

**ANNEXE I**  
**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU**  
**PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PHEBURANE 483 mg/g granulés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

### Excipient(s) à effet notoire :

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés.

Granulés de couleur blanchâtre.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

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

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

### 4.2 Posologie et mode d'administration

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

#### Posologie

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

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

- 450 – 600 mg/kg/jour chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants de moins de 20 kg
- 9,9 - 13,0 g/m<sup>2</sup>/jour chez les enfants de plus de 20 kg, les adolescents et les adultes.

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

#### Surveillance thérapeutique

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

#### Surveillance nutritionnelle

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

Dans les formes à *révélation néonatale* par déficit en carbamylphosphate synthétase ou en ornithine transcarbamylase, une supplémentation en citrulline ou en arginine à la dose de 0,17 g/kg/jour ou 3,8 g/m<sup>2</sup>/jour est nécessaire.

Dans le déficit en argininosuccinate synthétase, la supplémentation en arginine à la dose de 0,4 à 0,7 g/kg/jour ou 8,8 à 15,4 g/m<sup>2</sup>/jour est nécessaire.

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

#### Population particulière

##### *Insuffisance hépatique ou rénale*

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

#### Mode d'administration

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

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

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

### **4.3 Contre-indications**

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

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Teneur en électrolytes cliniquement importants

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

#### Considérations générales

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

#### Excipients à effet notoire

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

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

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

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Femmes en âge de procréer / Contraception

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

##### Grossesse

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

##### Allaitement

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

##### Fertilité

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

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

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

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

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

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

##### Tableau des effets indésirables

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

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Fréquent	Anémie, thrombocytopénie, leucopénie, leucocytose, thrombocytose
	Peu fréquent	Anémie aplasique, ecchymose
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Fréquent	Acidose métabolique, alcalose, diminution de l'appétit
<i>Affections psychiatriques</i>	Fréquent	Dépression, irritabilité
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	Syncope, céphalées
<i>Affections cardiaques</i>	Fréquent	Œdème
	Peu fréquent	Arythmie
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Fréquent	Douleur abdominale, vomissements, nausées, constipation, dysgueusie
	Peu fréquent	Pancréatite, ulcère peptique, hémorragie rectale, gastrite
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Fréquent	Rash, odeur anormale de la peau
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Fréquent	Acidose tubulaire rénale
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	Très fréquent	Aménorrhée, menstruations irrégulières
<i>Investigations</i>	Fréquent	Baisse des concentrations sanguines de potassium, d'albumine, de protéines totales et de phosphate. Hausse des concentrations sanguines en phosphatases alcalines, transaminases, bilirubine, acide urique, chlorure, phosphate et sodium. Prise de poids.

#### Description de certains effets indésirables

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

### **4.9 Surdosage**

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

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

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

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

### Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

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

### Efficacité clinique et sécurité

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

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

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

### Population pédiatrique

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

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

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

### Absorption

Le phénylbutyrate est rapidement absorbé à jeun. Après une dose orale unique de 5 g de phénylbutyrate de sodium sous forme de granulés, des taux quantifiables de phénylbutyrate sont détectés dans le plasma 15 minutes après l'administration. Le délai moyen d'obtention de la concentration maximale est de 1 heure et

celle-ci est en moyenne de 195 microgrammes/mL. La demi-vie d'élimination a été estimée à 0,8 heure. L'effet de la prise de nourriture sur l'absorption du médicament est inconnu.

#### Distribution

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

#### Métabolisme

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

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

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

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

#### Excrétion

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

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

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

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

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Sphères de saccharose (saccharose et amidon de maïs),

Hypromellose,  
Éthylcellulose N7,  
Macrogol 1500,  
Povidone K25.

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

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

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Sans objet.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

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

Une cuillère-mesure graduée est fournie.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

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

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

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

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

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

EU/1/13/822/001

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

Date de la première autorisation : 31 juillet 2013

Date du dernier renouvellement : 21 mars 2018

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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



## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PHEBURANE 350 mg/ml solution orale

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

### Excipient(s) à effet notoire

*PHEBURANE 350 mg/ml solution orale*

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

*Arôme cassis*

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution orale.

Liquide clair, incolore à jaune pâle.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

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

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

### 4.2 Posologie et mode d'administration

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

#### Posologie

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

- 450-600 mg/kg/jour chez les nouveaux-nés, les nourrissons et les enfants de moins de 20 kg.
- 9,9-13 g/m<sup>2</sup>/jour chez les enfants de plus de 20 kg, les adolescents et les adultes.

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

#### *Surveillance thérapeutique*

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

#### *Surveillance nutritionnelle*

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

Dans les formes à *révélation néonatale* par déficit en carbamylphosphate synthétase ou en ornithine transcarbamylase, une supplémentation en citrulline ou en arginine à la dose de 0,17 g/kg/jour ou 3,8 g/m<sup>2</sup>/jour est nécessaire.

Dans le déficit en argininosuccinate synthétase, la supplémentation en arginine à la dose de 0,4 – 0,7 g/kg/jour ou 8,8 – 15,4 g/m<sup>2</sup>/jour est nécessaire.

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

#### *Populations spéciales*

##### *Insuffisance hépatique et rénale*

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

##### *Population pédiatrique*

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

- 450-600 mg/kg/jour chez les nouveaux-nés, les nourrissons et les enfants de moins de 20 kg.
- 9,9-13 g/m<sup>2</sup>/jour chez les enfants de plus de 20 kg.

##### Mode d'administration

PHEBURANE solution orale est administré par voie orale.

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

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

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

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

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

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

#### 4.3 Contre-indications

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

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Teneur en électrolytes cliniquement importants

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

##### Considérations générales

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

##### Excipients à effet notoire

###### *PHEBURANE 350 mg/ml solution orale*

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

###### *Arôme cassis*

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

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

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

##### Grossesse

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

##### Allaitement

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

##### Fertilité

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

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

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

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Dans le cadre des essais cliniques menés avec le phénylbutyrate de sodium, 56 % des patients ont présenté au moins un effet indésirable et 78 % de ces événements indésirables ont été considérés comme n'étant pas liés au phénylbutyrate de sodium.

Ces effets indésirables concernent essentiellement les systèmes reproducteur et gastro-intestinal.

##### Tableau des effets indésirables

Dans le tableau ci-dessous, tous les effets indésirables sont répertoriés selon la classe de systèmes d'organe et la fréquence. La fréquence est définie comme très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au

sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant.

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

#### Description de certains effets indésirables

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

#### **4.9 Surdosage**

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

Ces symptômes correspondent à l'accumulation de phénylacétate entraînant un effet neurotoxique limitant la dose ; ceci a été montré lors de l'administration intraveineuse de doses allant jusqu'à 400

mg/kg/jour. Les principales manifestations de neurotoxicité étaient essentiellement somnolence, fatigue et étourdissements. Les manifestations moins fréquentes étaient : confusion, céphalées, dysgueusie, hypoacousie, désorientation, troubles de la mémoire et aggravation d'une neuropathie préexistante.

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

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

#### Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

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

#### Efficacité clinique et sécurité

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

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

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

#### Population pédiatrique

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

hyperammonémique aiguë. L'incidence du retard mental reste cependant élevée chez les patients présentant une forme à révélation néonatale.

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

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

### Absorption

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

### Distribution

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

### Biotransformation

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

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

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

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

### Excrétion

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

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

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

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

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Solution orale

Eau purifiée  
Aspartame (E951)  
Sucralose  
Glycerol  
Hydroxyéthylcellulose

#### Arômes

##### *Arôme cassis*

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

##### *Arôme citron-menthe*

Arôme citron et menthe.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.



### **6.3 Durée de conservation**

#### Solution orale

Flacon non ouvert : 3 ans

Après la première ouverture : 4 semaines

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

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

Chaque boîte contient :

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

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

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

#### Administration par voie orale

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

#### Préparation pour l'administration par sonde nasogastrique ou de gastrotomie

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

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

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

#### Élimination

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

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

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Pays-Bas

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

EU/1/13/822/006

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

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

#### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

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

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

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

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

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

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

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

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

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

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

Non applicable.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

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

**ETUI CARTON ET ETIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

PHEBURANE 483 mg/g granulés  
phénylbutyrate de sodium

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

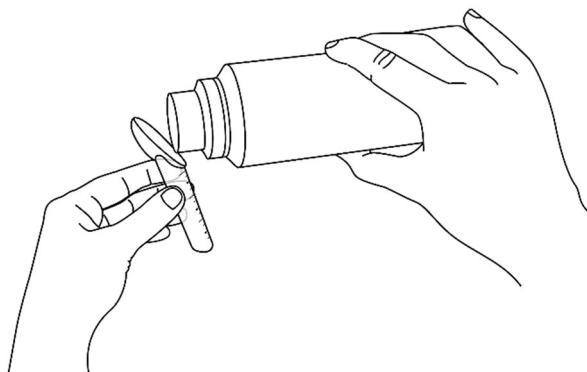
Contient du sodium et du saccharose.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

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

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

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



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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

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

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

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

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

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

EU/1/13/822/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Sans objet.

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:



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

**ÉTUI CARTON ET ÉTIQUETTE DU FLACON 100 ml**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

PHEBURANE 350 mg/ml solution orale  
phénylbutyrate de sodium

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

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

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution orale

Étui carton

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

Étiquette du flacon

100 ml

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

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

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

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

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

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

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

EU/1/13/822/006

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

Étui carton :  
PHEBURANE 350 mg/ml

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

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

**ÉTIQUETTE DU FLACON D'ARÔME CASSIS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Arôme cassis pour Pheburane 350 mg/ml solution orale

**2. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

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

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

3 ml

**6. AUTRE**

Contenant du (E1520).

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

**ÉTIQUETTE DU FLACON D'ARÔME CITRON-MENTHE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

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

**2. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

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

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

3 ml

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### **PHEBURANE 483 mg/g granulés** Phénylbutyrate de sodium

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

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

#### **Que contient cette notice ?**

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

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

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

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

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

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

**Ne prenez jamais PHEBURANE, si vous :**

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

#### **Avertissements et précautions**

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

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

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

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

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

#### **Autres médicaments et PHEBURANE**

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

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

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

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

#### **Grossesse et allaitement**

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

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

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

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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

#### **PHEBURANE contient du sodium et du saccharose**

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

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

### **3. Comment prendre PHEBURANE**

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

#### **Posologie**

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

#### **Mode d'administration**

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

PHEBURANE doit être pris en association avec un régime hypoprotéinique.



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

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

Pour mesurer la dose :

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

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

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

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

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

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

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

#### **Si vous oubliez de prendre PHEBURANE**

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

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

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

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

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

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

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

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

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

### **Déclaration des effets secondaires**

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

## **5. Comment conserver PHEBURANE**

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

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

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

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

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient PHEBURANE**

Le principe actif est le phénylbutyrate de sodium.

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

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

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

PHEBURANE se présente sous forme de granulés blanchâtres.

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

Chaque flacon contient 174 g de granulés.

Chaque boîte contient un flacon.

Une cuillère-mesure est fournie.

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

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

les Pays-Bas

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Lucane Pharma

Tél/Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](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)

**Česká republika**

Lucane Pharma  
Тél/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)

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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)

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

Lucane Pharma  
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)

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

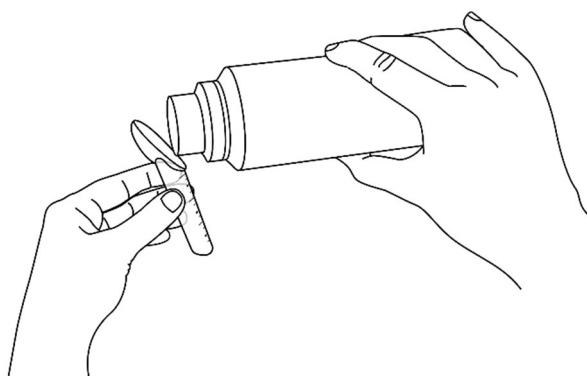
**United Kingdom**

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

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

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

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



## Notice : Information du patient

### PHEBURANE 350 mg/ml solution orale phénylbutyrate de sodium

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

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

**Que contient cette notice ? :**

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

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

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

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

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

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

**Ne prenez jamais PHEBURANE si vous :**

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

#### **Avertissements et précautions**

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

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

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

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

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

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

### **Autres médicaments et PHEBURANE**

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

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

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

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

### **Grossesse et allaitement**

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

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

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

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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

### **PHEBURANE solution orale contient du sodium**

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

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

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

### **PHEBURANE solution orale contient de l'aspartame**

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

### **L'arôme cassis contient du propylène glycol**

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

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

## **3. Comment prendre PHEBURANE solution orale**

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

### **Posologie**

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

### **Mode d'administration**

PHEBURANE solution orale doit être pris pendant les repas.

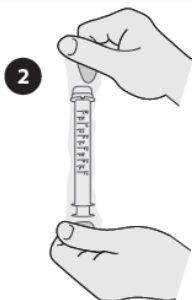
Utilisez uniquement la seringue de dosage fournie avec PHEBURANE solution orale pour mesurer une dose de PHEBURANE solution orale. N'utilisez pas d'autres dispositifs/cuillères/seringues pour administrer une dose. La seringue est graduée de 0,5 g à 3 g par incréments de 0,25. La graduation de la seringue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

Administration par voie orale

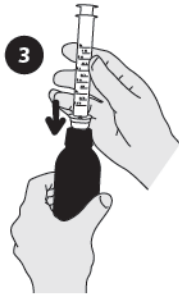
1. Ouvrez le flacon de PHEBURANE solution orale en appuyant sur le bouchon et en le tournant vers la gauche.



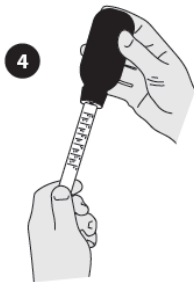
2. Sortez la seringue de dosage certifiée CE avec l'adaptateur pour flacon du sachet.



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



4. Mettez le flacon à l'envers.



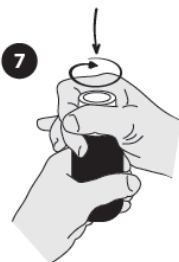
5. Prélevez la quantité requise de PHEBURANE solution orale dans le flacon (équivalente au nombre de grammes de phénylbutyrate de sodium prescrits par votre médecin) à l'aide de la seringue de dosage.



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



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

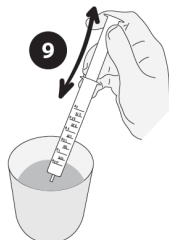


8. Ajoutez **une goutte** de l'arôme de votre choix (cassis ou citron-menthe) au contenu du verre d'eau ; remuez doucement puis consommez (si une goutte d'arôme ne suffit pas à obtenir un goût suffisamment intense, vous pouvez mettre 2 gouttes).





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



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

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

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

Préparation pour l'administration par sonde nasogastrique ou de gastrotomie

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

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

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

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

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

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

#### **Si vous oubliez de prendre PHEBURANE solution orale**

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

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

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

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

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

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10)  
règles irrégulières et absence de règles chez les femmes fertiles.

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

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher plus de 1 personne sur 100)  
variations du nombre de cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes), variations de la concentration de bicarbonate dans le sang, diminution de l'appétit, dépression, irritabilité, maux de tête, évanouissement, rétention d'eau (œdèmes), modification du goût (perturbation du goût), douleur abdominale, vomissements, nausées, constipation, odeur anormale de la peau, éruption cutanée, fonction rénale anormale, prise de poids, anomalie des analyses de laboratoire.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher plus de 1 personne sur 1 000)  
carence en globules rouges à cause d'un appauvrissement de la moelle osseuse, ecchymoses, altération du rythme cardiaque, saignement rectal, inflammation de l'estomac, ulcère gastrique, inflammation du pancréas.

#### **Déclaration des effets secondaires**

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

#### **5. Comment conserver PHEBURANE solution orale**

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

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

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

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient PHEBURANE solution orale

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

Arômes :

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

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

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

Chaque boîte contient :

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

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

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Pays-Bas

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Lucane Pharma

(Eurocept International BV)

Tél/Tel. : +31 35 528 39 57

[info@lucanepharma.com](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)

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

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

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