

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU
PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PHEBURANE 483 mg/g granulés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gramme de granulés contient 483 mg de phénylbutyrate de sodium.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque gramme de sodium phénylbutyrate, contient 124 mg (5,4 mmol) de sodium et 768 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés.

Granulés de couleur blanchâtre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

PHEBURANE est indiqué comme traitement adjuvant dans la prise en charge au long cours des désordres du cycle de l'urée impliquant un déficit en carbamylphosphate synthétase, en ornithine transcarbamylase ou en argininosuccinate synthétase.

Il est indiqué dans toutes les maladies à *révélation néonatale* (déficit enzymatique complet se révélant dans les 28 premiers jours de vie). Il est également indiqué dans les formes à *révélation tardive* (déficit enzymatique partiel s'exprimant après le premier mois de vie) avec antécédents d'encéphalopathie hyperammonémique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par PHEBURANE doit être supervisé par un médecin ayant l'expérience du traitement des désordres du cycle de l'urée.

Posologie

La dose quotidienne doit être adaptée à chaque patient en fonction de sa tolérance aux protéines et des apports protéiques alimentaires journaliers nécessaires à sa croissance et à son développement.

La dose totale quotidienne de phénylbutyrate de sodium habituellement utilisée en pratique clinique est de :

- 450 – 600 mg/kg/jour chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants de moins de 20 kg
- 9,9 - 13,0 g/m²/jour chez les enfants de plus de 20 kg, les adolescents et les adultes.

La sécurité d'emploi et l'efficacité de doses supérieures à 20 g/jour de phénylbutyrate de sodium n'ont pas été établies.

Surveillance thérapeutique

Les taux plasmatiques d'ammoniaque, d'arginine, d'acides aminés essentiels (en particulier les acides aminés branchés), de carnitine et de protéines sériques doivent être maintenus dans les limites de la normale. Le taux plasmatique de glutamine doit être maintenu à un niveau inférieur à 1000 µmol/L.

Surveillance nutritionnelle

PHEBURANE doit être associé à un régime hypoprotidique et, dans certains cas, à une supplémentation en acides aminés essentiels et en carnitine.

Dans les formes à *révélation néonatale* par déficit en carbamylphosphate synthétase ou en ornithine transcarbamylase, une supplémentation en citrulline ou en arginine à la dose de 0,17 g/kg/jour ou 3,8 g/m²/jour est nécessaire.

Dans le déficit en argininosuccinate synthétase, la supplémentation en arginine à la dose de 0,4 à 0,7 g/kg/jour ou 8,8 à 15,4 g/m²/jour est nécessaire.

Si une supplémentation calorique est indiquée, il est recommandé d'utiliser une préparation dépourvue de protéines.

Population particulière

Insuffisance hépatique ou rénale

Le phénylbutyrate de sodium étant métabolisé et excrété par le foie et les reins, PHEBURANE doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

Mode d'administration

PHEBURANE est administré par voie orale. En raison de sa lente dissolution, PHEBURANE ne doit pas être administré par sonde nasogastrique ou de gastrostomie.

La dose quotidienne totale doit être répartie en plusieurs prises équivalentes administrées au moment de chaque repas ou prise alimentaire (par exemple 4 à 6 fois par jour chez le petit enfant). Les granulés peuvent être directement avalés à l'aide d'une boisson (eau, jus de fruit, ou préparations infantiles sans protéines) ou saupoudrés sur une cuillerée d'aliments solides (purée de pomme de terre, compote de pommes) ; dans ce cas, il est important que la prise soit immédiate afin de préserver le masquage du goût.

La dose de PHEBURANE est exprimée en grammes de phénylbutyrate de sodium. Une cuillère mesure graduée est fournie. Elle permet de doser 3 g de phénylbutyrate de sodium par graduation de 250 mg.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse.
- Allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Teneur en électrolytes cliniquement importants

- PHEBURANE contient 124 mg (5,4 mmol) de sodium par gramme de phénylbutyrate de sodium, soit 2,5 g (108 mmol) de sodium par 20 g de phénylbutyrate de sodium, dose maximale quotidienne recommandée. PHEBURANE doit donc être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive ou d'insuffisance rénale sévère, et dans les affections cliniques avec rétention hydrosodée et œdèmes.
- Les taux sériques de potassium doivent être surveillés au cours du traitement car l'excrétion rénale de la phénylacétylglutamine peut entraîner une perte urinaire de potassium.

Considérations générales

- Même sous traitement, une encéphalopathie hyperammonémique aiguë peut survenir chez un certain nombre de patients.
- PHEBURANE n'est pas recommandé dans la prise en charge de l'hyperammonémie aiguë, qui constitue une urgence médicale.

Excipients à effet notoire

- Ce médicament contient 124 mg de sodium par gramme de phénylbutyrate de sodium, soit 6,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal de sodium recommandé par l'OMS. La dose maximale journalière de ce médicament équivaut à 125% de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS.
- PHEBURANE est considéré comme riche en sodium. Ceci doit être particulièrement pris en compte chez les patients suivant un régime pauvre en sel.
- Ce médicament contient 768 mg de saccharose par gramme de phénylbutyrate de sodium. Ceci doit être pris en compte chez les patients atteints de diabète. L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies rares héréditaires).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration concomitante de probénécide peut affecter l'excrétion rénale du produit de conjugaison du phénylbutyrate de sodium. Des cas d'hyperammoniémie provoquée par l'halopéridol ou le valproate ont été publiés. Les corticoïdes peuvent accroître le catabolisme des protéines de l'organisme et donc augmenter les taux d'ammoniaque plasmatiques. Des contrôles plus fréquents de l'ammoniémie sont conseillés lorsque ces médicaments doivent être utilisés.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception

Des mesures efficaces de contraception doivent être prises par les femmes en âge de procréer.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du phénylbutyrate de sodium chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). PHEBURANE est contre-indiquée pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Allaitement

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du phénylbutyrate de sodium/métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3). On ne sait pas si le phénylbutyrate de sodium /métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. PHEBURANE est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles concernant les effets du phénylbutyrate de sodium sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

PHEBURANE n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les essais cliniques menés avec le phénylbutyrate de sodium, 56 % des patients ont présenté au moins un événement indésirable et 78 % de ces événements indésirables ont été considérés comme non reliés au phénylbutyrate de sodium.

Ces effets indésirables concernent essentiellement les appareils reproductif et gastro-intestinal.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont répertoriés dans le tableau ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. La fréquence est définie comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$) et indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant.

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Effets indésirables |
|--|--------------|--|
| <i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i> | Fréquent | Anémie, thrombocytopénie, leucopénie, leucocytose, thrombocytose |
| | Peu fréquent | Anémie aplasique, ecchymose |
| <i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i> | Fréquent | Acidose métabolique, alcalose, diminution de l'appétit |
| <i>Affections psychiatriques</i> | Fréquent | Dépression, irritabilité |
| <i>Affections du système nerveux</i> | Fréquent | Syncope, céphalées |
| <i>Affections cardiaques</i> | Fréquent | Œdème |
| | Peu fréquent | Arythmie |

| | | |
|--|---------------|---|
| <i>Affections gastro-intestinales</i> | Fréquent | Douleur abdominale, vomissements, nausées, constipation, dysgueusie |
| | Peu fréquent | Pancréatite, ulcère peptique, hémorragie rectale, gastrite |
| <i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i> | Fréquent | Rash, odeur anormale de la peau |
| <i>Affections du rein et des voies urinaires</i> | Fréquent | Acidose tubulaire rénale |
| <i>Affections des organes de reproduction et du sein</i> | Très fréquent | Aménorrhée, menstruations irrégulières |
| <i>Investigations</i> | Fréquent | Baisse des concentrations sanguines de potassium, d'albumine, de protéines totales et de phosphate. Hausse des concentrations sanguines en phosphatases alcalines, transaminases, bilirubine, acide urique, chlorure, phosphate et sodium. Prise de poids. |

Description de certains effets indésirables

Un cas probable de réaction toxique au phénylbutyrate de sodium (450 mg/kg/jour) a été rapporté chez une patiente anorexique de 18 ans qui a présenté une encéphalopathie métabolique associée à une acidose lactique, une hypokaliémie sévère, une pancytopenie, une neuropathie périphérique et une pancréatite. Elle a guéri après réduction de la dose à l'exception d'épisodes récurrents de pancréatite qui ont finalement imposé l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un cas de surdosage est survenu chez un nourrisson de 5 mois après l'administration accidentelle d'une dose unique de 10 g (1370 mg/kg). Le patient a développé une diarrhée avec irritabilité et acidose métabolique hypokaliémique. Le patient a guéri dans les 48 heures après traitement symptomatique.

Ces symptômes correspondent à l'accumulation de phénylacétate entraînant un effet neurotoxique limitant la dose ; ceci a été montré lors de l'administration intraveineuse de doses allant jusqu'à 400 mg/kg/jour. Les principales manifestations de neurotoxicité étaient alors : somnolence, fatigue et sensation ébrieuse. Les manifestations les moins fréquentes étaient : confusion, céphalées, dysgueusie, hypoacousie, désorientation, trouble de la mémoire et aggravation d'une neuropathie préexistante.

En cas de surdosage, arrêter le traitement et mettre en place un traitement symptomatique. L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale peuvent être bénéfiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Divers produits à visée digestive et métabolique, code ATC : A16AX03.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le phénylbutyrate de sodium est une pro-drogue ; il est rapidement métabolisé en phénylacétate. Le phénylacétate est le composé métaboliquement actif conjugué par acétylation à la glutamine pour former la phénylacétylglutamine ensuite excrétée par les reins. La phénylacétylglutamine est comparable à l'urée (chacune contenant deux moles d'azote par mole) et fournit en conséquence une voie alternative d'élimination de l'azote.

Efficacité clinique et sécurité

D'après les mesures de l'excrétion de la phénylacétylglutamine chez des patients atteints de désordres du cycle de l'urée, il est possible d'estimer que pour chaque gramme de phénylbutyrate de sodium administré, entre 0,12 et 0,15 g d'azote sont éliminés sous la forme de phénylacétylglutamine. Le phénylbutyrate de sodium permet ainsi de réduire les concentrations plasmatiques élevées d'ammoniaque et de glutamine chez les patients qui ont des désordres du cycle de l'urée. Afin d'améliorer survie et pronostic clinique, il est important que le diagnostic soit posé précocement et que le traitement soit débuté immédiatement.

Dans les formes à *révélation tardive* - y compris les femmes hétérozygotes pour le déficit en ornithine transcarbamylase - qui à la suite d'un épisode d'encéphalopathie hyperammonémique ont été traitées au long cours par un régime hypoprotidique associé au phénylbutyrate de sodium, le taux de survie est de 98 %. La majorité des patients testés ont un quotient intellectuel situé entre la moyenne et la limite du retard mental. Leurs performances cognitives restent relativement stables au cours du traitement par le phénylbutyrate. Sous traitement, la régression de troubles neurologiques préexistants est peu vraisemblable et une détérioration neurologique peut même s'accroître dans certains cas.

PHEBURANE est un traitement à vie à moins que ne soit décidée une transplantation hépatique orthotopique.

Population pédiatrique

L'évolution des formes à *révélation néonatale* des désordres du cycle de l'urée était autrefois presque toujours fatale au cours de la première année de vie, même lorsque leur traitement comportait la dialyse péritonéale et une supplémentation en acides aminés essentiels ou en analogues dépourvus d'azote. Avec l'hémodialyse, l'utilisation des voies alternatives d'élimination de l'azote (phénylbutyrate de sodium, benzoate de sodium et phénylacétate de sodium), le régime hypoprotidique, et dans certains cas une supplémentation en acides aminés essentiels, le taux de survie des nouveau-nés chez qui le diagnostic a été posé après la naissance (au cours du premier mois de vie) est passé à près de 80 %, la plupart des décès survenant à l'occasion d'un épisode d'encéphalopathie hyperammonémique. L'incidence du retard mental reste cependant élevée dans ces formes à révélation néonatale.

Dans les cas où le diagnostic a été posé *in utero* et le traitement débuté avant tout épisode d'encéphalopathie hyperammonémique, la survie est de 100 %, mais même chez ces patients des altérations cognitives ou d'autres déficits neurologiques peuvent être observés.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le phénylbutyrate est oxydé en phénylacétate qui se conjugue par réaction enzymatique à la glutamine pour former la phénylacétylglutamine dans le foie et les reins. Le phénylacétate est également hydrolysé par des estérases dans le foie et le sang.

Les concentrations plasmatiques et urinaires de phénylbutyrate et de ses métabolites ont été déterminées chez des adultes sains à jeun après une dose unique de 5 g de phénylbutyrate de sodium et chez des malades atteints de désordres du cycle de l'urée, d'hémoglobinopathies ou de cirrhose après des doses uniques ou répétées jusqu'à 20 g/jour (études non contrôlées). Le devenir du phénylbutyrate et de ses métabolites a également été étudié chez des patients atteints de cancer après administration intraveineuse de phénylbutyrate de sodium (jusqu'à 2 g/m²) ou de phénylacétate.

Absorption

Le phénylbutyrate est rapidement absorbé à jeun. Après une dose orale unique de 5 g de phénylbutyrate de sodium sous forme de granulés, des taux quantifiables de phénylbutyrate sont détectés dans le plasma 15 minutes après l'administration. Le délai moyen d'obtention de la concentration maximale est de 1 heure et celle-ci est en moyenne de 195 microgrammes/mL. La demi-vie d'élimination a été estimée à 0,8 heure. L'effet de la prise de nourriture sur l'absorption du médicament est inconnu.

Distribution

Le volume de distribution du phénylbutyrate est de 0,2 L/kg.

Métabolisme

Après une dose unique de 5 g de phénylbutyrate de sodium sous forme de granulés, des taux quantifiables de phénylacétate et de phénylacétylglutamine sont détectés dans le plasma respectivement 30 et 60 minutes après l'administration. Le délai moyen d'obtention de leur concentration maximale est respectivement de 3,55 et 3,23 heures et le pic de concentration moyen est à 45,3 et 62,8 µg/mL, respectivement. La demi-vie d'élimination a été estimée respectivement à 1,3 et 2,4 heures.

Les études sur des doses élevées de phénylacétate administrées par voie intraveineuse ont montré une cinétique non linéaire caractérisée par une métabolisation en phénylacétylglutamine saturable. L'administration répétée de phénylacétate a révélé une induction de la clairance de la molécule.

Chez la majorité des patients atteints de désordres du cycle de l'urée ou d'hémoglobinopathies sous diverses doses de phénylbutyrate de sodium (de 300 – 650 mg/kg/jour à 20 g/jour), le phénylacétate n'a pas pu être détecté dans le plasma à la fin de la nuit, à jeun. Chez les patients ayant une fonction hépatique altérée, la transformation du phénylacétate en phénylacétylglutamine peut être relativement plus lente. Trois patients cirrhotiques (sur 6) qui ont reçu des doses orales répétées de phénylbutyrate de sodium (20 g/jour en trois prises) avaient au troisième jour de traitement des taux plasmatiques de phénylacétate cinq fois plus élevés que ceux obtenus après la première prise.

Chez des volontaires sains, des différences ont été trouvées selon le sexe pour les paramètres pharmacocinétiques du phénylbutyrate et du phénylacétate (ASC et C_{max} plus élevées d'environ 30 – 50 % chez les femmes), mais pas pour ceux de la phénylacétylglutamine. Ceci peut être dû à la lipophilie du phénylbutyrate de sodium et en conséquence, à des différences dans le volume de distribution.

Excrétion

Environ 80 – 100 % du produit sont excrétés par les reins dans les 24 heures, sous la forme du produit conjugué, la phénylacétylglutamine.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'exposition prénatale au phénylacétate (le métabolite actif du phénylbutyrate) a provoqué chez le jeune rat des lésions des cellules pyramidales du cortex : leurs prolongements dendritiques étaient plus longs et plus fins que la normale et en nombre réduit (voir rubrique 4.6).

Lorsque des doses élevées de phénylacétate (190 - 474 mg/kg) ont été administrées à de jeunes rats par voie sous-cutanée, une diminution de la prolifération et une augmentation de la perte neuronale ont été observées, ainsi qu'une diminution de la myéline du SNC. La maturation des synapses cérébrales a été retardée et le nombre de terminaisons nerveuses fonctionnelles dans le cerveau a été diminué, ce qui a entraîné une altération de la croissance cérébrale (voir rubrique 4.6.)

Deux tests de mutagénèse se sont révélés négatifs pour le phénylbutyrate de sodium, à savoir le test d'Ames et le test du micronoyau. Les résultats indiquent que le phénylbutyrate de sodium n'entraîne pas d'effet mutagène dans le test d'Ames pratiqué avec et sans activation métabolique. Les résultats du test du micronoyau montrent que le phénylbutyrate de sodium ne semble pas produire d'effet clastogène chez des rats traités à doses toxiques ou non toxiques (examen pratiqué 24 et 48 heures après l'administration orale d'une dose unique allant de 878 à 2800 mg/kg).

Le phénylbutyrate de sodium n'a pas fait l'objet d'études de carcinogénicité ni de fertilité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sphères de saccharose (saccharose et amidon de maïs),
Hypromellose,
Éthylcellulose N7,
Macrogol 1500,
Povidone K25.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après la première ouverture, le médicament doit être utilisé dans les 45 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

Sans objet.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (PEHD) de 174 g de granulés, muni d'un bouchon de sécurité enfant avec un dessiccant.
Chaque boîte contient un flacon.

Une cuillère-mesure graduée est fournie.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Lorsque les granulés sont mélangés à de la nourriture (solide ou liquide), il est important qu'ils soient pris immédiatement après la préparation du mélange.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
LES PAYS-BAS

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/822/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 31 juillet 2013
Date du dernier renouvellement : 21 mars 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PHEBURANE 350 mg/ml solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution buvable contient 350 mg de phénylbutyrate de sodium.

Excipient(s) à effet notoire

PHEBURANE 350 mg/ml solution buvable

Chaque gramme de phénylbutyrate de sodium contient 5,7 mg d'aspartame et 124 mg (5,4 mmol) de sodium.

Arôme cassis

Chaque goutte d'arôme cassis contient 26,55 mg de propylène glycol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

Liquide clair, incolore à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

PHEBURANE est indiqué comme traitement adjuvant dans la prise en charge au long cours des désordres du cycle de l'urée impliquant un déficit en carbamylphosphate synthétase, en ornithine transcarbamylase ou en argininosuccinate synthétase.

Il est indiqué dans toutes les maladies à révélation néonatale (déficit enzymatique complet se révélant dans les 28 premiers jours de vie). Il est également indiqué dans les formes à révélation tardive (déficit enzymatique partiel s'exprimant après le premier mois de vie) avec antécédents d'encéphalopathie hyperammonémique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par PHEBURANE doit être supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des désordres du cycle de l'urée.

Posologie

La dose quotidienne doit être adaptée à chaque patient en fonction de sa tolérance aux protéines et des apports protéiques alimentaires journaliers nécessaires à sa croissance et à son développement. La dose totale quotidienne de phénylbutyrate de sodium habituelle utilisée en pratique clinique est de :

- 450-600 mg/kg/jour chez les nouveaux-nés, les nourrissons et les enfants de moins de 20 kg.
- 9,9-13 g/m²/jour chez les enfants de plus de 20 kg, les adolescents et les adultes.

La sécurité d'emploi et l'efficacité de doses supérieures à 20 g/jour de phénylbutyrate de sodium n'ont pas été établies.

Surveillance thérapeutique

Les taux plasmatiques d'ammoniac, d'arginine, d'acides aminés essentiels (en particulier les acides aminés branchés), de carnitine et de protéines sériques doivent être maintenus dans les limites de la normale. Le taux plasmatique de glutamine doit être maintenu à un niveau inférieur à 1 000 $\mu\text{mol/L}$.

Surveillance nutritionnelle

PHEBURANE doit être associé à un régime hypoprotidique et, dans certains cas, à une supplémentation en acides aminés essentiels et en carnitine.

Dans les formes à *révélation néonatale* par déficit en carbamylphosphate synthétase ou en ornithine transcarbamylase, une supplémentation en citrulline ou en arginine à la dose de 0,17 g/kg/jour ou 3,8 g/m²/jour est nécessaire.

Dans le déficit en argininosuccinate synthétase, la supplémentation en arginine à la dose de 0,4 – 0,7 g/kg/jour ou 8,8 – 15,4 g/m²/jour est nécessaire.

Si une supplémentation calorique est indiquée, il est recommandé d'utiliser une préparation dépourvue de protéines.

Populations spéciales

Insuffisance hépatique et rénale

Le phénylbutyrate de sodium étant métabolisé et excrété par le foie et les reins, PHEBURANE doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

Population pédiatrique

La dose totale quotidienne de phénylbutyrate de sodium habituelle utilisée en pratique clinique chez les patients pédiatriques est de :

- 450-600 mg/kg/jour chez les nouveaux-nés, les nourrissons et les enfants de moins de 20 kg.
- 9,9-13 g/m²/jour chez les enfants de plus de 20 kg.

Mode d'administration

PHEBURANE solution buvable est administré par voie orale.

La dose quotidienne totale doit être répartie en plusieurs prises équivalentes administrées au moment de chaque repas ou prise alimentaire (par ex. 4 – 6 fois par jour chez le petit enfant).

Une seringue de dosage avec adaptateur à pression pour flacon (PIBA) est fournie pour mesurer avec précision la dose prescrite de solution buvable. Le PIBA permet de raccorder la seringue de dosage sur le flacon et de doser PHEBURANE solution buvable.

Seule la seringue de dosage fournie avec PHEBURANE solution buvable doit être utilisée pour mesurer une dose de PHEBURANE solution buvable. Aucun autre dispositif/cuillère/seringue ne doit être utilisé pour administrer PHEBURANE solution buvable.

La seringue est graduée en grammes de phénylbutyrate de sodium (de 0,5 g à 3 g de phénylbutyrate de sodium).

PHEBURANE solution buvable peut également être administré par sonde nasogastrique ou de gastrotomie.

Les instructions pour l'administration orale et l'administration via sonde nasogastrique ou de gastrotomie sont fournies dans la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse.
- Allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Teneur en électrolytes cliniquement importants

- Chaque gramme de PHEBURANE phénylbutyrate de sodium (2,86 ml de PHEBURANE solution buvable) contient 124 mg (5,4 mmol) de sodium. La dose maximale journalière de phénylbutyrate de sodium est 20 g (57,14 ml de PHEBURANE solution buvable), ce qui correspond à une quantité associée de : 2,5 g (108 mmol) de sodium par 20 g de phénylbutyrate de sodium, ce qui correspond à la dose maximale journalière. PHEBURANE solution buvable doit donc être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive ou d'insuffisance rénale sévère, et dans les affections cliniques avec rétention hydrosodée et œdèmes.
- Les taux sériques de potassium doivent être surveillés au cours du traitement car l'excrétion rénale de la phénylacétylglutamine peut entraîner une perte urinaire de potassium.

Considérations générales

- Même sous traitement, une encéphalopathie hyperammonémique aiguë peut survenir chez un certain nombre de patients.
- PHEBURANE solution buvable n'est pas recommandé dans la prise en charge de l'hyperammonémie aiguë qui constitue une urgence médicale.

Excipients à effet notoire

PHEBURANE 350 mg/ml solution buvable

- Ce médicament contient 124 mg (5,4 mmol) de sodium par gramme de phénylbutyrate de sodium, soit 6,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal de sodium recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.
La dose maximale journalière de ce médicament contient 2,5 g de sodium, ce qui correspond à 125 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte. PHEBURANE solution buvable est considéré comme riche en sodium. Il convient de prendre cela en compte chez les patients suivant un régime pauvre en sel.
- Ce médicament contient 5,7 mg d'aspartame par gramme de phénylbutyrate de sodium. L'aspartame est une source de phénylalanine. Cela peut être néfaste pour les personnes souffrant de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare qui entraîne l'accumulation de phénylalanine faute d'élimination efficace par le corps. Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'évaluation de l'utilisation de l'aspartame (E951) chez les nourrissons âgés de moins de 12 semaines.

Arôme cassis

L'arôme cassis contient 26,55 mg de propylène glycol par goutte.

Si votre bébé est âgé de moins de 4 semaines, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de lui donner ce médicament, en particulier si le bébé reçoit d'autres médicaments contenant du propylène glycol ou de l'alcool.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration concomitante de probénécide peut affecter l'excrétion rénale du produit de conjugaison du phénylbutyrate de sodium. Des cas d'hyperammoniémie provoquée par l'halopéridol et le valproate ont été rapportés. Les corticoïdes peuvent entraîner la décomposition des protéines de l'organisme et ainsi augmenter les taux d'ammoniac plasmatiques. Des contrôles plus fréquents des taux d'ammoniac plasmatiques sont conseillés lorsque ces médicaments doivent être utilisés.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception chez l'homme et la femme

Des mesures efficaces de contraception doivent être prises par les femmes en âge de procréer.

Grossesse

Il n'existe pas ou que peu de données sur l'utilisation du phénylbutyrate de sodium chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). PHEBURANE est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Allaitement

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du phénylbutyrate de sodium/des métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3). On ignore si le phénylbutyrate de sodium/les métabolites sont excrétés dans le lait humain. Un risque pour les nouveaux-nés/nourissons ne peut être exclu. PHEBURANE est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles concernant les effets du phénylbutyrate de sodium sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

PHEBURANE n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans le cadre des essais cliniques menés avec le phénylbutyrate de sodium, 56 % des patients ont présenté au moins un effet indésirable et 78 % de ces événements indésirables ont été considérés comme n'étant pas liés au phénylbutyrate de sodium. Ces effets indésirables concernent essentiellement les systèmes reproducteur et gastro-intestinal.

Tableau des effets indésirables

Dans le tableau ci-dessous, tous les effets indésirables sont répertoriés selon la classe de systèmes d'organe et la fréquence. La fréquence est définie comme très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à

< 1/10), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à < 1/100), rare ($\geq 1/10\ 000$ à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant.

| Classe de systèmes d'organe | Fréquence | Effet indésirable |
|---|---------------|--|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Fréquent | anémie, thrombocytopénie, leucopénie, leucocytose, thrombocytose |
| | Peu fréquent | anémie aplasique, ecchymose |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Fréquent | acidose métabolique, alcalose, diminution de l'appétit |
| Affections psychiatriques | Fréquent | dépression, irritabilité |
| Affections du système nerveux | Fréquent | syncope, céphalées |
| Affections cardiaques | Fréquent | œdème |
| | Peu fréquent | arythmie |
| Affections gastro-intestinales | Fréquent | douleurs abdominales, vomissements, nausées, constipation, dysgueusie |
| | Peu fréquent | pancréatite, ulcère peptique, hémorragie rectale, gastrite |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Fréquent | éruptions cutanées, odeur anormale de la peau |
| Affections du rein et des voies urinaires | Fréquent | acidose tubulaire rénale |
| Affections des organes de reproduction et du sein | Très fréquent | aménorrhée, menstruations irrégulières |
| Analyses | Fréquent | Baisse des concentrations sanguines de potassium, d'albumine, de protéines totales et de phosphate. Hausse des concentrations sanguines de phosphatases alcalines, de transaminases, de bilirubine, acide urique, de chlorure, de phosphate et de sodium. Prise de poids |

Description de certains effets indésirables

Un cas probable de réaction toxique au phénylbutyrate de sodium (450 mg/kg/jour) a été rapporté chez une patiente anorexique de 18 ans qui a développé une encéphalopathie métabolique associée à une acidose lactique, une hypokaliémie sévère, une pancytopenie, une neuropathie périphérique et une pancréatite. Elle a guéri après réduction de la dose à l'exception d'épisodes récurrents de pancréatite qui ont finalement imposé l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un cas de surdosage est survenu chez un nourrisson de 5 mois après l'administration accidentelle d'une dose unique de 10 g (1 370 mg/kg). Le patient a développé une diarrhée avec irritabilité et acidose métabolique hypokaliémique. Le patient a guéri dans les 48 heures après traitement symptomatique.

Ces symptômes correspondent à l'accumulation de phénylacétate entraînant un effet neurotoxique limitant la dose ; ceci a été montré lors de l'administration intraveineuse de doses allant jusqu'à 400 mg/kg/jour. Les principales manifestations de neurotoxicité étaient essentiellement somnolence, fatigue et étourdissements. Les manifestations moins fréquentes étaient : confusion, céphalées, dysgueusie, hypoacusie, désorientation, troubles de la mémoire et aggravation d'une neuropathie préexistante.

En cas de surdosage, arrêter le traitement et mettre en place un traitement symptomatique. L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale peuvent être bénéfiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Divers produits à visée digestive et métabolique, code ATC : A16AX03.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le phénylbutyrate de sodium est une pro-drogue qui est rapidement métabolisée en phénylacétate. Le phénylacétate est le composé métaboliquement actif conjugué par acétylation à la glutamine pour former la phénylacétylglutamine ensuite excrétée par les reins. Sur le plan moléculaire, la phénylacétylglutamine est comparable à l'urée (chacune contenant 2 moles d'azote) et fournit en conséquence une voie alternative d'élimination de l'azote.

Efficacité clinique et sécurité

D'après les mesures de l'excrétion de la phénylacétylglutamine chez des patients atteints de désordres du cycle de l'urée, il est possible d'estimer que pour chaque gramme de phénylbutyrate de sodium administré, entre 0,12 et 0,15 g d'azote sont produits sous la forme de phénylacétylglutamine. Le phénylbutyrate de sodium permet ainsi de réduire les concentrations plasmatiques élevées d'ammoniac et de glutamine chez les patients qui ont des désordres du cycle de l'urée. Afin d'améliorer la survie et le pronostic clinique, il est important que le diagnostic soit posé de façon précoce et que le traitement soit débuté immédiatement.

Dans les formes à révélation tardive, y compris les femmes hétérozygotes pour le déficit en ornithine transcarbamylase, qui à la suite d'un épisode d'encéphalopathie hyperammonémique, ont été traitées au long cours par un régime hypoprotidique associé au phénylbutyrate de sodium, le taux de survie est de 98 %. La majorité des patients testés ont un quotient intellectuel situé entre la moyenne basse et la limite du retard mental. Leurs performances cognitives sont restées relativement stables au cours du traitement par le phénylbutyrate. Sous traitement, la régression de troubles neurologiques préexistants est peu vraisemblable et une détérioration neurologique peut même apparaître dans certains cas.

PHEBURANE solution buvable est un traitement à vie à moins qu'une transplantation hépatique orthotopique ne soit décidée.

Population pédiatrique

L'évolution des *formes à révélation néonatale* des désordres du cycle de l'urée était autrefois presque toujours fatale au cours de la première année de vie, même lorsque leur traitement comportait la dialyse péritonéale et une supplémentation en acides aminés essentiels ou en analogues dépourvus d'azote. Avec l'hémodialyse, l'utilisation des voies alternatives d'élimination de l'azote (phénylbutyrate de sodium, benzoate de sodium et phénylacétate de sodium), le régime hypoprotidique, et dans certains cas une supplémentation en acides aminés essentiels, le taux de

survie des nouveau-nés diagnostiqués après la naissance (au cours du premier mois de vie) est passé à près de 80 %, la plupart des décès survenant à l'occasion d'un épisode d'encéphalopathie hyperammonémique aiguë. L'incidence du retard mental reste cependant élevée chez les patients présentant une forme à révélation néonatale.

Dans les cas où le diagnostic a été posé in utero et le traitement débuté avant tout épisode d'encéphalopathie hyperammonémique, la survie est de 100 %, mais même chez ces patients, des altérations cognitives ou d'autres déficits neurologiques peuvent être observés.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le phénylbutyrate est connu pour être oxydé en phénylacétate qui se conjugue par réaction enzymatique à la glutamine pour former la phénylacétylglutamine dans le foie et les reins. Le phénylacétate est également hydrolysé par des estérases dans le foie et le sang.

Les concentrations plasmatiques et urinaires de phénylbutyrate et de ses métabolites ont été déterminées chez des adultes sains à jeun après une dose unique de 5 g de phénylbutyrate de sodium et chez des patients atteints de désordres du cycle de l'urée, d'hémoglobinopathies ou de cirrhose après des doses orales uniques ou répétées allant jusqu'à 20 g/jour (études non contrôlées). Le devenir du phénylbutyrate et de ses métabolites a également été étudié chez des patients atteints de cancer après administration intraveineuse de phénylbutyrate de sodium (jusqu'à 2 g/m²) ou de phénylacétate.

Absorption

Le phénylbutyrate est rapidement absorbé à jeun. Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique à dose unique ouverte (CPA 537-21), après une dose orale unique de 5 g de phénylbutyrate de sodium sous forme de solution buvable, des taux quantifiables de phénylbutyrate ont été détectés dans le plasma 10 minutes après l'administration. Le délai moyen d'obtention de la concentration maximale est de 0,5 heure et celle-ci est en moyenne de 150,44 µg/ml. La demi-vie d'élimination a été estimée à 0,63 heure.

Distribution

Le volume de distribution du phénylbutyrate est de 0,2 l/kg.

Biotransformation

Après une dose unique de 5 g de phénylbutyrate de sodium sous forme de granulés, des taux quantifiables de phénylacétate et de phénylacétylglutamine ont été détectés dans le plasma respectivement 30 et 60 minutes après l'administration. Le délai moyen d'obtention de leur concentration maximale était respectivement de 3,55 et 3,23 heures et le pic de concentration moyen était à 45,3 et 62,8 µg/ml, respectivement. La demi-vie d'élimination a été estimée respectivement à 1,3 et 2,4 heures.

Les études sur des doses élevées de phénylacétate administrées par voie intraveineuse ont montré une cinétique non linéaire caractérisée par une métabolisation en phénylacétylglutamine saturable. L'administration répétée de phénylacétate a révélé une induction de la clairance.

Chez la majorité des patients atteints de désordres du cycle de l'urée ou d'hémoglobinopathies sous diverses doses de phénylbutyrate de sodium (300-650 mg/kg/jour à 20 g/jour), le phénylacétate n'a pas pu être détecté dans le plasma à la fin de la nuit, à jeun. Chez les patients ayant une fonction hépatique altérée, la transformation du phénylacétate en phénylacétylglutamine peut être relativement plus lente. Trois patients cirrhotiques (sur 6) qui ont reçu des doses orales répétées de

phénylbutyrate de sodium (20 g/jour en trois prises) avaient au troisième jour de traitement des taux plasmatiques de phénylacétate cinq fois plus élevés que ceux obtenus après la première prise.

Chez des volontaires sains, des différences ont été observées selon le sexe pour les paramètres pharmacocinétiques du phénylbutyrate et du phénylacétate (ASC et Cmax plus élevées d'environ 30-50 % chez les femmes), mais pas pour ceux de la phénylacétylglutamine. Cela peut être dû à la lipophilie du phénylbutyrate de sodium et en conséquence, à des différences dans le volume de distribution.

Excrétion

Environ 80-100 % du produit sont excrétés par les reins dans les 24 heures, sous la forme du produit conjugué, la phénylacétylglutamine.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'exposition prénatale au phénylacétate (le métabolite actif du phénylbutyrate) a provoqué chez le jeune rat des lésions des cellules pyramidales du cortex : leurs prolongements dendritiques étaient plus longs et plus fins que la normale et en nombre réduit (voir rubrique 4.6).

Lorsque des doses élevées de phénylacétate (190 – 474 mg/kg) ont été administrées à de jeunes rats par voie sous-cutanée, une diminution de la prolifération et une augmentation de la perte neuronale ont été observées, ainsi qu'une diminution de la myéline du SNC. La maturation des synapses cérébrales a été retardée et le nombre de terminaisons nerveuses fonctionnelles dans le cerveau a été diminué, ce qui a entraîné une altération de la croissance cérébrale (voir rubrique 4.6.).

Deux tests de mutagénèse se sont révélés négatifs pour le phénylbutyrate de sodium, à savoir le test d'Ames et le test du micronoyau. Les résultats indiquent que le phénylbutyrate de sodium n'entraîne pas d'effet mutagène dans le test d'Ames pratiqué avec et sans activation métabolique. Les résultats du test du micronoyau montrent que le phénylbutyrate de sodium ne semble pas produire d'effet clastogène chez des rats traités à des doses toxiques ou non toxiques (examen pratiqué 24 et 48 heures après l'administration orale d'une dose unique allant de 878 à 2 800 mg/kg).

Le phénylbutyrate de sodium n'a pas fait l'objet d'études de carcinogénicité ni de fertilité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Solution buvable

Eau purifiée
Aspartame (E951)
Sucralose
Glycerol
Hydroxyéthylcellulose

Arômes

Arôme cassis

Les arômes cassis et menthe contiennent du propylène glycol (E1520).

Arôme citron-menthe

Arôme citron et menthe.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Solution buvable

Flacon non ouvert : 3 ans

Après la première ouverture : 4 semaines

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre ambré contenant 100 ml, fermé à l'aide d'un bouchon en plastique résistant aux enfants.

Il existe 2 types de boîtes, à savoir une boîte avec et une boîte sans arômes.

Chaque boîte contient :

- Un flacon en verre ambré contenant 100 ml de PHEBURANE solution buvable,
-
- Une seringue de dosage graduée de 0,5 g à 3 g par incréments de 0,25 avec adaptateur pour flacon (PIBA). La graduation de la seringue de dosage correspond aux grammes de phénylbutyrate de sodium.

La boîte avec arômes contient également :

- Un flacon en verre ambré contenant 3 ml d'arôme citron-menthe.
- Un flacon en verre ambré contenant 3 ml d'arôme cassis.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution buvable de PHEBURANE est prête à l'emploi.

Administration par voie orale

1. Ouvrir le flacon de PHEBURANE solution buvable en appuyant sur le bouchon et en le tournant vers la gauche ;
2. Fixer la seringue de dosage certifiée CE à l'adaptateur pour flacon ;
3. Placer/insérer l'adaptateur pour flacon dans le goulot du flacon ouvert, avec la seringue ;
4. Mettre le flacon à l'envers ;
5. Prélever la dose requise de PHEBURANE (voir rubrique 4.2) dans le flacon (équivalente au nombre de grammes de phénylbutyrate de sodium prescrits et selon la quantité à administrer avec le repas respectif) à l'aide de la seringue de dosage ;
6. Détacher la seringue de dosage contenant PHEBURANE de l'adaptateur pour flacon et verser la quantité de PHEBURANE solution buvable présente dans la seringue de dosage dans un verre contenant 20 ml d'eau minimum ;
7. PHEBURANE solution buvable a un goût neutre. Pour améliorer le goût, il est possible d'ajouter une goutte de l'arôme souhaité au contenu du verre d'eau : remuer doucement puis consommer (si une goutte d'arôme ne suffit pas à obtenir un goût suffisamment intense, le patient peut prendre 2 gouttes) ;

8. Fermer le flacon de PHEBURANE solution buvable sans enlever l'adaptateur pour flacon inséré dans le goulot du flacon.

Préparation pour l'administration par sonde nasogastrique ou de gastrotomie

PHEBURANE solution buvable peut être administré à l'aide de sondes mesurant 2 mm de diamètre (7-8 French) et plus.

Lorsque des patients doivent recevoir le phénylbutyrate de sodium de manière permanente ou à tout moment de la journée (par ex. durant la nuit) via une sonde nasogastrique ou une sonde/un bouton de gastrotomie, ces voies peuvent être utilisées pour administrer PHEBURANE solution buvable en respectant les instructions ci-dessous :

1. Suivre les étapes 1 à 5 de l'administration par voie orale ci-dessus ;
2. La solution buvable de PHEBURANE est prête à l'emploi et ne nécessite aucune dilution ;
3. En cas d'utilisation dans une sonde nasogastrique/de gastrotomie, ne pas ajouter l'arôme ;
4. Insérer l'extrémité de la seringue remplie du médicament sur l'extrémité de la sonde nasogastrique/de gastrotomie ;
5. Appuyer sur le piston de la seringue de dosage pour administrer la dose de PHEBURANE solution buvable dans la sonde nasogastrique/de gastrotomie ;
6. Après l'administration, la sonde doit être rincée à l'aide du volume adéquat d'eau tiède et purgée. Pour les adultes, 20 ml d'eau tiède doivent suffire. Pour les enfants pesant moins de 20 kg et les nouveaux-nés, utiliser 3 ml d'eau.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 31 juillet 2013
Date du dernier renouvellement : 21 mars 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Web de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
les Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Non applicable.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ETUI CARTON ET ETIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PHEBURANE 483 mg/g granulés
phénylbutyrate de sodium

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gramme de granulés contient 483 mg de phénylbutyrate de sodium.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

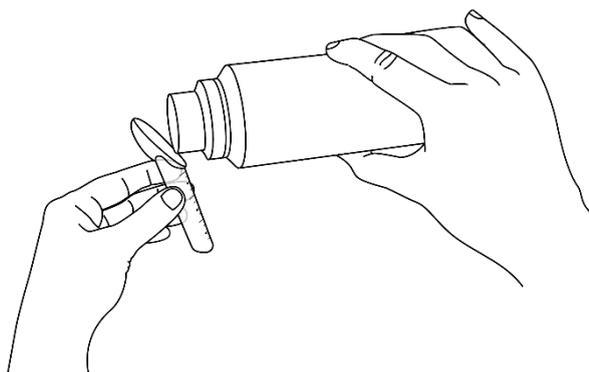
Contient du sodium et du saccharose.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés.
Etui carton: flacon de 174 g de granulés.
Flacon: 174 g granulés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Utiliser uniquement la cuillère-mesure fournie.



6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après la première ouverture, le médicament doit être utilisé dans les 45 jours.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eurocept International BV (Lucane Pharma)
Traggans 5
1244 RL Ankeveen
les Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/822/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

PHEBURANE 483 mg/g {Uniquement sur l'étui}

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTUI CARTON ET ÉTIQUETTE DU FLACON 100 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PHEBURANE 350 mg/ml solution buvable
phénylbutyrate de sodium

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml de solution buvable contient 350 mg de phénylbutyrate de sodium

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'aspartame et du sodium.
Étui carton : l'arôme cassis contient du propylène glycol.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution buvable

Étui carton

Un flacon de 100 ml de solution buvable
Un flacon de 3 ml d'arôme citron-menthe
Un flacon de 3 ml d'arôme cassis
Une seringue de dosage + un adaptateur pour flacon

Étiquette du flacon

100 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Utiliser uniquement la seringue de dosage fournie.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après la première ouverture, le médicament doit être utilisé dans un délai de 4 semaines.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eurocept International BV (Lucane Pharma)
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/822/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Étui carton :
PHEBURANE 350 mg/ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTUI CARTON ET ÉTIQUETTE DU FLACON 100 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PHEBURANE 350 mg/ml solution buvable
phénylbutyrate de sodium

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml de solution buvable contient 350 mg de phénylbutyrate de sodium

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'aspartame et du sodium.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution buvable

Étui carton

Un flacon de 100 ml de solution buvable
Une seringue de dosage + un adaptateur pour flacon

Étiquette du flacon

100 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Utiliser uniquement la seringue de dosage fournie.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREPTION

EXP

Après la première ouverture, le médicament doit être utilisé dans un délai de 4 semaines.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/822/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Étui carton :
PHEBURANE 350 mg/ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON D'ARÔME CASSIS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Arôme cassis pour Pheburane 350 mg/ml solution buvable

2. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Après la ouverture, le médicament doit être utilisé dans un délai de 4 semaines.

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 ml

6. AUTRE

Contenant du (E1520).

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

ÉTIQUETTE DU FLACON D'ARÔME CITRON-MENTHE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Arôme citron-menthe pour Pheburane 350 mg/ml solution buvable

2. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après la ouverture, le médicament doit être utilisé dans un délai de 4 semaines.

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

PHEBURANE 483 mg/g granulés Phénylbutyrate de sodium

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que PHEBURANE et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre PHEBURANE ?
3. Comment prendre PHEBURANE ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver PHEBURANE ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. Qu'est-ce que PHEBURANE, et dans quel cas est-il utilisé ?

PHEBURANE contient une substance active, le phénylbutyrate de sodium, qui est utilisé dans le traitement des patients atteints de troubles du cycle de l'urée. Ces troubles rares sont liés à une carence en certaines enzymes du foie nécessaires à l'élimination des déchets azotés sous forme d'ammoniaque.

L'azote est un élément de construction des protéines, lesquelles représentent une part essentielle de notre alimentation. L'azote s'accumule dans l'organisme après avoir mangé des protéines. Les déchets azotés se trouvent sous forme d'ammoniaque, lequel est particulièrement toxique pour le cerveau et entraîne, dans les cas sévères, une diminution de la conscience, voire un coma.

PHEBURANE aide l'organisme à éliminer les déchets azotés, réduisant ainsi le taux d'ammoniaque dans l'organisme. Cependant, PHEBURANE doit être associé à un régime hypoprotéinique qui est établi spécialement pour vous par le médecin et le(a) diététicien(ne). Vous devez suivre ce régime très soigneusement.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre PHEBURANE ?

Ne prenez jamais PHEBURANE, si vous :

- êtes allergique au phénylbutyrate de sodium ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- êtes enceinte.
- allaitez.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre PHEBURANE si vous :

- souffrez d'insuffisance cardiaque congestive (maladie cardiaque dans laquelle le cœur ne pompe pas assez de sang), ou d'une altération de la fonction rénale.
- souffrez d'une altération des fonctions des reins ou du foie, car PHEBURANE est éliminé de l'organisme par les reins et le foie.

PHEBURANE n'empêche pas la survenue d'éventuels épisodes aigus d'hyperammoniémie, un état qui constitue habituellement une urgence médicale. Si cela arrive, vous ressentirez des symptômes tels que nausées, vomissements, confusion et vous devrez contacter rapidement les secours.

Si vous devez subir des examens de laboratoire, il est important de rappeler à votre médecin que vous prenez PHEBURANE car le phénylbutyrate de sodium peut influencer certains résultats d'analyse (notamment taux sériques d'électrolytes ou de protéines, ou analyses de la fonction hépatique).

En cas de doute, il est indispensable de demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Autres médicaments et PHEBURANE

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez des médicaments contenant:

- du valproate (médicament antiépileptique),
- de l'halopéridol (utilisé dans certaines affections psychotiques),
- des corticoïdes (médicaments servant à soulager les zones inflammatoires du corps),
- du probénécide (pour le traitement de l'hyperuricémie [niveaux élevés d'acide urique dans le sang] associée à la goutte)

Ces médicaments peuvent modifier l'effet du PHEBURANE, et vous aurez besoin de contrôles sanguins plus fréquents. Si vous doutez de la composition de vos médicaments, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.

Grossesse et allaitement

N'utilisez pas PHEBURANE si vous êtes enceinte car ce médicament peut avoir des effets néfastes sur l'enfant à naître.

Si vous êtes en âge de procréer, **vous devez utiliser une contraception efficace pendant votre traitement par PHEBURANE**. Demandez conseil à votre médecin pour plus de détails.

N'utilisez pas PHEBURANE si vous allaitez car ce médicament peut passer dans le lait maternel et avoir des effets néfastes pour votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

PHEBURANE n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

PHEBURANE contient du sodium et du saccharose

Ce médicament contient 124 mg (5,4 mmol) de sodium par gramme de phénylbutyrate de sodium. Parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien si vous avez besoin de 3 g ou plus de ce médicament par jour pendant une période prolongée, surtout si vous devez suivre un régime à faible teneur en sel (sodium).

Ce médicament contient 768 mg de saccharose par gramme de phénylbutyrate de sodium. Ceci est à prendre en compte si vous êtes atteint de diabète sucré. Si votre médecin vous a informé d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre PHEBURANE

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

Posologie

La dose quotidienne de PHEBURANE sera calculée en fonction de votre tolérance aux protéines, de votre régime et de votre poids ou de votre surface corporelle. Vous devrez subir des examens de sang réguliers pour déterminer la dose quotidienne adaptée. Votre médecin vous indiquera la quantité de produit que vous devez prendre.

Mode d'administration

Vous devez prendre PHEBURANE par voie orale. En raison de sa lente dissolution, PHEBURANE ne doit pas être administré par gastrostomie (tube traversant l'abdomen pour atteindre l'estomac) ou sonde nasogastrique (tube reliant le nez à l'estomac).

PHEBURANE doit être pris en association avec un régime hypoprotéinique.

Vous devez prendre PHEBURANE à chaque repas ou prise de nourriture ; chez le petit enfant, jusqu'à 4 à 6 fois par jour.

Les doses de PHEBURANE prescrites par votre médecin sont exprimées en grammes de phénylbutyrate de sodium. Une cuillère-mesure graduée permettant de doser jusqu'à 3 g de phénylbutyrate de sodium en une fois est fournie avec ce médicament. Utilisez exclusivement cette cuillère-mesure pour mesurer la dose de PHEBURANE. La cuillère-mesure ne doit pas être utilisée pour d'autres médicaments.

Pour mesurer la dose :

- Les graduations sur la cuillère-mesure indiquent la quantité de PHEBURANE en grammes de phénylbutyrate de sodium. Prenez la dose prescrite par votre médecin.
- Versez les granules directement dans la cuillère-mesure comme indiqué sur la figure (sur l'emballage externe et dans cette notice).
- Tapotez une fois la cuillère sur la table pour avoir un niveau de granules horizontal et compléter si nécessaire.

Les granules peuvent être directement avalés à l'aide d'un verre d'eau (de jus de fruit, de préparations infantiles sans protéines) ou saupoudrés sur une cuillère à soupe d'aliments solides (purée, compote de pomme...). Dans ce cas, il est important que la prise soit immédiate, afin de préserver l'absence de goût du médicament.

Vous devrez prendre ce médicament et suivre un régime alimentaire à vie.

Si vous avez pris plus de PHEBURANE que vous n'auriez dû

Les patients ayant pris de très fortes doses de phénylbutyrate de sodium ont présenté :

- somnolence, fatigue, sensation de tête légère et moins fréquemment, confusion,
- maux de tête,
- modification du goût (perturbation du goût),
- diminution de l'audition,
- désorientation,
- troubles de la mémoire,
- aggravation de problèmes neurologiques existants.

Si vous présentez un de ces symptômes, contactez immédiatement votre médecin ou les urgences de l'hôpital le plus proche pour qu'un traitement adapté soit mis en route.

Si vous oubliez de prendre PHEBURANE

Vous devez prendre une dose avec le prochain repas aussi rapidement que possible, en respectant un délai d'au moins trois heures entre deux doses. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

En cas de vomissements persistants, vous devez contacter immédiatement votre médecin.

Effets indésirables très fréquents (concerne plus d'un utilisateur sur 10): règles irrégulières et aménorrhée (absence de règles).

Si vous avez une vie sexuelle active et que vos règles disparaissent, ne supposez pas que ceci est dû à PHEBURANE. Si tel est le cas, veuillez en parler à votre médecin, l'absence de règles pouvant être le signe d'une grossesse (voir la section Grossesse et Allaitement ci-dessus) ou d'une ménopause.

Effets indésirables fréquents (concerne plus d'un utilisateur sur 100): variations du nombre de cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes), variations de la concentration de bicarbonate dans le sang, diminution de l'appétit, dépression, irritabilité, maux de têtes, évanouissement, rétention d'eau (œdèmes), modification du goût, douleur abdominale, vomissements, nausées, constipation, odeur anormale de la peau, éruption, fonction rénale anormale, prise de poids, anomalie des tests de laboratoire.

Effets indésirables peu fréquents (concerne plus d'un utilisateur sur 1000): carence en globules rouges à cause d'un appauvrissement de la moelle osseuse, ecchymoses, altération du rythme cardiaque, saignement rectal, inflammation de l'estomac, ulcère gastrique, inflammation du pancréas.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver PHEBURANE

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

PHEBURANE doit être utilisé dans les 45 jours suivant la première ouverture.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient PHEBURANE

Le principe actif est le phénylbutyrate de sodium.

Chaque gramme de granulés contient 483 mg de phénylbutyrate de sodium.

Les autres composants sont : sphères de sucre (saccharose et amidon de maïs, voir rubrique 2 « PHEBURANE contient du saccharose »), hypromellose, éthylcellulose N7, macrogol 1500, povidone K25.

Qu'est-ce que PHEBURANE et contenu de l'emballage extérieur

PHEBURANE se présente sous forme de granulés blanchâtres.

Les granulés sont conditionnés en flacon (PEHD) muni d'un bouchon de sécurité enfant avec un dessiccant.

Chaque flacon contient 174 g de granulés.

Chaque boîte contient un flacon.

Une cuillère-mesure est fournie.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

les Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Lietuva

FrostPharma AB

Tel: +46 824 36 60

info@frostpharma.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

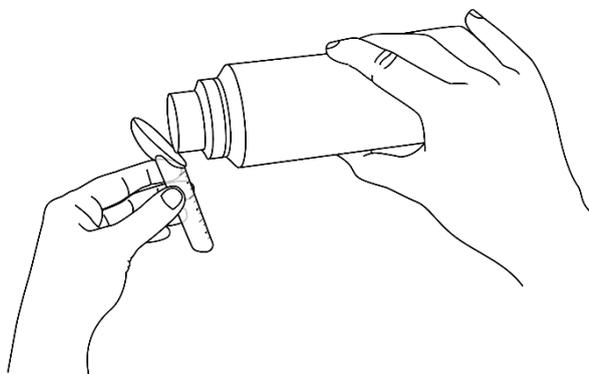
Sverige
FrostPharma AB
Tel: +46 824 36 60
info@frostpharma.com

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : <http://www.ema.europa.eu/>.

Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.



Notice : Information du patient

PHEBURANE 350 mg/ml solution buvable phénylbutyrate de sodium

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que PHEBURANE solution buvable et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre PHEBURANE
3. Comment prendre PHEBURANE
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver PHEBURANE
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que PHEBURANE et dans quels cas est-il utilisé

PHEBURANE contient une substance active, le phénylbutyrate de sodium, qui est utilisée dans le traitement des patients atteints de troubles du cycle de l'urée. Ces troubles rares sont liés à une carence en certaines enzymes hépatiques nécessaires à l'élimination des déchets azotés sous forme d'ammoniac.

L'azote est un élément de construction des protéines qui constituent un élément essentiel des aliments que nous mangeons. Comme l'organisme décompose les protéines après un repas, les déchets azotés présents sous la forme d'ammoniac s'accumulent, car l'organisme ne peut pas les éliminer. L'ammoniac est particulièrement toxique pour le cerveau et peut causer, dans des cas graves, une confusion, une léthargie, voire un coma.

PHEBURANE aide l'organisme à éliminer les déchets azotés, réduisant ainsi le taux d'ammoniac dans l'organisme. Cependant, PHEBURANE solution buvable doit être associé à un régime hypoprotéinique qui est établi spécialement pour vous par le médecin et le(la) diététicien(ne). Vous devez suivre ce régime très soigneusement.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre PHEBURANE

Ne prenez jamais PHEBURANE si vous :

- êtes allergique au phénylbutyrate de sodium ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- êtes enceinte.
- allaitez.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre PHEBURANE si vous :

- souffrez d'insuffisance cardiaque congestive (maladie cardiaque dans laquelle le cœur ne pompe pas assez de sang), ou d'une altération de la fonction rénale.

- souffrez d'une altération des fonctions des reins ou du foie, car PHEBURANE solution buvable est éliminé de l'organisme par les reins et le foie.

PHEBURANE n'empêche pas la survenue d'un excès d'ammoniac dans le sang, un état qui constitue habituellement une urgence médicale. Si cela arrive, vous ressentirez des symptômes tels que nausées, vomissements et confusion et vous devrez contacter rapidement les secours.

Si vous devez subir des examens de laboratoire, il est important de rappeler à votre médecin que vous prenez PHEBURANE solution buvable car le phénylbutyrate de sodium peut influencer certains résultats d'analyse (notamment les taux sériques d'électrolytes ou de protéines, ou les analyses de la fonction hépatique).

En cas de doute, demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Autres médicaments et PHEBURANE

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez des médicaments contenant :

- du valproate (un médicament antiépileptique),
- de l'halopéridol (utilisé dans certaines affections psychotiques),
- des corticoïdes (médicaments servant à soulager les zones inflammatoires du corps),
- du probénécide (pour le traitement de l'hyperuricémie [niveaux élevés d'acide urique dans le sang] associée à la goutte).

Ces médicaments peuvent modifier l'effet du PHEBURANE, et vous aurez besoin de contrôles sanguins plus fréquents. Si vous doutez de la composition de vos médicaments, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.

Grossesse et allaitement

N'utilisez pas PHEBURANE si vous êtes enceinte car ce médicament peut avoir des effets néfastes sur l'enfant à naître.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, **vous devez utiliser une contraception fiable pendant votre traitement par PHEBURANE**. Demandez conseil à votre médecin pour plus de détails.

N'utilisez pas PHEBURANE si vous allaitez car ce médicament peut passer dans le lait maternel et avoir des effets néfastes pour votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

PHEBURANE solution buvable n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

PHEBURANE solution buvable contient du sodium

Ce médicament contient 124 mg (5,4 mmol) de sodium (principal composant du sel de cuisine/de table) par gramme de phénylbutyrate de sodium. Cela correspond à 6,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal de sodium pour un adulte.

La dose maximale journalière de ce médicament contient 2,5 g de sodium, ce qui correspond à 125 % de l'apport quotidien maximal recommandé pour un adulte.

Parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien si vous avez besoin de 3 g ou plus de ce médicament par jour pendant une période prolongée, surtout si vous devez suivre un régime à faible teneur en sel (sodium).

PHEBURANE solution buvable contient de l'aspartame

Ce médicament contient 5,7 mg d'aspartame par gramme de phénylbutyrate de sodium. L'aspartame est une source de phénylalanine. Cela peut être néfaste si vous souffrez de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare qui entraîne l'accumulation de phénylalanine faute d'élimination efficace par le corps.

L'arôme cassis contient du propylène glycol

Cet arôme contient 26,55 mg de propylène glycol par goutte.

Si votre bébé est âgé de moins de 4 semaines, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de lui donner ce médicament, en particulier si le bébé reçoit d'autres médicaments contenant du propylène glycol ou de l'alcool.

3. Comment prendre PHEBURANE solution buvable

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

Posologie

La dose quotidienne de PHEBURANE solution buvable sera calculée en fonction de votre poids ou votre surface corporelle corps et ajustée selon votre tolérance aux protéines et votre régime alimentaire. Vous devrez effectuer des analyses de sang régulières pour déterminer la dose quotidienne adaptée. Votre médecin vous indiquera la quantité de liquide que vous devez prendre.

Mode d'administration

PHEBURANE solution buvable doit être pris pendant les repas.

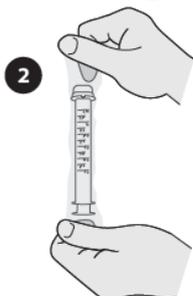
Utilisez uniquement la seringue de dosage fournie avec PHEBURANE solution buvable pour mesurer une dose de PHEBURANE solution buvable. N'utilisez pas d'autres dispositifs/cuillères/seringues pour administrer une dose. La seringue est graduée de 0,5 g à 3 g par incréments de 0,25. La graduation de la seringue de dosage correspond aux grammes de phénylbutyrate de sodium. Suivez les instructions ci-dessous pour administrer PHEBURANE solution buvable :

Administration par voie orale

1. Ouvrez le flacon de PHEBURANE solution buvable en appuyant sur le bouchon et en le tournant vers la gauche.



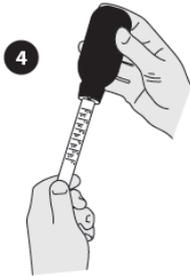
2. Sortez la seringue de dosage certifiée CE avec l'adaptateur pour flacon du sachet.



3. Placez (insérez) l'adaptateur pour flacon dans le goulot du flacon, avec la seringue dans l'adaptateur.



4. Mettez le flacon à l'envers.



5. Prélevez la quantité requise de PHEBURANE solution buvable dans le flacon (équivalente au nombre de grammes de phénylbutyrate de sodium prescrits par votre médecin) à l'aide de la seringue de dosage.



6. Détachez la seringue de dosage contenant PHEBURANE solution buvable de l'adaptateur et versez la quantité de PHEBURANE solution buvable présente dans la seringue de dosage dans un verre contenant 20 ml d'eau minimum.



7. Fermez le flacon de PHEBURANE solution buvable sans enlever l'adaptateur pour flacon inséré dans le goulot du flacon.



8. Si vous utilisez la boîte **avec arômes**, ajoutez **une goutte** de l'arôme de votre choix (cassis ou citron-menthe) au contenu du verre d'eau ; remuez doucement puis consommez

(si une goutte d'arôme ne suffit pas à obtenir un goût suffisamment intense, vous pouvez mettre 2 gouttes).

Si vous utilisez la boîte **avec arômes**, mélangez en agitant doucement et buvez.



9. Après chaque administration, lavez la seringue à l'eau froide ou tiède.



PHEBURANE solution buvable doit être pris avec un régime spécial pauvre en protéines.

Vous devez prendre PHEBURANE solution buvable à chaque repas ou prise alimentaire. Chez les petits enfants, cela peut être 4 à 6 fois par jour.

PHEBURANE solution buvable peut également être administré par sonde nasogastrique ou de gastrotomie. PHEBURANE solution buvable peut être administré à l'aide de sondes mesurant 2 mm de diamètre (7-8 French) et plus. Utilisez la seringue orale fournie pour mesurer votre dose et suivez les instructions ci-dessous :

Préparation pour l'administration par sonde nasogastrique ou de gastrotomie

1. Suivez les étapes 1 à 5 du *Mode d'administration par voie orale* ;
2. La solution buvable de Pheburane est prête à l'emploi et ne nécessite aucune dilution ;
3. En cas d'utilisation dans une sonde nasogastrique/de gastrotomie, **n'ajoutez pas l'arôme** ;
4. Insérez l'extrémité de la seringue remplie du médicament sur l'extrémité de la sonde nasogastrique/de gastrotomie ;
5. Appuyez sur le piston de la seringue de dosage pour administrer la dose prescrite de PHEBURANE solution buvable dans la sonde nasogastrique/de gastrotomie ;
6. Après chaque administration, la sonde doit être rincée une fois à l'aide du volume adéquat d'eau tiède et purgée. Pour les adultes, 20 ml d'eau tiède doivent suffire. Pour les enfants pesant moins de 20 kg et les nouveaux-nés, utiliser 3 ml d'eau.

Vous devrez prendre ce médicament et suivre un régime spécial tout au long de votre vie.

Si vous avez pris plus de PHEBURANE solution buvable que vous n'auriez dû

Les patients ayant pris de très fortes doses de phénylbutyrate de sodium ont présenté :

- somnolence, fatigue, étourdissements et moins fréquemment, confusion ;
- maux de tête ;
- modification du goût (perturbation du goût) ;
- diminution de l'audition ;
- désorientation ;

- troubles de la mémoire ;
- aggravation de problèmes neurologiques existants.

Si vous présentez un de ces symptômes, contactez immédiatement votre médecin ou les urgences de l'hôpital le plus proche pour qu'un traitement adapté soit mis en route.

Si vous oubliez de prendre PHEBURANE solution buvable

Vous devez prendre une dose avec le prochain repas aussi rapidement que possible, en respectant un délai d'au moins trois heures entre deux doses. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

En cas de vomissements persistants, vous devez contacter immédiatement votre médecin.

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10)

règles irrégulières et absence de règles chez les femmes fertiles.

Si vous avez une vie sexuelle active et que vos règles disparaissent, ne supposez pas que ceci est dû à PHEBURANE solution buvable. Si tel est le cas, veuillez en parler à votre médecin, l'absence de règles pouvant être le signe d'une grossesse (voir la section « Grossesse et Allaitement » ci-dessus) ou de la ménopause.

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher plus de 1 personne sur 100)

variations du nombre de cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes), variations de la concentration de bicarbonate dans le sang, diminution de l'appétit, dépression, irritabilité, maux de tête, évanouissement, rétention d'eau (œdèmes), modification du goût (perturbation du goût), douleur abdominale, vomissements, nausées, constipation, odeur anormale de la peau, éruption cutanée, fonction rénale anormale, prise de poids, anomalie des analyses de laboratoire.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher plus de 1 personne sur 1 000)

carence en globules rouges à cause d'un appauvrissement de la moelle osseuse, ecchymoses, altération du rythme cardiaque, saignement rectal, inflammation de l'estomac, ulcère gastrique, inflammation du pancréas.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver PHEBURANE solution buvable

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas PHEBURANE solution buvable après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

PHEBURANE solution buvable doit être utilisé dans un délai de 4 semaines après la première ouverture. Le flacon doit être jeté même s'il n'est pas vide.

Le flacon d'arôme doit être utilisé dans un délai de 4 semaines après la première ouverture. Le flacon doit être jeté même s'il n'est pas vide.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Il existe 2 types de boîtes, à savoir une boîte avec et une boîte sans arômes.

Ce que contient PHEBURANE solution buvable

- Le principe actif est le phénylbutyrate de sodium. Chaque ml de liquide contient 350 mg de phénylbutyrate de sodium.
- Les autres composants sont les suivants : eau purifiée, aspartame (E951), sucralose (E955), glycérol (E422), hydroxyéthylcellulose (E1525) (Voir rubrique 2 « PHEBURANE solution buvable contient de l'aspartame »).

La boîte avec arômes contient également :

Arômes :

- L'arôme cassis contient de l'arôme cassis et menthe ainsi que du propylène glycol (E1520).
- L'arôme citron-menthe contient de l'arôme citron et menthe.

Comment se présente PHEBURANE solution buvable et contenu de l'emballage extérieur

PHEBURANE solution buvable est un liquide clair, incolore à jaune pâle.

Chaque boîte contient :

- Un flacon en verre ambré contenant 100 ml de solution buvable et fermé à l'aide d'un bouchon en plastique résistant aux enfants ;
- Une seringue de dosage graduée de 0,5 g à 3 g par incréments de 0,25 pour mesurer la dose en grammes de phénylbutyrate de sodium.
- Un adaptateur pour flacon ;

La boîte avec arômes contient également :

- Un flacon en verre ambré contenant 3 ml d'arôme citron-menthe ;
- Un flacon en verre ambré contenant 3 ml d'arôme cassis.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Web de l'Agence européenne du médicament : <http://www.ema.europa.eu>.

Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.