

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO**  
**MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

PHEBURANE 483 mg/g granulado

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

### Excipiente(s) com efeito conhecido:

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Granulado.

Grânulos de cor branca a bege claro.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

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

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

### 4.2 Posologia e modo de administração

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

#### Posologia

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

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

- 450 - 600 mg/kg/dia, em recém-nascidos, bebés e crianças com menos de 20 kg de peso
- 9,9 - 13,0 g/m<sup>2</sup>/dia em crianças com mais de 20 kg de peso, adolescentes e adultos.

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

#### Controlo terapêutico

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

### Controlo nutricional

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

Em doentes cujo diagnóstico aponte para uma *forma neonatal* de deficiência de carbamilfosfato sintetase ou de ornitina transcarbamilase, é necessário um suplemento de citrulina ou arginina, numa dose de 0,17 g/kg/dia ou 3,8 g/m<sup>2</sup>/dia.

Um suplemento de arginina é necessário para doentes diagnosticados com uma deficiência de argininosuccinato sintetase, numa dose de 0,4-0,7 g/kg/dia ou de 8,8-15,4 g/m<sup>2</sup>/dia.

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

### Populações especiais

#### Compromisso renal e hepático

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

#### Modo de administração

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

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

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

### **4.3 Contraindicações**

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

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Conteúdo de eletrólitos clinicamente importantes

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

### Considerações gerais

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

#### Excipientes com efeito conhecido

- Este medicamento contém 124 mg (5,4 mmol) de sódio por grama de granulado, equivalente a 6,2% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto. A dose diária máxima deste produto contém 2,5 g de sódio por 20 gramas de granulado, equivalente a 125% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

PHEBURANE é considerado como tendo um elevado nível de sódio. Este facto deve ser particularmente tido em conta para as pessoas que seguem uma dieta com pouco sal.

- Este medicamento contém 768 mg de sacarose por grama de granulado. Este facto deve ser tido em conta nos doentes com *diabetes mellitus*. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarose-isomaltase não devem tomar este medicamento.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

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

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

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

##### Gravidez

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

##### Amamentação

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

##### Fertilidade

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

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

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

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

#### Lista tabelada de reações adversas

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

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

#### Descrição de reações adversas selecionadas

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

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

## 4.9 Sobredosagem

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

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

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

#### Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

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

#### Eficácia e segurança clínicas

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

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

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

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

#### População pediátrica

Antigamente, a *apresentação de início neonatal* de perturbações do ciclo da ureia era quase sempre fatal durante o primeiro ano de vida, mesmo quando tratada por meio de diálise peritoneal e aminoácidos essenciais ou seus análogos isentos de azoto. Com a hemodiálise, a utilização de vias alternativas de excreção do azoto residual (fenilbutirato de sódio, benzoato de sódio e fenilacetato de

sódio), uma restrição de proteínas na dieta e, em alguns casos, um suplemento de aminoácidos essenciais, a taxa de sobrevivência nos recém-nascidos diagnosticados após o nascimento (mas dentro do primeiro mês de vida) aumentou em cerca de 80%, verificando-se agora que a maior parte dos casos fatais ocorre durante um episódio de encefalopatia hiperamonêmica aguda. Os doentes com doença de início neonatal apresentavam uma elevada incidência de atraso mental.

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

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

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

### Absorção

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

### Distribuição

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

### Biotransformação

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

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

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

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

### Excreção

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

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

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

Com a administração subcutânea de fenilacetato em doses elevadas (190 - 474 mg/kg) a crias de rato, observou-se uma redução na proliferação e um aumento na perda de neurónios, bem como uma redução na mielina do SNC. A maturação de sinapses cerebrais foi retardada e o número de terminações nervosas funcionais no cérebro sofreu uma redução, o que resultou num crescimento cerebral afetado (ver secção 4.6).

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

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

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Esferas de açúcar (sacarose e amido de milho),  
Hipromelose,  
Etilcelulose N7,  
Macrogol 1500,  
Povidona K25.

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

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

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não aplicável.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

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



É fornecida uma colher-medida calibrada.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

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

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

#### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Holanda

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

EU/1/13/822/001

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

Data da primeira autorização: 31 de julho de 2013

Data da última renovação: 21 de março de 2018

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

PHEBURANE 350 mg/ml solução oral

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução oral contém 350 mg de fenilbutirato de sódio.

### Excipiente(s) com efeito conhecido

#### *PHEBURANE 350 mg/ml solução oral*

Cada dose de 1 g de fenilbutirato de sódio contém 5,7 mg de aspartame e 124 mg (5,4 mmol) de sódio.

#### *Aroma de groselha-negra*

Cada gota de aroma de groselha-negra contém 26,55 mg de propilenoglicol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral.

Líquido transparente, incolor a amarelo-pálido.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

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

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

### 4.2 Posologia e modo de administração

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

#### Posologia

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

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

- 450-600 mg/kg/dia em recém-nascidos, bebés e crianças com menos de 20 kg de peso.
- 9,9-13 g/m<sup>2</sup>/dia em crianças com mais de 20 kg de peso, adolescentes e adultos.

A segurança e a eficácia de doses superiores a 20 g/dia de fenilbutirato de sódio não foram estabelecidas.

#### *Controlo terapêutico*

Os níveis plasmáticos de amónia, arginina, aminoácidos essenciais (especialmente aminoácidos de cadeia ramificada), carnitina e proteínas séricas deverão ser mantidos dentro dos limites normais. A glutamina plasmática deve ser mantida a níveis inferiores a 1000 µmol/l.

#### *Controlo nutricional*

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

Em doentes cujo diagnóstico aponte para uma forma de *início neonatal* de deficiência de carbamilsfosfato sintetase ou de ornitina transcarbamilase, é necessário um suplemento de citrulina ou arginina, numa dose de 0,17 g/kg/dia ou 3,8 g/m<sup>2</sup>/dia.

É necessário um suplemento de arginina para doentes diagnosticados com uma deficiência de argininosuccinato sintetase, numa dose de 0,4-0,7 g/kg/dia ou de 8,8-15,4 g/m<sup>2</sup>/dia.

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

#### *Populações especiais*

##### Compromisso renal e hepático

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

##### *População pediátrica*

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

- 450-600 mg/kg/dia em recém-nascidos, lactentes e crianças com menos de 20 kg de peso.
- 9,9-13 g/m<sup>2</sup>/dia em crianças com mais de 20 kg de peso.

##### Modo de administração

PHEBURANE solução oral deve ser administrado por via oral.

A dose diária total deve ser dividida em partes iguais e administrada a cada refeição ou amamentação (por exemplo, 4-6 vezes por dia no caso de crianças mais pequenas).

É fornecida uma seringa doseadora, com um adaptador de pressão para frasco (PIBA) para uma medição exata da dose prescrita de solução oral. O PIBA permite acoplar a seringa doseadora ao frasco e dosar PHEBURANE solução oral.

Apenas a seringa doseadora fornecida com PHEBURANE solução oral deve ser usada para medir uma dose de PHEBURANE solução oral. Não devem ser utilizados outros dispositivos/colheres/seringas para administrar PHEBURANE solução oral.

A seringa está graduada em gramas de fenilbutirato de sódio (de 0,5 g a 3 g de fenilbutirato de sódio).

PHEBURANE solução oral também pode ser administrado por tubos nasogástricos ou de gastrostomia.

As instruções para a administração oral e administração por tubo nasogástrico ou de gastrostomia são fornecidas na secção 6.6.

### 4.3 Contraindicações

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

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Conteúdo de eletrólitos clinicamente importantes

- Cada grama de PHEBURANE solução oral (2,86 ml de PHEBURANE solução oral) contém 124 mg (5,4 mmol) de sódio. A dose diária máxima de fenilbutirato de sódio é de 20 g (57,14 ml de PHEBURANE solução oral), o que aporta uma quantidade associada de: 2,5 g (108 mmol) de sódio por 20 g de fenilbutirato de sódio, que é a dose diária máxima. Por conseguinte, PHEBURANE deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva ou com grave insuficiência renal e em condições clínicas em que se verifique retenção de sódio com edema.
- Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados durante o tratamento, uma vez que a excreção renal de fenilacetilglutamina pode induzir uma perda de potássio por via urinária.

#### Considerações gerais

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

#### Excipientes com efeito conhecido

##### *PHEBURANE 350 mg/ml solução oral*

- Este medicamento contém 124 mg (5,4 mmol) de sódio por dose de 1 g de fenilbutirato de sódio, equivalente a 6,2% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.  
A dose diária máxima deste medicamento contém 2,5 g de sódio, equivalente a 125% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.  
PHEBURANE solução oral é considerado como tendo um elevado nível de sódio. Este facto deve ser particularmente tido em conta para as pessoas que seguem uma dieta com pouco sal.
- Este medicamento contém 5,7 mg de aspartame por dose de 1 g de fenilbutirato de sódio. O aspartame é uma fonte de fenilalanina. Pode ser prejudicial para pessoas com fenilcetonúria (PKU), uma doença genética rara em que a fenilalanina se acumula porque o organismo não a consegue remover adequadamente. Não estão disponíveis dados não clínicos nem clínicos para avaliar o uso de aspartame (E951) em bebés com menos de 12 semanas de idade.

##### *Aroma de groselha-negra*

O aroma de groselha-negra contém 26,55 mg de propilenoglicol por gota.

Se o seu bebé tem menos de 4 semanas de idade, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de administrar este medicamento, especialmente se estão a ser dados ao seu bebé outros medicamentos que contenham propilenoglicol ou álcool.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

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

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

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

##### Gravidez

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

##### Amamentação

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

##### Fertilidade

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

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

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

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

##### Lista tabelada de reações adversas

Todas as reações adversas estão enumeradas na tabela a seguir, por classe de sistemas de órgãos e por frequência. A frequência é definida como muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), muito raros ( $< 1/10\ 000$ ),

desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

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

#### Descrição de reações adversas selecionadas

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

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

### **4.9 Sobredosagem**

Ocorreu um caso de sobredosagem num bebé de 5 meses com uma dose única accidental de 10 g (1370 mg/kg). O paciente desenvolveu diarreia, irritabilidade e acidose metabólica com hipocaliemia. O paciente recuperou nas 48 horas que se seguiram ao tratamento sintomático. Estes sintomas são consistentes com a situação de acumulação de fenilacetato, que revelou neurotoxicidade limitativa da dose quando administrado por via intravenosa em doses até 400 mg/kg/dia. As manifestações de neurotoxicidade foram predominantemente sonolência, fadiga e

atordoamento. Manifestações menos frequentes foram confusão, cefaleia, disgeusia, hipoacusia, desorientação, deficiência de memória e exacerbação de uma neuropatia preexistente.

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

#### Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

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

#### Eficácia e segurança clínicas

Com base em estudos sobre a excreção de fenilacetilglutamina em doentes com perturbações do ciclo da ureia, é possível calcular que, por cada grama de fenilbutirato de sódio administrado, se produz 0,12 a 0,15 g de nitrofenilacetilglutamina. Consequentemente, o fenilbutirato de sódio reduz os níveis de glutamina e amónia elevados no plasma em doentes com perturbações do ciclo de ureia. É importante que o diagnóstico seja efetuado precocemente e que o tratamento seja iniciado logo de imediato para melhorar a sobrevivência e os resultados clínicos.

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

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

#### População pediátrica

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

Em doentes diagnosticados durante a gestação e tratados antes de qualquer episódio de encefalopatia hiperamonémica, a taxa de sobrevivência foi de 100%, mas, mesmo assim, muitos destes doentes demonstraram posteriormente um distúrbio cognitivo ou outros défices neurológicos.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

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

### Absorção

O fenilbutirato é rapidamente absorvido em jejum. Num estado pós-ingestão de alimentos no estudo farmacocinético aberto de dose única (CPA 537-21), após uma única dose oral de 5 g de fenilbutirato de sódio, sob a forma de solução oral, níveis plasmáticos mensuráveis de fenilbutirato foram detetados 10 minutos após a administração. O tempo médio para atingir a concentração máxima foi de 0,5 horas e a concentração máxima média foi de 150,44 µg/ml. A semivida de eliminação foi calculada como sendo de 0,63 horas.

### Distribuição

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

### Biotransformação

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

Estudos realizados com doses intravenosas elevadas de fenilacetato demonstraram uma farmacocinética não linear, caracterizada por um metabolismo em fenilacetilglutamina saturável. A administração de doses repetidas com fenilacetato mostrou evidências de uma indução da “clearance”.

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

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



## Excreção

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

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

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

Com a administração subcutânea de fenilacetato em doses elevadas (190-474 mg/kg) a crias de rato, observou-se uma redução na proliferação e um aumento na perda de neurónios, bem como uma redução na mielina do SNC. A maturação de sinapses cerebrais foi retardada e o número de terminações nervosas funcionais no cérebro sofreu uma redução, o que resultou num crescimento cerebral afetado (ver secção 4.6).

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

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

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Solução oral

Água purificada  
Aspartame (E951)  
Sucralose  
Glicerol  
Hidroxietilcelulose

#### Aromas

*Aroma de groselha-negra*  
Aroma de groselha-negra e hortelã contendo propilenoglicol (E1520).

*Aroma de hortelã-limão*  
Aroma de limão e hortelã.

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

#### Solução oral

Frasco por abrir: 3 anos  
Após a primeira abertura: 4 semanas

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco de vidro âmbar contendo 100 ml, fechado com uma tampa de plástico resistente à abertura por crianças.

Cada embalagem contém:

- Um frasco de vidro âmbar contendo 100 ml de PHEBURANE solução oral.
- Um frasco de vidro âmbar contendo 3 ml de aroma de hortelã-limão.
- Um frasco de vidro âmbar contendo 3 ml de aroma de groselha-negra.
- Uma seringa doseadora, graduada dos 0,5 g aos 3 g em incrementos de 0,25, com o adaptador para frasco (PIBA) acoplado. A graduação da seringa doseadora reflete os gramas de fenilbutirato de sódio.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

A solução oral de PHEBURANE está pronta a ser utilizada.

##### Administração por via oral

1. O frasco de PHEBURANE solução oral deve ser aberto empurrando a tampa para baixo e rodando-a para a esquerda;
2. A seringa doseadora com marcação CE está acoplada ao adaptador para frasco;
3. O adaptador para frasco deve ser colocado/empurrado para dentro do gargalo do frasco aberto com a seringa encaixada no mesmo;
4. O frasco deve ser invertido;
5. A dose necessária de PHEBURANE (ver secção 4.2) deve ser extraída do frasco (equivalente ao número de gramas de fenilbutirato de sódio prescrito e de acordo com a quantidade a ser administrada com a respetiva refeição) utilizando a seringa doseadora;
6. A seringa doseadora contendo PHEBURANE deve ser retirada do adaptador para frasco e a quantidade de PHEBURANE solução oral deve ser vertida da seringa doseadora para um copo com, pelo menos, 20 ml de água;
7. PHEBURANE solução oral tem um sabor neutro. Para melhorar o sabor, uma gota do aroma preferido pode ser adicionada ao conteúdo do copo de água, misturando suavemente antes de ingerir (se uma gota do aroma não proporcionar a intensidade de sabor pretendida, o doente pode usar 2 gotas);
8. O frasco com PHEBURANE solução oral deve ser fechado, sem remover o adaptador para frasco inserido no gargalo do frasco.

##### Preparação para administração por tubo nasogástrico ou tubo de gastrostomia

PHEBURANE solução oral pode ser administrado com tubos de 2 mm (7-8 Fr) ou mais de diâmetro.

Nos doentes que tenham de receber fenilbutirato de sódio, permanentemente ou em certas alturas do dia (por exemplo, à noite), através de um tubo nasogástrico ou tubo/botão de gastrostomia, estas vias podem ser usadas para administrar PHEBURANE solução oral seguindo as instruções abaixo:

1. Devem ser seguidos os passos 1 a 5, acima, relativos à administração por via oral;
2. A solução oral de PHEBURANE está pronta a ser utilizada, não sendo necessária qualquer diluição;
3. Quando usado através do tubo nasogástrico/de gastrostomia, o aroma não deve ser adicionado;
4. A ponta da seringa cheia com o medicamento deve ser inserida na ponta do tubo nasogástrico/de gastrostomia;
5. Deve ser utilizado o êmbolo da seringa doseadora para administrar a dose de PHEBURANE solução oral no tubo nasogástrico/de gastrostomia;
6. O tubo deve ser lavado uma vez com o volume adequado de água tépida e depois deve ficar a drenar após a administração. Para adultos, deve utilizar-se 20 ml de água tépida. Para crianças com peso inferior a 20 kg e recém-nascidos, utilize 3 ml de água.

#### Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Países Baixos

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

EU/1/13/822/006

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

Data da primeira autorização: 31 de julho de 2013

Data da última renovação: 21 de março de 2018

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **ANEXO II**

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

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

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

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Holanda

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

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

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

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

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

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

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

Não aplicável.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**EMBALAGEM E RÓTULO DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

PHEBURANE 483 mg/g granulado  
fenilbutirato de sódio

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

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

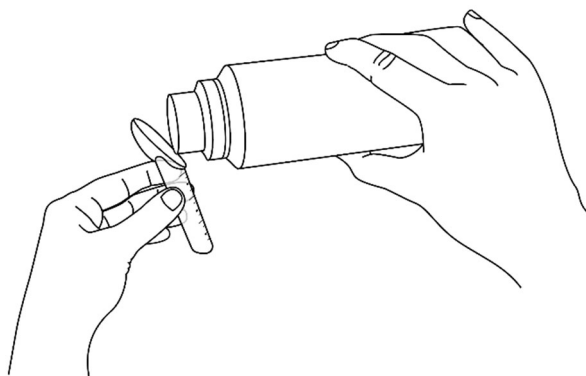
Contém sódio e sacarose.  
Consultar folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

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

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

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





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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

**VAL.**

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

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

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

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

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

EU/1/13/822/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

PHEBURANE 483 mg/g {Apenas para embalagem}

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO DO FRASCO 100 ml**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

PHEBURANE 350 mg/ml solução oral  
fenilbutirato de sódio

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

Cada ml de solução oral contém 350 mg de fenilbutirato de sódio

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém aspartame e sódio.

Embalagem: O aroma de groselha-negra contém propilenoglicol  
Consultar folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução oral

Embalagem

Um frasco com 100 ml de solução oral  
Um frasco com 3 ml de aroma de hortelã-limão  
Um frasco com 3 ml de aroma de groselha-negra  
Uma seringa doseadora + adaptador para frasco

Rótulo do frasco

100 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Utilizar apenas a seringa doseadora fornecida.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Deitar fora 4 semanas após a primeira abertura.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

EU/1/13/822/006

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Embalagem:  
PHEBURANE 350 mg/ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA AROMA DE GROSELHA-NEGRA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aroma de groselha-negra para Pheburane 350 mg/ml solução oral

**2. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.  
Deitar fora 4 semanas após a primeira abertura.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

3 ml

**6. OUTROS**

Contendo (E1520).

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA AROMA DE HORTELÃ-LIMÃO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Aroma de hortelã-limão para Pheburane 350 mg/ml solução oral

**2. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.  
Deitar fora 4 semanas após a primeira abertura.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

3 ml

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**



## Folheto informativo: Informação para o doente

### PHEBURANE 483 mg/g granulado

Fenilbutirato de sódio

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

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

#### **O que contém este folheto:**

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

#### **1. O que é PHEBURANE e para que é utilizado**

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

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

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

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar PHEBURANE**

##### **Não tome PHEBURANE:**

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

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar PHEBURANE

- se sofre de insuficiência cardíaca congestiva (um tipo de doença cardíaca em que o coração não consegue bombear sangue suficiente para o organismo) ou de uma redução da função dos rins

- se tem redução da função dos rins ou do fígado, uma vez que o PHEBURANE é eliminado do organismo através dos rins e do fígado.

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

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

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

### **Outros medicamentos e PHEBURANE**

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

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

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

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

### **Gravidez e amamentação**

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

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

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

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

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

### **PHEBURANE contém sódio e sacarose**

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

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

### 3. Como tomar PHEBURANE

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

#### **Dosagem**

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

#### **Método de administração**

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

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

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

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

Para medir a dose:

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

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

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

#### **Se tomar mais PHEBURANE do que deveria**

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

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

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

### **Caso se tenha esquecido de tomar PHEBURANE**

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

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

### **4. Efeitos secundários possíveis**

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

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

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

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

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

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

### **Comunicação de efeitos secundários**

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

### **5. Como conservar PHEBURANE**

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

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

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

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

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de PHEBURANE

A substância ativa é fenilbutirato de sódio.

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

Os outros componentes são esferas de açúcar (sacarose e amido de milho, ver secção 2 “PHEBURANE contém sacarose”), hipromelose, etilcelulose N7, macrogol 1500 e povidona K25.

### Qual o aspecto de PHEBURANE e conteúdo da embalagem

PHEBURANE granulado é de cor branca a bege claro.

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

Cada frasco contém 174 g de granulado.

Cada embalagem contém 1 frasco.

É fornecida uma colher-medida calibrada.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Holanda

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

#### België/Belgique/Belgien

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](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

Tel: + 33 153 868 750

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

#### Danmark

FrostPharma AB

Tlf: +45 808 20 101

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

#### Malta

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

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

#### Deutschland

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)

#### Eesti

FrostPharma AB

#### Norge

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)

### **Latvija**

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

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

### **Slovenská republika**

Lucane Pharma  
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)

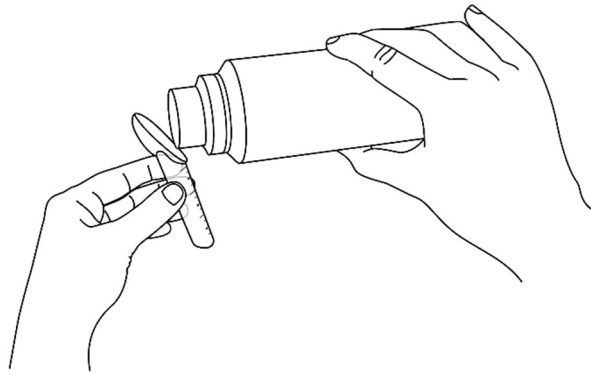
### **United Kingdom**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

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

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



## Folheto informativo: Informação para o doente

### **PHEBURANE 350 mg/ml solução oral** fenilbutirato de sódio

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

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

#### **O que contém este folheto:**

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

#### **1. O que é PHEBURANE e para que é utilizado**

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

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

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

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar PHEBURANE**

##### **Não tome PHEBURANE:**

- se tem alergia ao fenilbutirato de sódio ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se está grávida;
- se está a amamentar.

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar PHEBURANE:

- se sofre de insuficiência cardíaca congestiva (um tipo de doença cardíaca em que o coração não consegue bombear sangue suficiente para o organismo) ou de uma redução da função dos rins;



- se tem redução da função dos rins ou do fígado, uma vez que PHEBURANE solução oral é eliminado do organismo através dos rins e do fígado.

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

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

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

### **Outros medicamentos e PHEBURANE**

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

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

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

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

### **Gravidez e amamentação**

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

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

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

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

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

### **PHEBURANE solução oral contém sódio**

Este medicamento contém 124 mg (5,4 mmol) de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada dose de 1 g de fenilbutirato de sódio. Isto é equivalente a 6,2% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

A dose diária máxima deste medicamento contém 2,5 g de sódio. Isto é equivalente a 125% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se precisar de 3 ou mais gramas diariamente durante um período prolongado, especialmente se foi aconselhado a seguir uma dieta com pouco sal (sódio).

### **PHEBURANE solução oral contém aspartame**

Este medicamento contém 5,7 mg de aspartame por dose de 1 g de fenilbutirato de sódio. O aspartame é uma fonte de fenilalanina. Pode ser prejudicial se tiver fenilcetonúria (PKU), uma doença genética rara em que a fenilalanina se acumula porque o seu organismo não a consegue remover adequadamente.

### **O aroma de groselha-negra contém propilenoglicol**

Este medicamento contém 26,55 mg de propilenoglicol em cada gota.

Se o seu bebé tem menos de 4 semanas de idade, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de administrar este medicamento, especialmente se estão a ser dados ao seu bebé outros medicamentos que contenham propilenoglicol ou álcool.

### **3. Como tomar PHEBURANE solução oral**

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

#### **Dose**

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

#### **Modo de administração**

PHEBURANE solução oral deve ser tomado com as refeições.

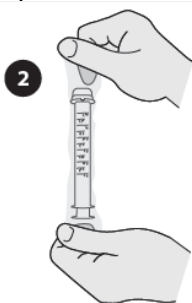
Use apenas a seringa doseadora fornecida com PHEBURANE solução oral para medir uma dose de PHEBURANE solução oral. Não use outros dispositivos/colheres/seringas para administrar uma dose. A seringa está graduada dos 0,5 g aos 3 g em incrementos de 0,25. A graduação da seringa doseadora reflete os gramas de fenilbutirato de sódio. Siga as instruções abaixo para administrar PHEBURANE solução oral:

#### **Administração por via oral**

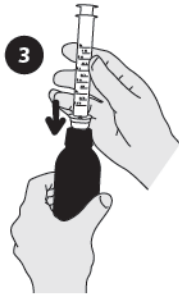
1. Abra o frasco de PHEBURANE solução oral empurrando a tampa para baixo e rodando-a para a esquerda.



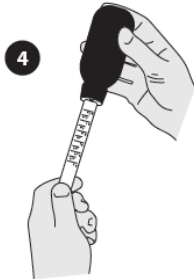
2. Retire da saqueta a seringa doseadora com marcação CE com o adaptador para frasco acoplado.



3. Coloque (empurre) o adaptador no gargalo do frasco com a seringa encaixada no adaptador.



4. Inverta o frasco.



5. Extraia a quantidade necessária de PHEBURANE solução oral do frasco (equivalente ao número de gramas de fenilbutirato de sódio prescrito pelo seu médico) utilizando a seringa doseadora.



6. Retire a seringa doseadora contendo PHEBURANE solução oral do adaptador e verta a quantidade de PHEBURANE solução oral contida na seringa doseadora para um copo com, pelo menos, 20 ml de água.



7. Feche o frasco com PHEBURANE solução oral sem remover o adaptador para frasco inserido no gargalo do frasco.



8. Adicione **uma gota** do aroma da sua preferência (groselha-negra ou hortelã-limão) ao conteúdo do copo de água, misture suavemente e depois beba (se uma gota do aroma não proporcionar a intensidade de sabor pretendida, pode usar 2 gotas).



9. Após cada administração, lave a seringa apenas com água fria ou tépida.



CPHEBURANE solução oral deve ser tomado com uma dieta especial de baixo teor de proteínas.

Deve tomar PHEBURANE solução oral com cada refeição ou amamentação. Em crianças pequenas, isto pode ser feito 4 a 6 vezes ao dia.

PHEBURANE solução oral também pode ser administrado por tubos nasogástricos ou de gastrostomia. PHEBURANE solução oral pode ser administrado com tubos de 2 mm (7-8 Fr) ou mais de diâmetro. Use a seringa oral fornecida para medir a sua dose e siga as instruções abaixo:

Preparação para administração por tubo nasogástrico ou tubo de gastrostomia

1. Siga os passos 1 a 5 do método de *administração por via oral*;
2. A solução oral de PHEBURANE está pronta a ser utilizada, não sendo necessária qualquer diluição;
3. Quando usado através do tubo nasogástrico/de gastrostomia, **o aroma não deve ser adicionado**;
4. Insira a ponta da seringa cheia com o medicamento na ponta do tubo nasogástrico/de gastrostomia;
5. Utilize o êmbolo da seringa doseadora para administrar a dose prescrita de PHEBURANE solução oral no tubo nasogástrico/de gastrostomia;
6. Após cada administração, o tubo deve ser lavado uma vez com o volume adequado de água tépida e depois deve ficar a drenar. Para adultos, deve utilizar-se 20 ml de água tépida. Para crianças com peso inferior a 20 kg e recém-nascidos, utilize 3 ml de água.

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

**Se tomar mais PHEBURANE solução oral do que deveria**

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

- sonolência, fadiga, atordoamento e, com menor frequência, confusão;
- dores de cabeça;
- alterações do paladar (distúrbios do paladar);
- diminuição na audição;
- desorientação;
- deficiências na memória;

- agravamento de problemas neurológicos já existentes.

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

#### **Caso se tenha esquecido de tomar PHEBURANE solução oral**

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

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

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

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

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

##### Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

Períodos menstruais irregulares e cessação dos períodos menstruais nas mulheres férteis.

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

##### Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 100 pessoas)

Alterações do número de células sanguíneas (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas), alterações da quantidade de bicarbonato no sangue, diminuição do apetite, depressão, irritabilidade, dor de cabeça, desfalecimentos, retenção de líquidos (inchaço), distúrbios do paladar, dor de estômago, vômitos, náuseas, prisão de ventre, odor cutâneo anormal, erupções cutâneas, função renal anormal, aumento de peso e valores de análises laboratoriais alterados.

##### Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 1000 pessoas)

Deficiência de glóbulos vermelhos devido a insuficiência da medula óssea, contusões, ritmo cardíaco alterado, sangramento rectal, inflamação do estômago, úlcera do estômago, inflamação do pâncreas.

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

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

#### **5. Como conservar PHEBURANE solução oral**

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

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

Depois de o frasco de PHEBURANE solução oral ser aberto pela primeira vez, deve usar o medicamento no prazo de 4 semanas após essa abertura. O frasco deve ser descartado mesmo que não esteja vazio.

Depois de o frasco de aroma ser aberto pela primeira vez, deve usá-lo no prazo de 4 semanas após essa abertura. O frasco deve ser descartado mesmo que não esteja vazio.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de PHEBURANE solução oral**

- A substância ativa é o fenilbutirato de sódio. Cada ml de líquido contém 350 mg de fenilbutirato de sódio.
- Os outros componentes são: água purificada, aspartame (E951), sucralose (E955), glicerol (E422), hidroxietilcelulose (E1525) (ver secção 2, “PHEBURANE solução oral contém aspartame”).

Aromas:

- Aroma de groselha-negra composto por aromas de groselha-negra e de hortelã, contendo propilenoglicol (E1520).
- Aroma de hortelã-limão composto por aromas de limão e de hortelã.

### **Qual o aspeto de PHEBURANE solução oral e conteúdo da embalagem**

PHEBURANE solução oral é um líquido transparente, incolor a amarelo-pálido.

Cada embalagem contém:

- Um frasco de vidro âmbar contendo 100 ml da solução oral, fechado com uma tampa de plástico resistente à abertura por crianças;
- Uma seringa doseadora, graduada dos 0,5 g aos 3 g em incrementos de 0,25, para medir a dose em gramas de fenilbutirato de sódio;
- Adaptador para frasco;
- Um frasco de vidro âmbar contendo 3 ml de aroma de hortelã-limão;
- Um frasco de vidro âmbar contendo 3 ml de aroma de groselha-negra.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Países Baixos

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

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

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Lucane Pharma  
(Eurocept International BV)  
Tlf: +31 35 528 39 57  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Lucane Pharma  
(Eurocept International BV)  
Tlf: +31 35 528 39 57  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Lucane Pharma  
(Eurocept International BV)  
  
Tel: +31 35 528 39 57

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Lucane Pharma  
(Eurocept International BV)  
Sími: +31 35 528 39 57  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

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

Também existem *links* para outros sítios da Internet sobre doenças raras e tratamentos.