

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PHEBURANE 483 mg/g granulado

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada gramo de granulado contiene 483 mg de fenilbutirato de sodio

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada gramo de fenilbutirato de sodio contiene 124 mg (5,4 mmol) de sodio y 768 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado.

Granulado blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

PHEBURANE está indicado como terapia complementaria en el tratamiento prolongado de los trastornos del ciclo de la urea que cursan con déficit de carbamoilfosfato-sintetasa, ornitina-transcarbamoilasa o argininosuccinato-sintetasa.

Está indicado en pacientes con enfermedad de *presentación neonatal* (déficit enzimático completo que se manifiesta en los primeros 28 días de vida). También está indicado en pacientes con *presentación tardía* (déficit enzimático parcial que se manifiesta tras el primer mes de vida) con antecedentes de encefalopatía hiperamoniémica.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con PHEBURANE debe estar supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos del ciclo de la urea.

Posología

La dosis diaria debe ajustarse de forma individual para cada paciente según su tolerancia a las proteínas y la ingesta diaria de proteínas necesaria para favorecer el crecimiento y el desarrollo.

La dosis diaria total habitual de fenilbutirato de sodio en la práctica clínica es de:

- 450 - 600 mg/kg/día en neonatos, lactantes y niños con un peso inferior a 20 kg.
- 9,9 - 13,0 g/m²/día en niños con un peso superior a 20 kg, adolescentes y adultos.

La seguridad y eficacia de dosis superiores a 20 g/día de fenilbutirato de sodio no han sido establecidas.

Monitorización terapéutica:

Las concentraciones plasmáticas de amonio, arginina, aminoácidos esenciales (especialmente aminoácidos de cadena ramificada), carnitina y proteínas séricas deben mantenerse dentro de los límites de la normalidad. La glutamina plasmática debe mantenerse en niveles inferiores a

1.000 µmol/l.

Control nutricional:

El tratamiento con PHEBURANE debe combinarse con una restricción de proteínas en la dieta y, en algunos casos, con complementos de aminoácidos esenciales y carnitina.

A los pacientes a los que se haya diagnosticado un déficit de carbamoilfosfato-sintetasa u ornitina-transcarbamoylase de *presentación neonatal* se les deberá administrar un complemento de citrulina o arginina a una dosis de 0,17 g/kg/día o 3,8 g/m²/día.

A los pacientes a los que se haya diagnosticado un déficit de argininosuccinato-sintetasa se les deberá administrar un complemento de arginina a una dosis de 0,4-0,7 g/kg/día u 8,8-15,4 g/m²/día.

En caso de que esté indicado un complemento calórico, se recomienda un producto libre de proteínas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

Dado que el metabolismo y la excreción del fenilbutirato de sodio afecta al hígado y a los riñones, PHEBURANE debe utilizarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Forma de administración

PHEBURANE debe administrarse por vía oral. A causa de su lenta disolución, PHEBURANE no debe administrarse por sonda nasogástrica o mediante gastrostomía.

La dosis diaria total debe dividirse en cantidades iguales y administrarse con cada comida o biberón (p. ej., 4-6 veces al día en niños pequeños). El granulado se puede tragar directamente con una bebida (agua, zumo de fruta, fórmulas para lactantes sin proteínas) o se puede añadir a una cucharada de alimentos sólidos (puré de patata o compota de manzana); en este caso, es importante que se tome inmediatamente, con el fin de conservar el enmascaramiento de sabor.

La dosis de PHEBURANE se expresa en gramos de fenilbutirato de sodio. Incluye una cucharilla de medida calibrada que dispensa hasta 3 g de fenilbutirato de sodio con una graduación de 250 mg.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo.
- Lactancia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Contenido de electrolitos clínicamente importantes

- PHEBURANE contiene 124 mg (5,4 mmol) de sodio por gramo de fenilbutirato de sodio, correspondientes a 2,5 g (108 mmol) de sodio por 20 g de fenilbutirato de sodio, que es la dosis diaria máxima. Por tanto, PHEBURANE debe usarse con prudencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia renal grave, y en situaciones clínicas en las que exista retención de sodio con edema.
- Durante el tratamiento, deberán controlarse los niveles de potasio en suero, ya que la excreción renal de fenilacetilglutamina podría provocar una pérdida de potasio por orina.

Consideraciones generales

- Incluso aunque estén recibiendo tratamiento, puede producirse una encefalopatía hiperamoniémica aguda en algunos pacientes.
- No se recomienda PHEBURANE para el tratamiento de la hiperamoniemia aguda, que se considera una urgencia médica.

Excipientes con efecto conocido

- Este medicamento contiene 124 mg (5,4 mmol) de sodio por gramo de fenilbutirato de sodio, lo que equivale al 6,2 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.
La dosis máxima diaria de este medicamento contiene 2,5 g de sodio por cada 20 gramos de fenilbutirato de sodio, equivalente al 125 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.
- PHEBURANE se considera un medicamento con un contenido elevado de sodio. Se debe tener especialmente en cuenta el caso de los pacientes con una dieta baja en sal.
- Este medicamento contiene 768 mg de sacarosa por gramo de fenilbutirato de sodio. Esto se debe tener en cuenta en los pacientes con diabetes mellitus. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración conjunta de probenecid puede afectar a la excreción renal del metabolito conjugado del fenilbutirato de sodio. Se han publicado informes según los cuales el haloperidol y el valproato provocan hiperamoniemia. Los corticosteroides pueden dar lugar a una descomposición de las proteínas corporales y por consiguiente aumentar la concentración plasmática de amonio. Se aconseja un control más frecuente de las concentraciones plasmáticas de amonio cuando tengan que utilizarse estos medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben adoptar medidas anticonceptivas eficaces.

Embarazo

No existen datos o son limitados del uso de fenilbutirato de sodio en mujeres embarazadas. Los estudios con animales han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Pheburane está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de fenilbutirato de sodio/metabolitos en la leche (ver sección 5.3). Se desconoce si el fenilbutirato de sodio/metabolitos se excretan en la leche materna humana. No se puede excluir un riesgo para los neonatos/lactantes. Pheburane está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

No se dispone de pruebas sobre el efecto del fenilbutirato de sodio sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de PHEBURANE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos con fenilbutirato de sodio, el 56 % de los pacientes experimentaron al menos un acontecimiento adverso y se consideró que el 78 % de estos acontecimientos no estaban relacionados con el fenilbutirato de sodio.

Las reacciones adversas afectaron fundamentalmente a los aparatos reproductor y digestivo.

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas, por clasificación de órganos del sistema y por frecuencia. La frecuencia se define como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Frecuentes	Anemia, trombocitopenia, leucopenia, leucocitosis, trombocitosis
	Poco frecuentes	Anemia aplásica, equimosis
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Frecuentes	Acidosis metabólica, alcalosis, disminución del apetito
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Frecuentes	Depresión, irritabilidad
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Síncope, cefalea
<i>Trastornos cardiacos</i>	Frecuentes	Edema
	Poco frecuentes	Arritmia
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes	Dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, disgeusia
	Poco frecuentes	Pancreatitis, úlcera péptica, hemorragia rectal, gastritis
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Erupción cutánea, olor anormal de la piel
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Frecuentes	Acidosis tubular renal
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Muy frecuentes	Amenorrea, menstruación irregular
<i>Exploraciones complementarias</i>	Frecuentes	Disminución del potasio, la albúmina, las proteínas totales y el fosfato en la sangre. Aumento de la fosfatasa alcalina, las transaminasas, la bilirrubina, el ácido úrico, el cloro, el fosfato y el sodio en la sangre. Aumento de peso

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se comunicó un caso probable de reacción tóxica a fenilbutirato de sodio (450 mg/kg/día) en una paciente anoréxica de 18 años que padeció una encefalopatía metabólica asociada con acidosis láctica, hipopotasemia grave, pancitopenia, neuropatía periférica y pancreatitis. Se recuperó tras reducir la dosis, excepto de los episodios recurrentes de pancreatitis que al final dieron lugar a la

retirada del tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se produjo un caso de sobredosis en un lactante de 5 meses con una dosis única accidental de 10 g (1.370 mg/kg). El paciente presentó diarrea, irritabilidad y acidosis metabólica con hipopotasemia. El paciente se recuperó en 48 horas después del tratamiento sintomático.

Estos síntomas son compatibles con la acumulación de fenilacetato, que manifestó neurotoxicidad limitante de la dosis cuando se administró por vía intravenosa a dosis de hasta 400 mg/kg/día. Las manifestaciones de neurotoxicidad fueron fundamentalmente somnolencia, cansancio y mareos. Manifestaciones menos frecuentes fueron confusión, cefalea, disgeusia, hipoacusia, desorientación, deterioro de la memoria y exacerbación de una neuropatía preexistente.

En el caso de sobredosis, deberá retirarse el tratamiento e iniciarse medidas de apoyo. La hemodiálisis o la diálisis peritoneal pueden resultar beneficiosas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos para el tracto alimentario y el metabolismo, productos varios para el tracto alimentario y el metabolismo, código ATC: A16AX03

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

El fenilbutirato de sodio es un profármaco y se metaboliza rápidamente a fenilacetato. El fenilacetato es un compuesto metabólicamente activo que se conjuga con glutamina por acetilación para formar fenilacetilglutamina, que se excreta a continuación por vía renal. En base molar, la fenilacetilglutamina es comparable a la urea (cada una contiene 2 moles de nitrógeno) y, por consiguiente, proporciona un vehículo alternativo para la excreción del nitrógeno sobrante.

Eficacia clínica y seguridad

Basándose en estudios sobre la excreción de la fenilacetilglutamina en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, es posible calcular que, para cada gramo de fenilbutirato de sodio administrado, se producen entre 0,12 y 0,15 g de nitrógeno de fenilacetilglutamina. Como consecuencia, el fenilbutirato de sodio reduce las concentraciones plasmáticas elevadas de amonio y glutamina en pacientes con trastornos del ciclo de la urea. Es importante que el diagnóstico sea realizado precozmente y el tratamiento iniciado inmediatamente para mejorar la supervivencia y la respuesta clínica.

En los pacientes con *deficiencia de aparición tardía*, incluidas las mujeres heterocigóticas para la deficiencia de ornitina transcarbamoylase, que se recuperaron de una encefalopatía hiperamoniémica y luego recibieron tratamiento crónico con restricción de las proteínas de la dieta y fenilbutirato de sodio, la tasa de supervivencia fue del 98 %. El CI de la mayoría de los pacientes evaluados se encontraba en el intervalo de medio a medio bajo/retraso mental limítrofe. Su rendimiento cognitivo se mantuvo relativamente estable durante el tratamiento con fenilbutirato. Es improbable que el tratamiento corrija un deterioro neurológico preexistente y, en algunos pacientes, el deterioro neurológico puede continuar.

Puede ser necesaria la administración de por vida de PHEBURANE, a menos que se opte por un trasplante ortotópico de hígado.

Población pediátrica

En el pasado, la los trastornos del ciclo de la urea de *presentación neonatal* resultaban mortales en la práctica totalidad de los casos en el primer año de vida, incluso cuando se trataban con diálisis peritoneal y aminoácidos esenciales o sus análogos no nitrogenados. Con hemodiálisis, el uso de vías alternativas para la excreción del nitrógeno sobrante (fenilbutirato de sodio, benzoato de sodio y fenilacetato de sodio), una restricción de proteínas en la dieta y, en algunos casos, un complemento de aminoácidos esenciales, la tasa de supervivencia en los neonatos diagnosticados tras el nacimiento (pero durante el primer mes de vida) aumentó a casi un 80 % y la mayoría de las muertes se produjeron durante un episodio agudo de encefalopatía hiperamoniémica. En los pacientes con enfermedad de aparición neonatal hubo una incidencia alta de retraso mental.

En pacientes diagnosticados durante la gestación y tratados antes de que se produjesen episodios de encefalopatía hiperamoniémica, la supervivencia fue del 100 %, pero incluso en estos pacientes, muchos presentaron con posterioridad alteraciones cognitivas u otros déficits neurológicos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se sabe que el fenilbutirato se oxida convirtiéndose en fenilacetato, que se conjuga por vía enzimática con glutamina para formar fenilacetilglutamina en el hígado y el riñón. Las esterasas hepáticas y sanguíneas también hidrolizan el fenilacetato.

Las concentraciones plasmáticas y urinarias de fenilbutirato y sus metabolitos han sido obtenidas de adultos normales en ayunas que recibieron una dosis única de 5 g de fenilbutirato de sodio y de pacientes con trastornos del ciclo de la urea, hemoglobinopatías y cirrosis que recibieron dosis orales únicas y repetidas de hasta 20 g/día (estudios no controlados). También se ha estudiado el destino del fenilbutirato y sus metabolitos en pacientes con cáncer tras infusión intravenosa de fenilbutirato de sodio (hasta 2 g/m²) o de fenilacetato.

Absorción

El fenilbutirato se absorbe rápidamente en ayunas. Tras una dosis oral única de 5 g de fenilbutirato de sodio, en forma de granulado, se detectaron concentraciones plasmáticas apreciables de fenilbutirato 15 minutos después de la toma. El tiempo medio para alcanzar la concentración máxima fue de una hora y la media de dicha concentración máxima fue de 195 µg/ml. Se calculó que la semivida de eliminación era de 0,8 horas.

Se desconoce el efecto de la comida en la absorción.

Distribución

El volumen de distribución del fenilbutirato es de 0,2 l/kg.

Biotransformación

Tras una dosis única de 5 g de fenilbutirato de sodio, en forma de granulado, se detectaron concentraciones plasmáticas apreciables de fenilacetato y de fenilacetilglutamina 30 y 60 minutos después de la toma respectivamente. El tiempo medio para alcanzar las concentraciones máximas fue de 3,55 y 3,23 horas respectivamente, y la media de la concentración máxima fue de 45,3 y 62,8 µg/ml respectivamente. Se calculó que la semivida de eliminación era de 1,3 y 2,4 horas respectivamente.

Estudios con altas dosis intravenosas de fenilacetato mostraron una farmacocinética no lineal caracterizada por la saturación del metabolismo a fenilacetilglutamina. La administración repetida de fenilacetato mostró indicios de inducción del aclaramiento.

En la mayoría de los pacientes con trastornos del ciclo de la urea o hemoglobinopatías a los que se administraron diversas dosis de fenilbutirato (300-650 mg/kg/día hasta 20 g/día) no pudo detectarse concentración plasmática alguna de fenilacetato tras el ayuno nocturno. En pacientes con insuficiencia hepática, la conversión de fenilacetato en fenilacetilglutamina puede ser relativamente más lenta. Tres (de seis) pacientes cirróticos a los que se administraron dosis repetidas por vía oral de fenilbutirato de sodio (20 g/día en tres tomas) mostraron al tercer día concentraciones plasmáticas mantenidas de fenilacetato que eran cinco veces superiores a las obtenidas tras la primera toma.

En voluntarios normales se encontraron diferencias entre ambos sexos para los parámetros farmacocinéticos del fenilbutirato y el fenilacetato (AUC y C_{mx} alrededor de 30-50 % mayores en mujeres), pero no de la fenilacetilglutamina. Esto puede deberse a la lipofilia del fenilbutirato de sodio y a las consiguientes diferencias en el volumen de distribución.

Eliminación

Aproximadamente el 80 y el 100 % del fármaco es excretado por los riñones en 24 horas como producto conjugado (fenilacetilglutamina).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La exposición prenatal de crías de rata al fenilacetato (el metabolito activo del fenilbutirato) produjo lesiones en las células piramidales corticales; las espinas dendríticas eran más largas y delgadas de lo normal y en número reducido (ver sección 4.6).

Cuando se administraron dosis altas de fenilacetato (190-474 mg/kg) por vía subcutánea a crías de rata, se observaron una menor proliferación y una mayor pérdida de neuronas, así como una reducción de la mielina en el SNC. Se retrasó la maduración de las sinapsis cerebrales y se redujo el número de terminaciones nerviosas funcionales en el cerebro, lo que ocasionó un deterioro del crecimiento cerebral (ver sección 4.6).

El fenilbutirato de sodio ha dado resultados negativos en dos pruebas de mutagénesis, en concreto el test de Ames y el test del micronúcleo. Los resultados indican que el fenilbutirato de sodio no produjo ningún efecto mutagénico en la prueba de Ames con o sin activación metabólica. Los resultados del test del micronúcleo indican que se consideró que el fenilbutirato de sodio no había producido ningún efecto clastogénico en ratas tratadas con dosis a niveles tóxicos o no tóxicos (examinadas 24 y 48 horas después de la administración de una dosis oral única de 878 a 2.800 mg/kg).

No se han realizado estudios de carcinogénesis ni de fertilidad con fenilbutirato de sodio.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Esferas de azúcar (sacarosa y almidón de maíz),
Hipromelosa,
Etilcelulosa N7,
Macrogol 1500,
Povidona K25.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Después de la primera apertura, se debe usar en un plazo de 45 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No procede.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de HDPE, con cierre con un dispositivo de seguridad para niños, con desecante, con 174 g de granulado.

Cada caja contiene un frasco.

Se suministra una cucharilla de medida calibrada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

En caso de mezcla del granulado con alimentos sólidos o líquidos, es importante que el producto se ingiera inmediatamente después de hacer la mezcla.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/822/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 31 de julio de 2013

Fecha de la última renovación: 21 de marzo de 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PHEBURANE 350 mg/ml solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL de solución oral contiene 350 mg de fenilbutirato de sodio.

Excipiente(s) con efecto conocido

PHEBURANE 350 mg/mL solución oral

Cada gramo de dosis de fenilbutirato de sodio contiene 5,7 mg de aspartamo y 124 mg (5,4 mmol) de sodio.

Cobertura con sabor a grosella negra

Cada gota de cobertura con sabor a grosella negra contiene 26,55 mg de propilenglicol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Líquido transparente, de incoloro a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

PHEBURANE está indicado como terapia complementaria en el tratamiento prolongado de los trastornos del ciclo de la urea que cursan con déficit de carbamoilfosfato-sintetasa, ornitina transcarbamilasa o argininosuccinato-sintetasa.

Está indicado en pacientes con enfermedad de *presentación neonatal* (déficit enzimático completo, que se manifiesta en los primeros 28 días de vida). También está indicado en pacientes con *presentación tardía* (déficit enzimático parcial que se manifiesta tras el primer mes de vida) con antecedentes de encefalopatía hiperamonémica.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con PHEBURANE debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos del ciclo de la urea.

Posología

La dosis diaria debe ajustarse de forma individual para cada paciente según su tolerancia a las proteínas y la ingesta diaria de proteínas necesaria para favorecer el crecimiento y el desarrollo. La dosis diaria total habitual de fenilbutirato de sodio en la práctica clínica es de:

- 450 - 600 mg/kg/día en neonatos, lactantes y niños que pesen menos de 20 kg.
- 9,9 - 13 g/m²/día en niños con un peso superior a 20 kg, adolescentes y adultos.

La seguridad y eficacia de dosis superiores a 20 g/día de fenilbutirato de sodio no han sido establecidas.

Monitorización terapéutica

Las concentraciones plasmáticas de amonio, arginina, aminoácidos esenciales (especialmente aminoácidos de cadena ramificada), carnitina y proteínas séricas deben mantenerse dentro de los límites de la normalidad. La glutamina plasmática debe mantenerse en niveles inferiores a 1 000 $\mu\text{mol/L}$.

Control nutricional

El tratamiento con PHEBURANE debe combinarse con una restricción de proteínas en la dieta y, en algunos casos, con complementos de aminoácidos esenciales y carnitina.

A los pacientes a los que se haya diagnosticado un déficit de carbamoilfosfato-sintetasa u ornitina-transcarbamoilasa de *presentación neonatal* se les deberá administrar un complemento de citrulina o arginina a una dosis de 0,17 g/kg/día o 3,8 g/m²/día.

A los pacientes a los que se haya diagnosticado un déficit de argininosuccinato-sintetasa, se les deberá administrar un complemento de arginina a una dosis de 0,4 - 0,7 g/kg/día u 8,8 - 15,4 g/m²/día.

En caso de que esté indicado un complementación calórico, se recomienda un producto libre de proteínas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

Dado que en el metabolismo y la excreción del fenilbutirato de sodio intervienen el hígado y los riñones, el PHEBURANE se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Población pediátrica

La dosis diaria total habitual de fenilbutirato de sodio en pacientes pediátricos en la experiencia clínica es de:

- 450 - 600 mg/kg/día en neonatos, bebés y niños que pesen menos de 20 kg.
- 9,9 - 13 g/m²/día en niños con un peso superior a 20 kg.

Forma de administración

PHEBURANE solución oral es para uso oral.

La dosis diaria total se debe dividir en cantidades iguales y administrarse con cada comida o toma (por ejemplo, 4 - 6 veces al día en niños pequeños).

Para medir con precisión la dosis prescrita de la solución oral, el producto se suministra en una jeringa dosificadora con adaptador para frasco a presión (PIBA, por sus siglas en inglés). El PIBA permite conectar la jeringa dosificadora al frasco y dosificar la solución oral de PHEBURANE.

Para medir una dosis de PHEBURANE solución oral, se debe utilizar únicamente la jeringa dosificadora suministrada con PHEBURANE solución oral. Para administrar PHEBURANE solución oral no se deben utilizar otros dispositivos, cucharas o jeringas.

La jeringa está graduada en gramos de fenilbutirato de sodio (de 0,5 g a 3 g de fenilbutirato de sodio).

PHEBURANE solución oral también se puede administrar mediante sondas nasogástricas o de gastrostomía.

Las instrucciones para la administración oral y por sonda nasogástrica o de gastrostomía se encuentran en la sección 6.6.

4.3 **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo.
- Lactancia.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Contenido de electrolitos clínicamente importantes

- Cada gramo de fenilbutirato de sodio (2,86 mL de PHEBURANE solución oral) contiene 124 mg (5,4 mmol) de sodio. La dosis máxima diaria de fenilbutirato de sodio es de 20 g (57,14 mL de PHEBURANE solución oral), esto aportaría una cantidad asociada de: 2,5 g (108 mmol) de sodio por 20 g de fenilbutirato de sodio, que es la dosis máxima diaria. Por lo tanto, PHEBURANE se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia renal grave, así como en afecciones clínicas en las que exista retención de sodio con edema.
- Durante el tratamiento se debe controlar el potasio en sangre, ya que la excreción renal de fenilacetilglutamina puede inducir una pérdida urinaria de potasio.

Consideraciones generales

- Incluso bajo tratamiento, en algunos pacientes se puede producir una encefalopatía hiperamonémica aguda.
- PHEBURANE solución oral no se recomienda para el tratamiento de la hiperamoniemia aguda, que constituye una emergencia médica.

Excipientes con efecto conocido

PHEBURANE 350 mg/mL solución oral

- Este medicamento contiene 124 mg (5,4 mmol) de sodio por dosis de g de fenilbutirato de sodio, equivalente al 6,2 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.
La dosis máxima diaria de este medicamento contiene 2,5 g de sodio, equivalente al 125 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto. Se considera que PHEBURANE solución oral tiene un alto contenido en sodio. Esto lo deben tener particularmente en cuenta las personas que siguen una dieta baja en sal.
- Este medicamento contiene 5,7 mg de aspartamo por dosis de g de fenilbutirato de sodio. El aspartamo es una fuente de fenilalanina. Puede ser perjudicial para las personas que padecen fenilcetonuria (FCU), un trastorno genético poco común en el que la fenilalanina se acumula porque el organismo no puede eliminarla como debería. No se dispone de datos clínicos ni no clínicos para evaluar la utilización de aspartamo (E951) en bebés menores de 12 semanas.

Cobertura con sabor a grosella negra

La cobertura con sabor a grosella negra contiene 26,55 mg de propilenglicol por cada gota.

Si su bebé tiene menos de 4 semanas, hable con su médico o farmacéutico antes de darle este medicamento, en particular si el bebé recibe otros medicamentos que contengan propilenglicol o alcohol.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración conjunta de probenecid puede afectar la excreción renal del metabolito conjugado del fenilbutirato de sodio. Se han publicado informes según los cuales el haloperidol y el valproato provocan hiperamonemia. Los corticosteroides pueden dar lugar a una descomposición de las proteínas corporales y por consiguiente aumentar la concentración plasmática de amonio. Se aconseja un control más frecuente de las concentraciones plasmáticas de amonio cuando tengan que utilizarse estos medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben adoptar medidas anticonceptivas eficaces.

Embarazo

No existen datos o son limitados del uso de fenilbutirato de sodio en mujeres embarazadas. Los estudios con animales han demostrado toxicidad para la reproducción (ver la sección 5.3). PHEBURANE está contraindicado durante el embarazo (ver la sección 4.3). Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos / toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de fenilbutirato de sodio / metabolitos en la leche (ver la sección 5.3). Se desconoce si el fenilbutirato de sodio / metabolitos se excreta(n) en la leche materna humana. No se puede excluir un riesgo para los neonatos/lactantes. PHEBURANE está contraindicado durante la lactancia (ver la sección 4.3).

Fertilidad

No se dispone de pruebas sobre el efecto del fenilbutirato de sodio sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de PHEBURANE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos con fenilbutirato de sodio, el 56 % de los pacientes experimentaron al menos un acontecimiento adverso y se consideró que el 78 % de estos acontecimientos no estaban relacionados con el fenilbutirato de sodio.

Las reacciones adversas afectaron fundamentalmente a los aparatos reproductor y digestivo.

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas, por clasificación de órganos del sistema y por frecuencia. La frecuencia se define como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10000$ hasta $< 1/1000$), muy raros ($< 1/10000$), no se conoce (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	anemia, trombocitopenia, leucopenia, leucocitosis, trombocitosis
	Poco frecuentes	anemia aplásica, equimosis
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuentes	acidosis metabólica, alcalosis, disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	depresión, irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	síncope, dolor de cabeza
Trastornos cardíacos	Frecuentes	edema
	Poco frecuentes	arritmia
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, disgeusia
	Poco frecuentes	pancreatitis, úlcera péptica, hemorragia rectal, gastritis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	erupción cutánea, olor anormal de la piel
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	acidosis tubular renal
Trastornos de las mamas y del aparato reproductor	Muy frecuentes	amenorrea, menstruación irregular
Investigaciones	Frecuentes	Disminución de potasio, albúmina, proteínas totales y fosfato en sangre. Aumento de fosfatasa alcalina, transaminasas, bilirrubina, ácido úrico, cloruro, fosfato y sodio en sangre. Aumento de peso

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se comunicó un caso de reacción tóxica al fenilbutirato de sodio (450 mg/kg/día) en una paciente anoréxica de 18 años que padeció una encefalopatía metabólica asociada con acidosis láctica, hipopotasemia grave, pancitopenia, neuropatía periférica y pancreatitis. La paciente se recuperó tras la reducción de la dosis, excepto por ataques recurrentes de pancreatitis que finalmente motivaron la interrupción del tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante la notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite un seguimiento continuado del equilibrio entre beneficios y riesgos del medicamento. Se pide a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa a través del **sistema nacional de notificación** que se incluye en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

Se produjo un caso de sobredosis en un lactante de 5 meses con una dosis única accidental de 10 g (1.370 mg/kg). El paciente desarrolló diarrea, irritabilidad y acidosis metabólica con hipopotasemia. El paciente se recuperó en menos de 48 horas tras un tratamiento sintomático. Estos síntomas son coherentes con la acumulación de fenilacetato, que mostró neurotoxicidad dosis-limitante cuando se administró por vía intravenosa a dosis de hasta 400 mg/kg/día. La neurotoxicidad se manifestó a través de somnolencia, fatiga y mareos. También se manifestó de forma menos frecuente a través de confusión, cefalea, disgeusia, hipoacusia, desorientación, alteraciones de la memoria y exacerbación de neuropatías preexistentes.

En caso de sobredosis, deberá retirarse el tratamiento e iniciarse medidas de apoyo. La hemodiálisis o la diálisis peritoneal pueden resultar beneficiosas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos del tracto alimentario y del metabolismo, varios productos del tracto alimentario y del metabolismo, código ATC: A16AX03.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

El fenilbutirato de sodio es un profármaco y se metaboliza rápidamente en fenilacetato. El fenilacetato es un compuesto metabólicamente activo que se conjuga con la glutamina mediante acetilación para formar fenilacetilglutamina, que posteriormente se excreta a través de los riñones. En una base molar, la fenilacetilglutamina es comparable con la urea (cada una contiene 2 moles de nitrógeno) y, por lo tanto, proporciona un vehículo alternativo para la excreción del nitrógeno residual.

Eficacia clínica y seguridad

En función de estudios sobre la excreción de fenilacetilglutamina en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, es posible estimar que, por cada gramo de fenilbutirato de sodio administrado, se producen entre 0,12 y 0,15 g de nitrógeno fenilacetilglutamínico. En consecuencia, el fenilbutirato de sodio reduce los niveles plasmáticos elevados de amoníaco y glutamina en pacientes con trastornos del ciclo de la urea. Es importante que haga un diagnóstico a tiempo y que el tratamiento se inicie de inmediato para aumentar la supervivencia y mejorar el resultado clínico.

En pacientes con *deficiencia de inicio tardío*, incluidas mujeres heterocigotas con deficiencia de ornitina transcarbamilasa, que se hayan recuperado de una encefalopatía hiperamonémica y que hayan sido tratados crónicamente en aquel momento con una dieta baja en proteínas y con fenilbutirato de sodio, la tasa de supervivencia fue del 98 %. La mayoría de los pacientes evaluados tenían un coeficiente intelectual en el rango medio a medio bajo / al límite del retraso mental. Durante el tratamiento con fenilbutirato, su desempeño cognitivo se mantuvo relativamente estable. No es probable que con el tratamiento se produzca una reversión del deterioro neurológico preexistente, mientras que el deterioro neurológico puede continuar en algunos pacientes.

Es posible que PHEBURANE solución oral pueda ser necesario de por vida a menos que se opte por un trasplante hepático ortotópico.

Población pediátrica

Anteriormente, la *presentación de inicio neonatal* de los trastornos del ciclo de la urea era casi universalmente mortal en el primer año de vida, incluso cuando se trataba con diálisis peritoneal y aminoácidos esenciales, o sus análogos sin nitrógeno. Con la hemodiálisis, el uso de vías alternativas de excreción de nitrógeno residual (fenilbutirato de sodio, benzoato de sodio y fenilacetato de sodio), la restricción de proteínas en la dieta y, en algunos casos, la suplementación con aminoácidos esenciales, la tasa de supervivencia en recién nacidos diagnosticados después del nacimiento (pero en el primer mes de vida) aumentó a casi el 80 %, mientras que la mayoría de las muertes se produjeron durante un ataque de encefalopatía hiperamonémica aguda. Los pacientes con enfermedad de inicio neonatal presentaban una elevada incidencia de retraso mental.

En pacientes diagnosticados durante la gestación y tratados antes de cualquier ataque de encefalopatía hiperamonémica, la supervivencia fue del 100 %, pero incluso muchos de estos pacientes mostraron posteriormente deterioro cognitivo u otros déficits neurológicos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se sabe que el fenilbutirato se oxida convirtiéndose en fenilacetato, que se conjuga enzimáticamente con la glutamina para formar fenilacetilglutamina en el hígado y los riñones. El fenilacetato también es hidrolizado por esterasas en el hígado y la sangre.

Se han obtenido concentraciones plasmáticas y urinarias de fenilbutirato y sus metabolitos en adultos normales en ayunas que recibieron una dosis única de 5 g de fenilbutirato de sodio, así como en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, hemoglobinopatías y cirrosis que recibieron dosis orales únicas y repetidas de hasta 20 g/día (estudios no controlados). También se ha estudiado la disposición del fenilbutirato y sus metabolitos en pacientes con cáncer después de la infusión intravenosa de fenilbutirato de sodio (hasta 2 g/m²) o fenilacetato.

Absorción

El fenilbutirato se absorbe rápidamente en ayunas. En condiciones de alimentación, en el estudio farmacocinético abierto de dosis única (CPA 537-21), después de una dosis oral única de 5 g de fenilbutirato de sodio, en forma de solución oral, se detectaron niveles plasmáticos medibles de fenilbutirato 10 minutos después de la dosis. El tiempo medio hasta la concentración máxima fue de 0,5 horas y la concentración máxima media de 150,44 µg/ml. La semivida de eliminación se estimó en 0,63 horas.

Distribución

El volumen de distribución del fenilbutirato es de 0,2 l/kg.

Biotransformación

Después de una dosis única de 5 g de fenilbutirato de sodio, en forma de granulado, se detectaron niveles plasmáticos medibles de fenilacetato y fenilacetilglutamina 30 y 60 minutos después de la dosificación, respectivamente. El tiempo medio hasta la concentración máxima fue de 3,55 y 3,23 horas, respectivamente, mientras que la concentración máxima media fue de 45,3 y 62,8 µg/ml, respectivamente. La semivida de eliminación se estimó en 1,3 y 2,4 horas, respectivamente.

Los estudios con dosis intravenosas elevadas de fenilacetato mostraron una farmacocinética no lineal caracterizada por un metabolismo saturable a la fenilacetilglutamina. Las dosis repetidas de fenilacetato mostraron indicios de una inducción del aclaramiento.

En la mayoría de los pacientes con trastornos del ciclo de la urea o hemoglobinopatías que recibieron diversas dosis de fenilbutirato (300-650 mg/kg/día hasta 20 g/día), no se pudo detectar ningún nivel plasmático de fenilacetato tras el ayuno nocturno. En pacientes con deterioro en la función hepática, la conversión de fenilacetato en fenilacetilglutamina puede ser relativamente más lenta. Tres pacientes cirróticos (de un total de 6) que recibieron una administración oral repetida de fenilbutirato de sodio (20 g/día en tres dosis) mostraron, al tercer día, niveles plasmáticos constantes de fenilacetato cinco veces superiores a los alcanzados tras la primera dosis.

En voluntarios normales se observaron diferencias de género en los parámetros farmacocinéticos del fenilbutirato y el fenilacetato (AUC y C_{máx} aproximadamente un 30-50 % mayores en mujeres), pero no en la fenilacetilglutamina. Esto podría ser por la lipofilia del fenilbutirato de sodio y las consiguientes diferencias en el volumen de distribución.

Excreción

Aproximadamente el 80-100 % del medicamento se excreta a través de los riñones dentro de un plazo de 24 horas como producto conjugado, fenilacetilglutamina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La exposición prenatal de crías de rata al fenilacetato (metabolito activo del fenilbutirato) produjo lesiones en las células piramidales corticales; las espinas dendríticas eran más largas y delgadas de lo normal y eran muchas menos (ver la sección 4.6).

Al administrar dosis elevadas de fenilacetato (190 - 474 mg/kg) por vía subcutánea a crías de rata, se observó una disminución de la proliferación y una mayor pérdida de neuronas, así como una reducción de la mielina del SNC. Se retrasó la maduración de las sinapsis cerebrales y se redujo la cantidad de terminales nerviosas funcionales en el cerebro. Esto provocó una alteración del crecimiento cerebral. (ver la sección 4.6).

El fenilbutirato de sodio dio resultados negativos en 2 pruebas de mutagenicidad, es decir, la prueba de Ames y la prueba de micronúcleos. Los resultados indican que el fenilbutirato de sodio no indujo ningún efecto mutagénico en la prueba de Ames con o sin activación metabólica. Los resultados de la prueba de micronúcleos indican que se consideró que el fenilbutirato de sodio no había producido ningún efecto clastogénico en ratas tratadas en niveles de dosis tóxicas o no tóxicas (examinadas 24 y 48 horas después de una sola administración oral de 878 a 2800 mg/kg).

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad y fertilidad con fenilbutirato de sodio.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Solución oral

Agua purificada
Aspartamo (E951)
Sucralosa
Glicerol
Hidroxietilcelulosa

Coberturas con sabor

F

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

Solución oral

Frasco sin abrir: 3 años
Tras la primera apertura: 4 semanas

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no tiene ninguna condición especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio de color ámbar que contiene 100 mL, cerrado con un tapón de plástico a prueba de niños.

Hay dos tipos de envases, a saber, un envase con coberturas y un envase sin coberturas.

Cada envase contiene:

- Un frasco de vidrio de color ámbar con 100 mL de PHEBURANE solución oral;
- Una jeringa dosificadora de 0,5 g a 3 g con incrementos de 0,25 con adaptador de frasco acoplado (PIBA). La graduación de la jeringa dosificadora refleja los gramos de fenilbutirato de sodio.

El envase con coberturas también contiene:

- Un frasco de vidrio de color ámbar con 3 mL de cobertura con sabor a limón-menta.
- Un frasco de vidrio de color ámbar con 3 ml de cobertura con sabor a grosella negra.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución oral de PHEBURANE está lista para su uso.

Administración para uso oral

1. El frasco de la solución oral de PHEBURANE se debe abrir empujando el tapón hacia abajo y girándolo hacia la izquierda;
2. La jeringa dosificadora con marcado CE se acopla al adaptador del frasco;
3. El adaptador del frasco se debe colocar/empujar en el cuello del frasco abierto mientras la jeringa esté en el mismo;
4. El frasco debe estar invertido;
5. La dosis requerida de PHEBURANE (ver la sección 4.2) se debe extraer del frasco (equivalente a la cantidad de gramos de fenilbutirato de sodio según lo prescrito y según la cantidad a administrar con la respectiva comida) mediante la jeringa dosificadora;
6. La jeringa dosificadora con PHEBURANE se debe separar del adaptador del frasco y la cantidad de PHEBURANE solución oral se debe verter, desde la jeringa dosificadora, en un vaso con un mínimo de 20 ml de agua;
7. PHEBURANE solución oral tiene un sabor neutro. Para mejorar el sabor se puede agregar una gota del saborizante preferido al contenido del vaso de agua; agitar suavemente y, a continuación, consumir (si una gota de saborizante no proporciona la intensidad de sabor deseada, el paciente puede agregar 2 gotas);
8. El frasco con PHEBURANE solución oral se debe cerrar sin retirar el adaptador introducido en el cuello del frasco.

Preparación para la administración por sonda nasogástrica o sonda de gastrostomía

PHEBURANE solución oral se puede administrar mediante sondas con un diámetro de 2 mm (7-8 French) y más grandes.

En pacientes que deban recibir fenilbutirato de sodio, de forma permanente o en determinados momentos del día (p. ej., por la noche) a través de una sonda nasogástrica o sonda/botón de gastrostomía, estas vías se pueden utilizar para administrar PHEBURANE solución oral al seguir las siguientes instrucciones:

1. Se deben seguir los pasos 1 a 5 indicados anteriormente de la administración para uso oral;
2. PHEBURANE solución oral está listo para su uso y no es necesario diluirlo;
3. Al utilizarlo a través de una sonda nasogástrica/gastrostomía, no se debe agregar la cobertura con sabor;

4. La punta de la jeringa llena con el medicamento se debe introducir en la punta de la sonda nasogástrica / gastrostomía;
5. Para administrar la dosis de PHEBURANE solución oral en la sonda nasogástrica / gastrostomía se debe utilizar el émbolo de la jeringa dosificadora;
6. La sonda se debe lavar una vez con el volumen adecuado de agua tibia y se debe dejar que se drene después de la administración. En adultos se deben utilizar 20 ml de agua tibia. En niños que pesen menos de 20 kg y neonatos, se deben utilizar 3 ml de agua.

Eliminación

Cualquier medicamento no utilizado o material residual se debe eliminar de conformidad con los requisitos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 31 de julio de 2013
Fecha de la última renovación: 21 de marzo de 2018

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Encontrará información detallada sobre este medicamento en el sitio web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos actualizados de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CAJA Y ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PHEBURANE 483 mg/g granulado.
fenilbutirato de sodio

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada gramo de granulado contiene 483 mg de fenilbutirato de sodio.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

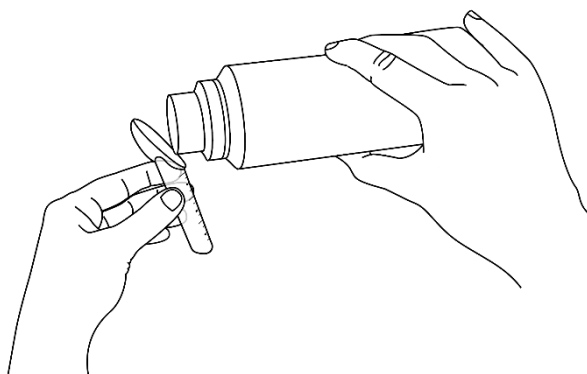
Contiene sodio y sacarosa.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado
Caja: un frasco con 174 g de granulado.
Frasco: 174 g granulado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Usar solo la cucharilla de medida calibrada que se suministra.



6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Después de la primera apertura, se debe usar en un plazo de 45 días.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/822/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

PHEBURANE 483 mg/g {Solo para la caja}

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:

NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL EMBALAJE PRIMARIO

CAJA EXTERIOR Y ETIQUETA DEL FRASCO 100 mL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PHEBURANE 350 mg/mL solución oral
fenilbutirato de sodio

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada mL de solución oral contiene 350 mg de fenilbutirato de sodio

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene aspartamo y sodio.
Caja: la cobertura con sabor a grosella negra contiene propilenglicol
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución oral

Caja

Un frasco con 100 mL de solución oral
Un frasco con 3 mL de cobertura con sabor a limón-menta
Un frasco con 3 mL de cobertura con sabor a grosella negra
Una jeringa dosificadora + adaptador de frasco

Etiqueta del frasco

100 mL

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Utilizar únicamente la jeringa dosificadora suministrada.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8 FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Desechar 4 semanas después de la primera apertura.

9 CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

UE/1/13/822/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Caja:
PHEBURANE 350 mg/mL

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D con el identificador único incluido.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DATOS LEGIBLES POR HUMANOS

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ENVASE EXTERIOR Y EN EL ENVASE PRIMARIO

CAJA EXTERIOR Y ETIQUETA DEL FRASCO 100 mL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PHEBURANE 350 mg/mL solución oral
fenilbutirato de sodio

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada mL de solución oral contiene 350 mg de fenilbutirato de sodio

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene aspartamo y sodio.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución oral

Caja

Un frasco con 100 mL de solución oral
Una jeringa dosificadora + adaptador de frasco

Etiqueta del frasco

100 mL

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Utilizar únicamente la jeringa dosificadora suministrada.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8 FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Desechar 4 semanas después de la primera apertura.

9 CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/822/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Caja:
PHEBURANE 350 mg/mL

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D con el identificador único incluido.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DATOS LEGIBLES POR HUMANOS

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL EMBALAJE PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO PARA COBERTURA CON SABOR A GROSELLA NEGRA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cobertura con sabor a grosella negra para Pheburane 350 mg/ml solución oral

2. MÉTODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de usar.

Uso oral.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Desechar 4 semanas después de la apertura.

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO POR PESO, POR VOLUMEN O POR UNIDAD

3 mL

6. OTROS

Contiene E1520

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL EMBALAJE PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO PARA COBERTURA CON SABOR A LIMÓN-MENTA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cobertura con sabor a limón-menta para Pheburane 350 mg/ml solución oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de usar.

Uso oral.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Desechar 4 semanas después de la apertura.

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO POR PESO, POR VOLUMEN O POR UNIDAD

3 mL

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

PHEBURANE 483 mg comprimidos

Fenilbutirato de sodio

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es PHEBURANE y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar PHEBURANE
3. Cómo tomar PHEBURANE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de PHEBURANE
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es PHEBURANE y para qué se utiliza

PHEBURANE contiene el principio activo fenilbutirato de sodio, que se usa para tratar a pacientes de todas las edades con trastornos del ciclo de la urea. Estos trastornos raros son causados por una deficiencia de ciertas enzimas del hígado que son necesarias para eliminar el nitrógeno residual en forma de amonio.

El nitrógeno es un elemento constitutivo de las proteínas, que son una parte esencial de los alimentos que comemos. A medida que el organismo descompone las proteínas después de comer, el nitrógeno residual, en forma de amonio, se acumula porque el organismo no puede eliminarlo. El amonio es especialmente tóxico para el cerebro y, en casos graves, puede provocar una pérdida del conocimiento y coma.

PHEBURANE ayuda al organismo a eliminar el nitrógeno residual y reduce la cantidad de amoníaco del organismo.

Sin embargo, PHEBURANE debe usarse con una dieta baja en proteínas, que el médico o el dietista haya elaborado específicamente para su caso. Deberá seguir esa dieta a conciencia.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar PHEBURANE

No tome PHEBURANE:

- si es alérgico al fenilbutirato de sodio o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está embarazada.
- si está dando el pecho.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar PHEBURANE si usted:

- padece insuficiencia cardíaca (un tipo de enfermedad cardíaca en la que el corazón no puede bombear suficiente sangre para el organismo) o una disminución de la función renal
- padece una disminución de la función de los riñones o del hígado, ya que PHEBURANE se elimina del organismo por estos órganos.

PHEBURANE no previene por completo que se produzca un exceso de amonio en la sangre, una afección que suele constituir una emergencia médica. Si esto ocurre, usted presentará síntomas como náuseas, vómitos, confusión, y deberá recibir atención médica con urgencia.

Si ha de hacerse análisis, es importante que le recuerde al médico que está tomando PHEBURANE, ya que el fenilbutirato de sodio puede interferir en los resultados de algunos análisis (como los electrolitos o las proteínas en la sangre, o las pruebas de función hepática).

En caso de cualquier duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Otros medicamentos y PHEBURANE

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Es especialmente importante que informe a su médico si está tomando medicamentos que contengan:

- valproato (un medicamento antiepiléptico),
- haloperidol (utilizado para tratar algunos trastornos psicóticos),
- corticoesteroides (medicamentos que se utilizan para aliviar zonas inflamadas del organismo),
- probenecid (para el tratamiento de la hiperuricemia, concentración alta de ácido úrico en la sangre, asociada a la gota)

Estos medicamentos pueden modificar el efecto de PHEBURANE, y deberá hacerse análisis de sangre con mayor frecuencia. Si no está seguro de si los medicamentos que está usando contienen estos principios activos, consulte a su médico o farmacéutico.

Embarazo y lactancia

No tome PHEBURANE si está embarazada, ya que este medicamento puede dañar al feto.

En caso de que pudiera quedarse embarazada, **debe utilizar, durante el tratamiento con PHEBURANE, un método anticonceptivo eficaz.** Consulte los detalles a su médico.

No use PHEBURANE si está dando el pecho, ya que este medicamento puede pasar a la leche materna y puede dañar a su bebé.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que PHEBURANE afecte a su capacidad para conducir y usar máquinas.

PHEBURANE contiene sodio y sacarosa.

Este medicamento contiene 124 mg (5,4 mmol) de sodio (principal componente de la sal de cocina/de mesa) por cada gramo de fenilbutirato de sodio. Esto equivale al 6,2% de la ingesta diaria máxima recomendada de sodio para un adulto.

La dosis diaria máxima de este medicamento contiene 2,5 mg de sodio por cada 20 gramos de

fenilbutirato de sodio. Esto equivale al 125 % de la ingesta diaria máxima recomendada de sodio para un adulto. Hable con su médico o farmacéutico si necesita 3 o más gramos diarios durante un periodo de tiempo prolongado, especialmente si se le ha recomendado seguir una dieta baja en sal (sodio).

Este medicamento contiene 768 mg de sacarosa por cada gramo de fenilbutirato de sodio. Esto se debe tener en cuenta si usted padece diabetes mellitus. Si su médico le ha dicho que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar PHEBURANE

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Dosificación

La dosis diaria de PHEBURANE se basará en su peso corporal o en su superficie corporal, y se ajustará según su tolerancia a las proteínas y la dieta. Deberá hacerse análisis de sangre con regularidad para ajustar la dosis diaria correcta. Su médico le indicará la cantidad que debe tomar.

Forma de administración

PHEBURANE debe tomarse por vía oral. Debido a que se disuelve lentamente, PHEBURANE no se debe administrar mediante una gastrostomía (una sonda que va hasta el estómago a través del abdomen) ni mediante una sonda nasogástrica (una sonda que va hasta el estómago por la nariz).

PHEBURANE debe tomarse mientras se lleva una dieta especial, baja en proteínas.

Debe tomar PHEBURANE con cada comida. En los niños pequeños, esto puede ser de 4 a 6 veces al día.

Las dosis de PHEBURANE prescritas por su médico se expresan en gramos de fenilbutirato de sodio. Este medicamento incluye una cucharilla de medida calibrada que dispensa hasta 3 g de fenilbutirato de sodio a la vez. Utilice esta cucharilla de medida solo para medir la dosis de PHEBURANE. La cucharilla de medida no debe utilizarse para ningún otro medicamento.

Para medir la dosis:

- Las líneas de la cucharilla indican la cantidad de PHEBURANE en gramos de fenilbutirato de sodio. Tome la cantidad correcta según lo prescrito por su médico.
- Vierta los gránulos directamente en la cucharilla tal y como se muestra en la foto (en la caja exterior y en este folleto).
- Golpee ligeramente una vez la cucharilla, para obtener un nivel horizontal de granulado y seguir llenando, si es necesario.

El granulado se puede tragar directamente con una bebida (agua, zumo de frutas, fórmulas sin proteínas para lactantes), o se puede añadir a una cucharada de alimentos sólidos (puré de patatas o compota de manzana). Si lo mezcla con los alimentos, es importante que lo tome inmediatamente. Esto permitirá conservar el enmascaramiento de sabor.

Deberá tomar este medicamento y seguir una dieta de por vida.

Si toma más PHEBURANE del que debe

Los pacientes que han tomado dosis muy altas de fenilbutirato de sodio han experimentado:

- somnolencia, cansancio, mareos y, con menor frecuencia, confusión;
- dolor de cabeza;
- cambios en el gusto (trastornos gustativos);
- disminución de la capacidad auditiva;
- desorientación;
- problemas de memoria;
- empeoramiento de las afecciones neurológicas existentes.

En caso de experimentar alguno de estos síntomas, debe ponerse en contacto inmediatamente con su médico o con el servicio de urgencias del hospital más próximo para recibir tratamiento sintomático.

Si olvidó tomar PHEBURANE

Debe tomar una dosis tan pronto como sea posible con la siguiente comida. Asegúrese de que pasan por lo menos 3 horas entre dos dosis. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Si se producen vómitos persistentes, debe llamar inmediatamente a su médico.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): menstruaciones irregulares y detención de la menstruación en las mujeres fértiles.

Es posible que la ausencia de la menstruación en las mujeres sexualmente activas no esté provocada por el uso de PHEBURANE. Si esto ocurre, consulte con su médico, ya que ello podría ser causado por un embarazo (ver «Embarazo y lactancia» en la sección anterior) o por la menopausia.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 100 personas): cambios en la cantidad de células sanguíneas (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas), cambios en la cantidad de bicarbonato en la sangre, disminución del apetito, depresión, irritabilidad, dolor de cabeza, desmayos, retención de líquidos (hinchazón), cambios en el gusto (trastornos gustativos), dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, mal olor corporal, sarpullido, funcionamiento renal anormal, aumento de peso, alteración de los resultados de los análisis.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 1 000 personas): recuento bajo de glóbulos rojos (anemia) debido a un fallo de la médula ósea, cardenales, alteración del ritmo cardíaco, hemorragia rectal, inflamación del estómago, úlcera gastroduodenal, inflamación del páncreas.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de PHEBURANE

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice PHEBURANE después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y la etiqueta del frasco después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Después de abrirlo por primera vez, PHEBURANE se puede utilizar en un plazo de 45 días.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de PHEBURANE

El principio activo es fenilbutirato de sodio

Cada gramo de granulado contiene 483 mg de fenilbutirato de sodio.

Los demás componentes son: esferas de azúcar (sacarosa y almidón de maíz, ver sección 2

«PHEBURANE contiene sacarosa»), hipromelosa, etilcelulosa N7, macrogol 1500, povidona K25.

Aspecto del producto y contenido del envase

PHEBURANE granulado es blanco a blanquecino.

El granulado está envasado en un frasco de plástico, con cierre con un dispositivo de seguridad para niños y un desecante. Cada frasco contiene 174g de granulado. Cada caja contiene un frasco.

Incluye una cucharilla de medida calibrada.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

los Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Luxembourg/Luxemburg

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Česká republika

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Magyarország

Lucane Pharma

Tel: + 33 153 868 750

info@lucanepharma.com

Danmark

Malta

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

FrostPharma AB

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

Sverige

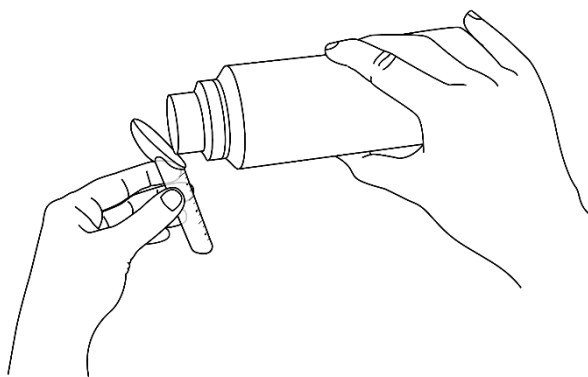
FrostPharma AB
Tel: +46 775 86 80 02
info@frostpharma.com

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.



Prospecto: Información para el usuario

PHEBURANE 350 mg/mL solución oral fenilbutirato de sodio

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna pregunta, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver la sección 4.

Contenido de este prospecto

1. Qué es PHEBURANE solución oral y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar PHEBURANE
3. Cómo tomar PHEBURANE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de PHEBURANE
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es PHEBURANE y para qué se utiliza

PHEBURANE contiene el principio activo fenilbutirato de sodio, que se utiliza para tratar a pacientes con trastornos del ciclo de la urea. Estas enfermedades raras se deben a una deficiencia de determinadas enzimas hepáticas que son necesarias para eliminar el nitrógeno residual en forma de amoníaco.

El nitrógeno es un componente básico de las proteínas, que son una parte esencial de los alimentos que ingerimos. A medida que el cuerpo descompone las proteínas después de comer, se acumulan residuos de nitrógeno en forma de amoníaco porque el cuerpo no puede eliminarlos. El amoníaco es especialmente tóxico para el cerebro y conduce, en casos graves, a bajos niveles de conciencia y al coma.

PHEBURANE ayuda al organismo a eliminar el nitrógeno residual, al reducir la cantidad de amoníaco en su organismo. No obstante, mientras tome PHEBURANE solución oral, debe tener una dieta baja en proteínas, diseñada especialmente para usted por un médico y un nutricionista. Debe seguir esta dieta a rajatabla.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar PHEBURANE

No tome PHEBURANE:

- si es alérgico(a) al fenilbutirato de sodio o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está embarazada.
- si está dando el pecho.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar PHEBURANE si usted:

- padece insuficiencia cardíaca congestiva (un tipo de enfermedad cardíaca en la que el corazón no puede bombear suficiente sangre al organismo) o una disminución de la función renal.

- tiene una menor función renal o hepática, ya que PHEBURANE solución oral se elimina a través de los riñones y el hígado.

PHEBURANE no prevendrá la aparición de un exceso agudo de amoníaco en la sangre, una situación que suele ser una emergencia médica. Si esto ocurre usted desarrollará síntomas como sensación de malestar (náuseas), malestar (vómitos), confusión y tendrá que obtener ayuda médica urgente.

Si necesita pruebas de laboratorio, es importante que recuerde a su médico que está tomando PHEBURANE solución oral, ya que el fenilbutirato de sodio puede interferir con ciertos resultados de pruebas de laboratorio (como electrolitos o proteínas en sangre, o pruebas de función hepática).

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Otros medicamentos y PHEBURANE

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Es particularmente importante que informe a su médico si está tomando medicamentos que contengan:

- valproato (un medicamento antiepiléptico);
- haloperidol (utilizado en determinados trastornos psicóticos);
- corticosteroides (medicamentos que se utilizan para aliviar zonas inflamadas del cuerpo);
- probenecid (para el tratamiento de la hiperuricemia, niveles elevados de ácido úrico en la sangre asociados a la gota).

Estos medicamentos pueden alterar el efecto de PHEBURANE y tendrá que hacerse análisis de sangre con más frecuencia. Si no está seguro(a) de si sus medicamentos contienen estas sustancias, consulte a su médico o farmacéutico.

Embarazo y lactancia

No tome PHEBURANE si está embarazada, ya que este medicamento puede hacerle daño al feto.

Si es una mujer fértil, **deberá utilizar métodos anticonceptivos seguros durante el tratamiento con PHEBURANE**. Hable con su médico para más detalles.

No utilice PHEBURANE si está en periodo de lactancia, ya que este medicamento puede llegar a la leche materna y puede dañar a su bebé.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que PHEBURANE solución oral afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

PHEBURANE solución oral contiene sodio

Este medicamento contiene 124 mg (5,4 mmol) de sodio (principal componente de la sal común o de mesa) en cada dosis de g de fenilbutirato de sodio. Esto equivale al 6,2 % de la ingesta dietética diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

La dosis máxima diaria de este medicamento contiene 2,5 g de sodio, lo que equivale al 125 % de la ingesta dietética diaria máxima de sodio recomendada en la dieta de un adulto.

Consulte a su médico o farmacéutico si necesita 3 o más gramos diarios durante un periodo prolongado, especialmente si se le ha aconsejado seguir una dieta baja en sal (sodio).

PHEBURANE solución oral contiene aspartamo

Este medicamento contiene 5,7 mg de aspartamo por dosis de g de fenilbutirato de sodio. El aspartamo es una fuente de fenilalanina. Puede ser perjudicial para usted si padece de fenilcetonuria

(FCU), un raro trastorno genético en el que se acumula la fenilalanina porque el organismo no puede eliminarla adecuadamente.

La cobertura con sabor a grosella negra contiene propilenglicol

Este medicamento contiene 26,55 mg de propilenglicol por gota.

Si su bebé tiene menos de 4 semanas, hable con su médico o farmacéutico antes de darle este medicamento, en particular si el bebé recibe otros medicamentos que contengan propilenglicol o alcohol.

3. Cómo tomar PHEBURANE solución oral

Tome siempre este medicamento tal como se lo haya indicado su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro(a).

Dosis

La dosis diaria de PHEBURANE solución oral se basará en su peso o superficie corporal y se ajustará según su tolerancia a las proteínas y su dieta. Tendrá que hacerse análisis de sangre regularmente para determinar la dosis diaria correcta. Su médico le indicará la cantidad de líquido que debe tomar.

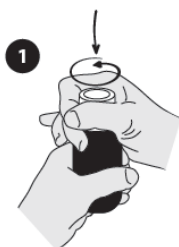
Método de administración

PHEBURANE solución oral se debe tomar con las comidas.

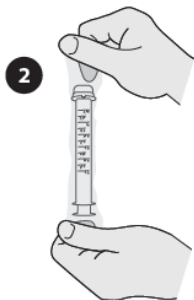
Para medir una dosis de PHEBURANE solución oral debe utilizar únicamente la jeringa dosificadora suministrada con PHEBURANE solución oral. No utilice otros dispositivos/cucharas/jeringas para administrar una dosis. La jeringa tiene una graduación de 0,5 g a 3 g con incrementos de 0,25. La graduación de la jeringa dosificadora refleja los gramos de fenilbutirato de sodio. Siga las siguientes instrucciones para administrar PHEBURANE solución oral:

Administración para uso oral

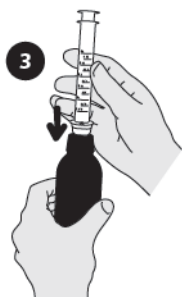
1. Abra el frasco de la solución oral de PHEBURANE al empujar el tapón hacia abajo y girarlo hacia la izquierda.



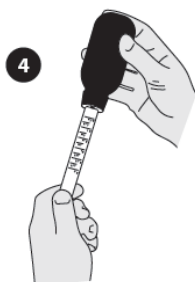
2. Saque del sobre la jeringa dosificadora con el marcado CE y el adaptador para frasco.



3. Coloque (empuje) el adaptador en el cuello del frasco mientras la jeringa esté en el adaptador.



4. Invierta el frasco.



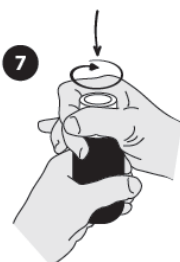
5. Extraiga del frasco la cantidad necesaria de PHEBURANE solución oral (equivalente a la cantidad de gramos de fenilbutirato de sodio prescritos por su médico) mediante la jeringa dosificadora.



6. Saque la jeringa dosificadora con PHEBURANE solución oral del adaptador y vierta la cantidad de PHEBURANE solución oral de la jeringa dosificadora en un vaso con un mínimo de 20 ml de agua.



7. Cierre el frasco con PHEBURANE solución oral sin sacar el adaptador introducido en el cuello del frasco.



8. Cuando utilice el envase **con coberturas**, agregue **una gota** del saborizante que le guste (grosella negra o limón-menta) al contenido del vaso de agua; agite suavemente y beba (si

una gota de saborizante no le proporciona la intensidad de sabor que desee, puede utilizar 2 gotas).

Cuando utilice el envase **sin coberturas**, agite suavemente y beba.



9. Lave la jeringa únicamente con agua fría a templada después de cada administración.



PHEBURANE solución oral se debe tomar con una dieta especial baja en proteínas.

Debe tomar PHEBURANE solución oral con cada comida o toma de alimentos. En niños pequeños puede ser de 4 a 6 veces al día.

PHEBURANE solución oral también se puede administrar mediante sondas nasogástricas o de gastrostomía. PHEBURANE solución oral se puede administrar con sondas de un diámetro de 2 mm (7-8 French) y mayores. Utilice la jeringa oral suministrada para medir su dosis y siga las siguientes instrucciones:

Preparación para la administración por sonda nasogástrica o sonda de gastrostomía

1. Siga los pasos 1 a 5 del *Método de administración para uso oral*;
2. Pheburane solución oral está listo para usar y no es necesario diluirlo;
3. Al utilizarlo a través de una sonda nasogástrica / gastrostomía, **no se debe agregar la cobertura con sabor**;
4. Introduzca la punta de la jeringa llena con el medicamento en la punta de la sonda nasogástrica / gastrostomía;
5. Utilice el émbolo de la jeringa dosificadora para administrar la dosis prescrita de PHEBURANE solución oral en la sonda nasogástrica / de gastrostomía;
6. La sonda se debe lavar una vez con el volumen adecuado de agua tibia y se debe dejar que se drene después de la administración. En adultos se deben utilizar 20 ml de agua tibia. En niños que pesen menos de 20 kg y neonatos, se deben utilizar 3 ml de agua.

Tendrá que tomar este medicamento y seguir una determinada dieta durante toda su vida.

Si toma más PHEBURANE solución oral del que debiera

Los pacientes que han tomado dosis muy altas de fenilbutirato han experimentado lo siguiente:

- somnolencia, cansancio, mareos y confusión (con menos frecuencia);
- dolor de cabeza;
- cambios en el gusto (alteraciones del gusto);

- disminución de la audición;
- desorientación;
- problemas de memoria;
- empeoramiento de afecciones neurológicas existentes.

Si presenta alguno de estos síntomas, debe llamar inmediatamente a su médico o al servicio de urgencias del hospital más cercano para recibir el tratamiento adecuado.

Si olvida tomar PHEBURANE solución oral

Debe tomar una dosis lo antes posible con la siguiente comida. Asegúrese de que transcurran al menos 3 horas entre las dos dosis. No tome una dosis doble para compensar la dosis que haya olvidado.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede ocasionar efectos adversos, aunque no necesariamente en todas las personas.

Si se producen vómitos persistentes debe contactar inmediatamente con su médico.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
periodos menstruales irregulares e interrupción de los periodos menstruales en mujeres fértiles.
Si usted es sexualmente activa y su menstruación se interrumpe por completo, no suponga que sea por PHEBURANE solución oral. Si esto ocurre, hablelo con su médico, ya que la ausencia de la menstruación puede deberse a un embarazo (ver la sección “Embarazo y lactancia” más arriba) o a la menopausia.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 100 personas)
cambios en la cantidad de células sanguíneas (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas), cambios en la cantidad de bicarbonato en la sangre, disminución del apetito, depresión, irritabilidad, dolor de cabeza, desmayos, retención de líquidos (hinchazón), cambios en el gusto (alteraciones del gusto), dolor de estómago, vómitos, náuseas, estreñimiento, olor anormal de la piel, sarpullido, función renal anormal, aumento de peso, alteración de los valores de las pruebas de laboratorio.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 1.000 personas)
deficiencia de glóbulos rojos por insuficiencia de la médula ósea, hematomas, alteración del ritmo cardíaco, hemorragia rectal, inflamación del estómago, úlcera de estómago, inflamación del páncreas.

Notificación de efectos adversos

Si experimenta efectos secundarios, consulte a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no mencionado en este prospecto. También puede notificar los efectos secundarios directamente a través del sistema nacional de notificación que aparece en el [Apéndice V](#). Al notificar efectos secundarios puede ayudar a aportar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de PHEBURANE solución oral

Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice PHEBURANE solución oral después de la fecha de caducidad indicada en el envase y en la etiqueta del frasco después de CAD. La fecha de caducidad se refiere al último día de ese mes.

Al abrir el frasco de PHEBURANE solución oral por primera vez, deberá utilizar el medicamento durante las 4 semanas siguientes. El frasco se debe desechar aunque no esté vacío.

Al abrir el frasco de saborizante por primera vez, deberá utilizarlo durante las 4 semanas siguientes. El frasco se debe desechar aunque no esté vacío.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No deseche ningún medicamento a través de las aguas residuales o la basura de casa. Pregunte a su farmacéutico cómo debe desechar los medicamentos que ya no utiliza. Estas medidas contribuirán a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase y otra información

Hay dos tipos de envases, uno con coberturas y otro sin coberturas.

Composición de PHEBURANE solución oral

- El principio activo es el fenilbutirato de sodio. Cada mL de líquido contiene 350 mg de fenilbutirato de sodio
- Los demás ingredientes son: agua purificada, aspartamo (E951), sucralosa (E955), glicerol (E422), hidroxietilcelulosa (E1525) (Ver la sección 2 “PHEBURANE solución oral contiene aspartamo”).

El envase con coberturas también contiene:

Coberturas con sabor:

- Cobertura con sabor a grosella negra compuesta de grosella negra y menta, que contiene propilenglicol (E1520).
- Cobertura con sabor a limón-menta compuesto por saborizante de limón y menta.

Aspecto de PHEBURANE solución oral y contenido del envase

PHEBURANE solución oral es un líquido transparente, entre incoloro y amarillo pálido.

Cada envase contiene:

- Un frasco de vidrio ámbar que contiene 100 mL de la solución oral y que está cerrado con un tapón de plástico a prueba de niños;
- Una jeringa dosificadora con un rango de 0,5 g a 3 g con incrementos de 0,25 para medir la dosis en gramos de fenilbutirato de sodio;
- Adaptador del frasco;

El envase con coberturas también contiene:

- Un frasco de vidrio ámbar que contiene 3 mL de cobertura con sabor a limón-menta;
- Un frasco de vidrio de color ámbar con 3 ml de cobertura con sabor a grosella negra.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Países Bajos

Para obtener cualquier información sobre este medicamento debe ponerse en contacto con el representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien (Bélgica)

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

България (Bulgaria)

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

Česká republika (Chequia)

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

Danmark (Dinamarca)

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

Deutschland (Alemania)

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

Eesti (Estonia)

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

Ελλάδα (Grecia)

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

España

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

France (Francia)

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

Lietuva (Lituania)

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

Luxembourg/Luxemburg (Luxemburgo)

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

Magyarország (Hungria)

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 (Países Bajos)

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

Norge (Noruega)

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

Österreich (Austria)

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

Polska (Polonia)

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 (Croacia)

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

Ireland (Irlanda)

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

Ísland (Islandia)

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

Italia

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

Κύπρος (Chipre)

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

Latvija (Letonia)

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

România (Rumanía)

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

Slovenija (Eslovenia)

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

Slovenská republika (Eslovaquia)

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

Suomi/Finland (Finlandia)

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

Sverige (Suecia)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.