pancreatită, ulcer gastric, hemoragie rectală, gastrită
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Frecvente	erupție cutanată tranzitorie, miros anormal al pielii
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	Frecvente	acidoză tubulară renală
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	Foarte frecvente	amenoree, menstruație neregulată
<i>Investigații diagnostice</i>	Frecvente	Scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale potasiului, albuminei, proteinelor totale și fosfatului. Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale fosfatazei alcaline, transaminazelor, bilirubinei, acidului uric, clorului, fosfatului și sodiului. Creștere ponderală

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

S-a raportat un caz probabil de reacție toxică la fenilbutirat de sodiu (450 mg/kg/zi) la o pacientă anorexică în vârstă de 18 ani care a dezvoltat o encefalopatie metabolică asociată cu acidoză lactică, hipotasemie severă, pancitopenie, neuropatie periferică și pancreatită. Pacienta și-a revenit după reducerea dozei, cu excepția episoadelor recurente de pancreatită care în final au impus întreruperea tratamentului.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

A existat un singur caz de supradozaj la un copil de 5 luni, după administrarea accidentală a unei doze unice de 10 g (1370 mg/kg). Pacientul a prezentat diaree, iritabilitate și acidoză metabolică cu hipopotasemie. Pacientul și-a revenit la 48 de ore după administrarea tratamentului simptomatic.

Aceste simptome corespund unei acumulări de fenilacetat, care a provocat neurotoxicitate limitată de doză atunci când a fost administrat pe cale intravenoasă, la doze de până la 400 mg/kg/zi. Manifestările predominante ale neurotoxicității au fost somnolență, fatigabilitate și stare ușoară de confuzie. Manifestări mai puțin frecvente au fost: confuzie, cefalee, disgeuzie, hipoacuzie, dezorientare, tulburări de memorie și exacerbare a unei neuropatii preexistente.

În caz de supradozaj, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie instituite măsuri de susținere a funcțiilor vitale. Hemodializa sau dializa peritoneală pot fi utile.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, diverse medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, codul ATC: A16AX03.

#### Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Fenilbutiratul de sodiu este un precursor medicamentos și este rapid metabolizat la fenilacetat. Fenilacetatul este compusul metabolic activ care se conjugă cu glutamina prin acetilare, formând fenilacetilglutamina, care este apoi excretată prin rinichi. Din punct de vedere molar, fenilacetilglutamina este comparabilă cu ureea (ambele conțin 2 moli de azot) și astfel asigură un mijloc alternativ de eliminare a azotului rezidual.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Pe baza studiilor de excreție a fenilacetilglutaminei efectuate la pacienții cu tulburări ale ciclului ureei, se poate estima că pentru fiecare gram de fenilbutirat de sodiu administrat, se elimină între 0,12 și 0,15 g de azot sub formă de fenilacetilglutamină. În consecință, fenilbutiratul de sodiu reduce concentrațiile plasmatice crescute de amoniac și glutamină la pacienții cu tulburări ale ciclului ureei. Diagnosticul precoce și tratamentul instituit imediat sunt importante pentru ameliorarea ratei de supraviețuire și a prognosticului clinic.

La pacienții cu deficit cu debut *tardiv*, inclusiv la femeile heterozigote pentru deficitul de ornitin-transcarbamilază care și-au revenit după un episod de encefalopatie hiperamoniemică și au fost ulterior tratate pe termen lung cu un regim alimentar cu restricție de proteine și fenilbutirat de sodiu, rata de supraviețuire a fost de 98%. Majoritatea pacienților care au fost testați prezentau un coeficient de inteligență (IQ) situat la un nivel mediu până la mediu inferior/la limita cu retardul mental. Performanțele lor cognitive au rămas relativ stabile pe parcursul tratamentului cu fenilbutirat. Regresia problemelor neurologice preexistente este puțin probabilă în urma tratamentului, iar deteriorarea neurologică poate continua la unii pacienți.

Tratamentul cu PHEBURANE poate fi necesar pentru tot restul vieții dacă nu se alege un transplant ortotopic de ficat.

#### Copii și adolescenți

În trecut, *debutul neonatal* al tulburărilor ciclului ureei era aproape întotdeauna letal în primul an de viață, chiar și în cazul tratamentului cu dializă peritoneală și aminoacizi esențiali sau cu analogi fără azot ai acestora. Prin hemodializă, prin utilizarea căilor alternative de excreție a azotului rezidual (fenilbutirat de sodiu, benzoat de sodiu și fenilacetat de sodiu), prin restricția alimentară de proteine

și în unele cazuri, prin suplimentarea aminoacizilor esențiali, rata de supraviețuire a nou-născuților diagnosticați după naștere (dar în prima lună de viață) a crescut la aproape 80%, cele mai multe decese survenind în timpul unui episod acut de encefalopatie hiperamoniemică. Pacienții cu debut neonatal al bolii prezentau o incidență crescută de retard mental.

La pacienții diagnosticați în timpul sarcinii și tratați înainte de apariția unui episod de encefalopatie hiperamoniemică, supraviețuirea a fost de 100%, dar chiar și printre acești pacienți mulți au prezentat ulterior tulburări cognitive sau alte forme de deficit neurologic.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Este cunoscut faptul că fenilbutiratul este oxidat la fenilacetat care este conjugat enzimatic cu glutamina pentru a forma fenilacetyl-glutamină la nivelul ficatului și rinichilor. De asemenea, fenilacetatul este hidrolizat de către esterazele hepatice și sangvine.

Datele privind concentrațiile plasmatice și urinare ale fenilbutiratului și metaboliților acestuia au fost obținute de la adulți normali, în condiții de post alimentar, cărora li s-a administrat o doză unică de 5 g de fenilbutirat de sodiu și de la pacienți cu tulburări ale ciclului ureei, hemoglobinopatii și ciroză hepatică cărora li s-au administrat doze unice și repetate, pe cale orală, de până la 20 g/zi (studii clinice necontrolate). Transformarea fenilbutiratului și metaboliților săi a fost studiată de asemenea la pacienții cu neoplasm, după o perfuzie intravenoasă de fenilbutirat de sodiu (până la 2 g/m<sup>2</sup>) sau de fenilacetat.

### Absorbție

Fenilbutiratul este absorbit rapid în condiții de post alimentar. După o doză unică orală de 5 g de fenilbutirat de sodiu, sub formă de granule, concentrațiile plasmatice măsurabile de fenilbutirat au fost detectabile la 15 minute după administrare. Timpul mediu pentru atingerea concentrației maxime a fost de 1 oră, iar concentrația maximă medie de 195 μg/ml. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost estimat la 0,8 ore.

Efectul alimentelor asupra absorbției nu este cunoscut.

### Distribuție

Volumul de distribuție al fenilbutiratului este de 0,2 l/kg.

### Metabolizare

După o doză unică de 5 g de fenilbutirat de sodiu, sub formă de granule, concentrațiile plasmatice măsurabile de fenilacetat și fenilacetylglutamină au fost detectate la 30, respectiv 60 de minute după administrare. Timpul mediu pentru atingerea concentrației maxime a fost de 3,55 și respectiv de 3,23 ore, iar concentrația maximă medie a fost de 45,3 și respectiv de 62,8 μg/ml. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost estimat la 1,3 și respectiv de 2,4 ore.

Studii efectuate cu doze mari de fenilacetat administrat pe cale intravenoasă au evidențiat o farmacocinetică neliniară, caracterizată printr-un metabolism saturabil la fenilacetylglutamină. Administrarea repetată de fenilacetat a evidențiat inducerea clearance-ului.

La majoritatea pacienților cu tulburări ale ciclului ureei sau hemoglobinopatii cărora le-au fost administrate doze diferite de fenilbutirat (cuprinse între 300 și 650 mg/kg/zi până la 20 g/zi) nu a putut fi detectată concentrația fenilacetatului în plasmă în probele matinale în condiții de post alimentar. La pacienții cu tulburări ale funcției hepatice transformarea fenilacetatului în fenilacetylglutamină poate fi relativ mai lentă. Trei pacienți cu ciroză hepatică (din 6) cărora li s-a administrat în mod repetat, pe cale orală, fenilbutirat de sodiu (20 g/zi în trei doze) au prezentat concentrații mari de fenilacetat în plasmă în a treia zi, valori care au fost de cinci ori mai mari decât cele observate după prima doză.

La voluntarii normali s-au evidențiat diferențe în funcție de sex în ceea ce privește parametrii farmacocinetici în cazul fenilbutiratului și fenilacetatului (ASC și  $C_{max}$  cu aproximativ 30-50% mai mari la femei), dar nu și în cazul fenilacetilglutaminei. Aceste efecte pot fi determinate de natura lipofilă a fenilbutiratului de sodiu și, în consecință, de diferențele în volumul de distribuție.

#### Eliminare

Aproximativ 80-100% din medicament este excretat prin rinichi în decurs de 24 ore sub forma produsului conjugat, fenilacetilglutamină.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Expunerea prenatală a puilor de șobolan la fenilacetat (metabolitul activ al fenilbutiratului) a provocat leziuni în celulele piramidale corticale; prelungirile dendritice erau mai lungi și mai subțiri decât în mod normal și în număr redus (vezi pct. 4.6).

Atunci când s-au administrat subcutanat doze mari de fenilacetat (cuprinse între 190 și 474 mg/kg) la puii de șobolan, s-a observat o proliferare redusă și o creștere a pierderii de neuroni, asociate cu reducerea mielinei la nivelul SNC. Maturarea sinapselor cerebrale a fost întârziată și numărul terminațiilor nervoase cerebrale funcționale a scăzut, afectând astfel dezvoltarea creierului (vezi pct. 4.6).

Fenilbutiratul de sodiu a dat rezultat negativ în 2 teste de mutagenză, și anume testul Ames și testul cu micronucleu. Rezultatele indică faptul că fenilbutiratul de sodiu nu a indus efecte mutagene în testul Ames, cu sau fără activare metabolică. Rezultatele testului cu micronucleu nu au evidențiat efecte clastogene ale fenilbutiratului de sodiu la șobolani tratați cu doze toxice sau netoxice (examinați la 24 și 48 de ore după administrarea unei doze orale unice de 878 până la 2800 mg/kg).

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate și fertilitate cu fenilbutiratul de sodiu.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

sfere de zahăr (zahăr și amidon de porumb),  
hipromeloză,  
etilceluloză N7,  
macrogol 1500,  
povidonă K25.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

A se utiliza în decurs de 45 de zile după prima deschidere.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Nu este cazul.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**



Flacon de polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu capac de siguranță pentru copii, cu sicativ, care conține 174 g de granule.  
Fiecare cutie conține un flacon.

Cutia conține și o linguriță gradată pentru dozare.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

În cazul amestecului granulelor cu alimente solide sau lichide este important ca acesta să fie administrat imediat după amestecare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Eurocept International BV  
Traggans 5  
1244 RL Ankeveen  
OLANDA

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/822/001

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 31 iulie 2013  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 martie 2018

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREASERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE AMEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

Eurocept International BV  
Traggans 5  
1244 RL Ankeveen  
Olanda

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA CUTIEI ȘI A FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

PHEBURANE 483 mg/g granule  
fenilbutirat de sodiu

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare gram de granule conține fenilbutirat de sodiu 483 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

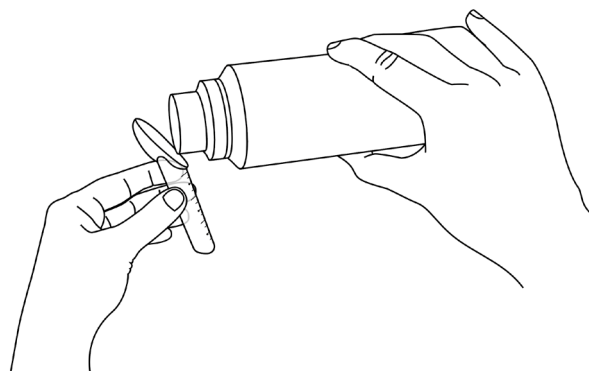
Conține sodiu și zahăr.  
Pentru informații suplimentare vezi prospectul.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Granule.  
Cutie: un flacon cu 174 g de granule.  
Flacon: 174 g granule.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Orală.  
Utilizați numai lingurița gradată pentru dozare furnizată.



**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în decurs de 45 de zile după prima deschidere.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/822/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

PHEBURANE 483 mg/g {Numai pe cutie}

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:



## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru pacient**

### **PHEBURANE 483 mg/g granule**

Fenilbutirat de sodiu

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este PHEBURANE și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați PHEBURANE
3. Cum să luați PHEBURANE
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează PHEBURANE
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este PHEBURANE și pentru ce se utilizează**

PHEBURANE conține substanța activă fenilbutirat de sodiu, care este utilizată pentru tratamentul pacienților de toate vârstele cu tulburări ale ciclului ureei. Acestea sunt boli rare și sunt cauzate de un deficit al anumitor enzime din ficat care sunt necesare pentru eliminarea azotului rezidual sub formă de amoniac.

Azotul este un element de bază al proteinelor, acestea reprezentând o componentă principală a alimentelor pe care le mâncăm. Întrucât organismul descompune proteinele după ce le consumăm, azotul rezidual, sub formă de amoniac, se acumulează deoarece organismul nu îl poate elimina. Amoniacul este toxic în special pentru creier și, în cazuri severe, duce la pierderea cunoștinței și la comă.

PHEBURANE ajută organismul să elimine azotul rezidual, reducând conținutul de amoniac din corp. Cu toate acestea, PHEBURANE trebuie utilizat împreună cu un regim alimentar cu conținut scăzut de proteine, stabilit special pentru dumneavoastră de către medic și dietetician. Trebuie să respectați cu atenție acest regim alimentar.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați PHEBURANE**

##### **Nu luați PHEBURANE dacă:**

- sunteți alergic la fenilbutiratul de sodiu sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- sunteți gravidă.
- alăptați.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați PHEBURANE adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- aveți insuficiență cardiacă congestivă (un tip de boală a inimii în care inima nu mai poate pompa suficient sânge în întregul organism) sau o reducere a funcției rinichilor dumneavoastră.
- aveți funcția rinichilor sau ficatului reduse, deoarece PHEBURANE se elimină din organism prin rinichi și ficat.

PHEBURANE nu va preveni apariția acută a unui exces de amoniac în sângele dumneavoastră, o afecțiune care, de obicei, constituie o urgență medicală. Dacă se întâmplă aceasta, veți manifesta simptome cum sunt greață, vărsături, confuzie și va trebui să primiți de urgență ajutor medical.

Dacă trebuie să vi se facă analize de laborator, este important să amintiți medicului că luați PHEBURANE, deoarece fenilbutiratul de sodiu poate influența rezultatele anumitor teste de laborator (cum sunt electroliții sau proteinele din sânge sau testele funcției ficatului).

În cazul în care aveți îndoieli, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **PHEBURANE împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Este extrem de important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente care conțin:

- valproat (un medicament antiepileptic),
- haloperidol (utilizat pentru anumite psihoze),
- corticosteroizi (medicamente care sunt utilizate pentru calmarea zonelor inflamate ale corpului),
- probenecid (pentru tratamentul hiperuricemiei, concentrația ridicată de acid uric în sânge, asociată cu guta)

Aceste medicamente pot modifica efectul PHEBURANE și veți avea nevoie de analize mai frecvente ale sângelui. Dacă nu sunteți sigur dacă medicamentele dumneavoastră conțin aceste substanțe, verificați acest lucru împreună cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

### **Sarcina și alăptarea**

Nu utilizați PHEBURANE dacă sunteți gravidă, deoarece acest medicament poate afecta dezvoltarea fătului.

Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, **trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu PHEBURANE**. Discutați detaliile cu medicul dumneavoastră.

Nu utilizați PHEBURANE dacă alăptați, deoarece acest medicament poate trece în laptele matern și astfel vă poate afecta copilul.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este puțin probabil ca PHEBURANE să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **PHEBURANE conține sodiu și zahăr**

Acest medicament conține sodiu 124 mg (5,4 mmol) la 1 g de fenilbutirat de sodiu. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți nevoie zilnic de 3 sau mai multe grame pentru o perioadă lungă de timp, în special dacă v-a fost recomandat să urmați o dietă cu conținut scăzut de sodiu.

Acest medicament conține zahăr 768 mg la 1 g de fenilbutirat de sodiu. Trebuie să țineți cont de aceasta dacă aveți diabet zaharat. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

### **3. Cum să luați PHEBURANE**

Luiați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

#### **Doza**

Doza zilnică de PHEBURANE va fi stabilită în funcție de greutatea corporală sau de suprafața corpului dumneavoastră și va fi ajustată în funcție de toleranța dumneavoastră la proteine și de regimul alimentar. Pentru stabilirea dozei zilnice corecte, vi se vor efectua regulat analize de sânge. Medicul vă va comunica cantitatea de granule pe care trebuie să le luați.

#### **Mod de administrare**

Trebuie să luați PHEBURANE pe cale orală. Deoarece medicamentul se dizolvă lent, PHEBURANE nu trebuie administrat prin gastrostomie (tub care trece prin abdomen către stomac) sau prin intermediul unei sonde nazogastrice (tub care trece prin nas și ajunge în stomac).

În timpul tratamentului cu PHEBURANE trebuie să urmați un regim alimentar special cu un conținut redus de proteine.

Trebuie să luați PHEBURANE la fiecare masă sau la fiecare hrănire. La copiii mici doza se va împărți la 4 până la 6 mese pe zi.

Dozele de PHEBURANE prescrise de medicul dumneavoastră sunt exprimate în grame de fenilbutirat de sodiu. Împreună cu medicamentul este furnizată o linguriță gradată pentru dozare care distribuie până la 3 g de fenilbutirat de sodiu. Utilizați numai această linguriță de dozare pentru a măsura doza de PHEBURANE. Lingurița de dozare nu trebuie folosită pentru niciun alt medicament.

Pentru măsurarea dozei:

- Liniile de pe linguriță sunt pentru indicarea cantității de PHEBURANE în grame de fenilbutirat de sodiu. Luați cantitatea corectă așa cum a fost prescrisă de către medicul dumneavoastră.
- Turnați granulele direct în linguriță, așa cum se arată în imagine (pe cutia exterioară și în acest prospect).
- Loviți ușor, o dată, lingurița de masă pentru a nivela granulele și continuați să completați dacă este necesar.

Granulele pot fi înghițite direct cu un lichid (apă, sucuri de fructe, formule fără proteine pentru sugari) sau presărate pe o lingură cu alimente solide (piure de cartofi sau sos de mere). Dacă le amestecați cu alimente, este important să le luați imediat. Acest lucru va împiedica granulele să modifice gustul.

Va trebui să luați acest medicament și să urmați un regim alimentar pe parcursul întregii vieți.

#### **Dacă luați mai mult PHEBURANE decât trebuie**

Pacienții care au luat doze foarte mari de fenilbutirat de sodiu au prezentat:

- somnolență, oboseală, stare de confuzie ușoară și mai puțin frecvent confuzie,
- dureri de cap,
- modificări ale gustului (tulburări ale gustului),
- scădere a auzului,

- dezorientare,
- tulburări de memorie,
- accentuare a problemelor neurologice existente.

Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră sau secției de urgență a celui mai apropiat spital pentru tratament de susținere a funcțiilor vitale.

#### **Dacă uitați să luați PHEBURANE**

Trebuie să luați o doză cât mai repede posibil cu următoarea masă. Asigurați-vă că există o pauză de cel puțin 3 ore între două doze. Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă apar vărsături persistente, trebuie să luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane): menstruații neregulate și absență a menstruațiilor la femeile aflate la vârsta fertilă.

Dacă sunteți o persoană activă din punct de vedere sexual și ciclul menstrual se oprește complet, nu presupuneți automat că acest efect este determinat de tratamentul cu PHEBURANE. În acest caz întrebați medicul, deoarece absența menstruației poate fi cauzată și de o sarcină (vezi secțiunea „Sarcina și alăptarea” de mai sus) sau de menopauză.

Reacții adverse frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 100 persoane): modificări ale numărului celulelor din sânge (celule roșii, celule albe, trombocite), modificări ale cantității de bicarbonat din sânge, scădere a poftei de mâncare, depresie, iritabilitate, dureri de cap, leșin, retenție de lichide (umflare), modificări ale gustului (tulburări ale gustului), dureri de stomac, vărsături, greață, constipație, miros anormal al pielii, erupții trecătoare pe piele, funcționare anormală a rinichiului, creștere în greutate și rezultate modificate ale analizelor de laborator.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 1 000 de persoane): scădere a numărului celulelor roșii din sânge din cauza insuficienței măduvei osoase, vânătăi, modificări ale ritmului inimii, sângerări rectale, inflamație a stomacului, ulcer al stomacului, inflamație a pancreasului.

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

#### **5. Cum se păstrează PHEBURANE**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați PHEBURANE după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

PHEBURANE poate fi utilizat în decurs de 45 de zile după prima deschidere.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține PHEBURANE

Substanța activă este fenilbutiratul de sodiu.

Fiecare gram de granule conține fenilbutirat de sodiu 483 mg.

Celelalte componente sunt: sfere de zahăr (zahăr și amidon de porumb, vezi pct. 2 „PHEBURANE conține zahăr”), hipromeloză, etilceluloză N7, macrogol 1500, povidonă K25.

### Cum arată PHEBURANE și conținutul ambalajului

Granulele de PHEBURANE sunt albe până la aproape albe.

Granulele sunt ambalate într-un flacon de plastic cu capac de siguranță pentru copii și cu un desicant.

Fiecare flacon conține 174 g de granule.

Fiecare cutie conține 1 flacon.

Cutia conține și o linguriță gradată pentru dozare.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Eurocept International BV

Trappans 5

1244 RL Ankeveen

Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### België/Belgique/Belgien

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### Lietuva

FrostPharma AB

Tel: +46 775 86 80 02

[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

#### България

Lucane Pharma

Тел.: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### Luxembourg/Luxemburg

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### Česká republika

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### Magyarország

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

#### Danmark

#### Malta

FrostPharma AB  
Tlf: +45 808 20 101  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Deutschland**  
Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Eesti**  
FrostPharma AB  
Tel: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Ελλάδα**  
Lucane Pharma  
Τηλ: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**España**  
Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**France**  
Lucane Pharma  
Tél: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Hrvatska**  
Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Ireland**  
Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Ísland**  
FrostPharma AB  
Sími: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Italia**  
Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Κύπρος**  
Lucane Pharma  
Τηλ: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Nederland**  
Eurocept International BV  
Tel: +31 35 528 39 57  
[info@euroceptpharma.com](mailto:info@euroceptpharma.com)

**Norge**  
FrostPharma AB  
Tlf: +47 815 03 175  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Österreich**  
Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Polska**  
Lucane Pharma  
Tél/Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Portugal**  
Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**România**  
Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Slovenija**  
Lucane Pharma  
Tél/Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Slovenská republika**  
Lucane Pharma  
Tél/Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Suomi/Finland**  
FrostPharma AB  
Puh/Tel: +35 875 32 51 209  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Sverige**  
FrostPharma AB  
Tel: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Latvija**

FrostPharma AB

Tel: +46 775 86 80 02

[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)**United Kingdom**

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)**Acest prospect a fost revizuit în.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

