

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PHEBURANE 483 mg/g granulato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni grammo di granulato contiene 483 mg di fenilbutirrato sodico.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni grammo di fenilbutirrato sodico contiene 124 mg (5,4 mmol) di sodio e 768 mg di saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato.

Granuli di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

PHEBURANE è indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento cronico dei disturbi del ciclo dell'urea, compresa la carenza di sintetasi carbamilfosfatica, transcarbamilasi dell'ornitina o sintetasi arginino-succinica.

È indicato per tutti i pazienti con patologia ad insorgenza *neonatale* (mancanza totale di enzimi, che si manifesta nei primi 28 giorni di vita). È indicato anche in pazienti con manifestazione *tardiva* della malattia (carenza enzimatica parziale, che si manifesta dopo il primo mese di vita) e che hanno una storia di encefalopatia iperammonemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con PHEBURANE deve essere seguito da un medico esperto nella cura di disturbi del ciclo dell'urea.

Posologia

La dose giornaliera deve essere aggiustata individualmente in base al grado di tolleranza del paziente alle proteine e all'assunzione proteica giornaliera nella dieta, necessaria per facilitare la crescita e lo sviluppo.

Nella pratica clinica la dose abituale totale giornaliera di fenilbutirrato sodico è di:

- 450-600 mg/kg/giorno in bambini di peso inferiore ai 20 kg
- 9,9-13,0 g/m²/giorno in bambini di peso superiore ai 20 kg, adolescenti e adulti.

La sicurezza e l'efficacia di dosi che superano i 20 g al giorno non sono ancora state stabilite.

Monitoraggio terapeutico

I livelli plasmatici di ammoniaca, arginina, amminoacidi essenziali (in special modo amminoacidi a catena ramificata), carnitina e proteine sieriche devono essere mantenuti entro i limiti normali. La glutamina plasmatica deve essere mantenuta a livelli inferiori a 1000 µmol/l.

Trattamento nutritivo

PHEBURANE deve essere associato a una dieta a restrizione proteica e, in alcuni casi, con l'integrazione di aminoacidi essenziali e carnitina.

Ai pazienti a cui è stata diagnosticata una forma ad insorgenza *neonatale* di carenza di sintetasi carbamilfosfatica o di transcarbamilasi dell'ornitina deve essere somministrata citrullina o arginina ad una dose di 0,17 g/kg/giorno o di 3,8 g/m²/giorno.

Ai pazienti a cui è stato diagnosticato un deficit di sintetasi arginino-succinica si consiglia di somministrare arginina a una dose di 0,4-0,7 g/kg/giorno o di 8,8-15,4 g/m²/giorno.

Qualora sia indicata una supplementazione calorica, si raccomanda un prodotto non proteico.

Popolazioni particolari

Insufficienza epatica e renale

Poiché il metabolismo e l'escrezione del fenilbutirrato sodico interessano il fegato e i reni, PHEBURANE deve essere somministrato con cautela in pazienti affetti da insufficienza epatica o renale.

Modo di somministrazione

PHEBURANE deve essere somministrato per via orale. A causa della sua ridotta velocità di dissoluzione, PHEBURANE non deve essere somministrato tramite sondino nasogastrico o gastrostomia.

La dose totale giornaliera deve essere suddivisa in parti uguali e presa ad ogni pasto o poppata (ad esempio, 4-6 volte al giorno per i bambini piccoli). Il granulato può essere assunto direttamente insieme ad alimenti liquidi (acqua, succhi di frutta, alimenti per lattanti privi di proteine) o cosparso su un cucchiaino di alimento solido (purè di patate o purea di mele); in questo caso, è importante che il medicinale venga assunto immediatamente per preservare la copertura del sapore.

In dotazione è fornito un misurino calibrato per somministrare fino a 3 g di fenilbutirrato sodico, con graduazioni di 250 mg.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza.
- Allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Contenuto di elettroliti clinicamente importanti

- PHEBURANE contiene 124 mg (5,4 mmol) di sodio per grammo di fenilbutirrato sodico, corrispondenti a 2,5 g (108 mmol) di sodio per 20 g di fenilbutirrato sodico, che rappresenta la dose massima giornaliera. PHEBURANE deve quindi essere usato con cautela nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia o insufficienza renale severa, come pure in condizioni cliniche in cui si riscontri ritenzione di sodio con edema.
- I livelli sierici di potassio devono essere monitorati durante la terapia, dal momento che l'escrezione renale di fenilacetilglutamina può indurre la perdita di potassio per via urinaria.

Considerazioni generali

- Anche in corso di terapia, l'encefalopatia acuta da iperammoniemia può presentarsi in diversi pazienti.
- PHEBURANE non è raccomandato per il trattamento dell'iperammoniemia acuta, che è un'emergenza medica.

Eccipienti con effetti noti

- Questo medicinale contiene 124 mg di sodio per grammo, pari al 6,2% della dose massima giornaliera di sodio raccomandata dall'OMS.
La dose massima giornaliera di questo medicinale corrisponde al 125% della dose massima giornaliera di sodio raccomandata dall'OMS.
- PHEBURANE è considerato ad alto contenuto di sodio. Ciò deve essere tenuto in particolare considerazione nel caso di pazienti che seguono un regime dietetico iposodico.
- Questo medicinale contiene 768 mg di saccarosio per grammo. Ciò deve essere tenuto in considerazione nel caso di pazienti affetti da diabete mellito. Il medicinale non deve essere assunto da pazienti affetti da rari disturbi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio/galattosio o deficit enzimatici di saccarasi o isomaltasi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La somministrazione concomitante di probenecid può influenzare l'escrezione renale del prodotto di coniugazione del fenilbutirrato sodico.

Da alcune pubblicazioni è emerso che aloperidolo e valproato indurrebbero iperammoniemia. I corticosteroidi possono causare la dissociazione delle proteine dell'organismo e quindi aumentare i livelli di ammoniaca nel plasma. Si consiglia di controllare più frequentemente i livelli di ammoniaca nel plasma quando si devono usare questi medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci.

Gravidanza

I dati sull'uso del fenilbutirrato sodico in gravidanza sono assenti o limitati. Studi su animali hanno rivelato fenomeni di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Pheburane è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento.

Allattamento

I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di fenilbutirrato sodico/metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3). Non è ancora stato stabilito se il fenilbutirrato sodico/metaboliti vengano escreti nel latte umano. Non può essere escluso un rischio per i neonati/bambini. Pheburane è controindicato durante l'allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non vi sono evidenze disponibili in merito agli effetti del fenilbutirrato sodico sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

PHEBURANE altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nelle sperimentazioni cliniche con fenilbutirrato sodico, il 56 % dei pazienti ha avuto almeno un evento avverso e il 78 % di questi eventi avversi è stato considerato non correlato al fenilbutirrato sodico.

Le reazioni avverse hanno interessato principalmente l'apparato riproduttivo e gastrointestinale.

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella sottostante sono elencate tutte le reazioni avverse, in base alla classificazione per sistemi e organi e per frequenza. La frequenza è definita in questo modo: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$), non nota (non può essere definita in base ai dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	comune	anemia, trombocitopenia, leucopenia, leucocitosi, trombocitosi
	non comune	anemia aplastica, ecchimosi
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	comune	acidosi metabolica, alcalosi, diminuzione dell'appetito
<i>Disturbi psichiatrici</i>	comune	depressione, irritabilità
<i>Disturbi del sistema nervoso</i>	comune	sincope, mal di testa
<i>Disturbi cardiaci</i>	comune	edema
	non comune	aritmia
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	comune	dolore addominale, vomito, nausea, stipsi, disgeusia
	non comune	pancreatite, ulcera peptica, emorragia rettale, gastrite
<i>Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	comune	eruzione cutanea, odore anomalo della cute
<i>Disturbi renali e urinari</i>	comune	acidosi tubolare renale
<i>Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	molto comune	amenorrea, mestruazioni irregolari
<i>Esami diagnostici</i>	comune	diminuzione nel sangue del potassio, dell'albumina, delle proteine totali e del fosfato. Aumento nel sangue della fosfatasi alcalina, delle transaminasi, della bilirubina, dell'acido urico, del cloruro, del fosfato e del sodio. Aumento ponderale

Descrizione di reazioni avverse particolari

Un probabile caso di reazione tossica al fenilbutirrato sodico (450 mg/kg/giorno) è stato segnalato in una paziente anoressica di 18 anni, che aveva sviluppato un'encefalopatia metabolica associata ad acidosi lattica, grave ipokaliemia, pancitopenia, neuropatia periferica e pancreatite. La paziente si è ripresa dopo la riduzione della dose, eccetto per episodi ricorrenti di pancreatite che hanno indotto infine alla sospensione del trattamento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Un caso di overdose si è verificato in un bambino di 5 mesi con una singola dose accidentale di 10 g (1370 mg/kg). Il paziente ha sviluppato diarrea, irritabilità e acidosi metabolica con ipokaliemia. Il paziente si è ripreso 48 ore dopo il trattamento sintomatico.

Questi sintomi sono coerenti con l'accumulo di fenilacetato, con il quale si è osservata una neurotossicità limitante la dose se somministrato per via endovenosa a dosi fino a 400 mg/kg/giorno. Le manifestazioni di neurotossicità sono state in predominanza sonnolenza, astenia e sensazione di

testa leggera. Manifestazioni meno frequenti sono state stato confusionale, cefalea, disgeusia, ipoacusia, disorientamento, problemi di memoria ed esacerbazione di una neuropatia preesistente. In caso di sovradosaggio, si deve interrompere il trattamento e si devono istituire misure di sostegno. Possono essere utili l'emodialisi o la dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri prodotti dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, vari prodotti dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, codice ATC: A16AX03.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Il fenilbutirrato sodico è un profarmaco che viene rapidamente metabolizzato in fenilacetato. Il fenilacetato è un composto metabolicamente attivo che si coniuga con la glutamina per acetilazione per formare fenilacetilglutamina che viene poi escreta dai reni. A livello molare, la fenilacetilglutamina si può paragonare all'urea (ognuna di esse contiene 2 moli di azoto), pertanto la fenilacetilglutamina fornisce una via alternativa per la escrezione dell'azoto di scarto.

Efficacia e sicurezza clinica

Sulla base di studi di escrezione della fenilacetilglutamina in pazienti con disturbi del ciclo dell'urea, è possibile stimare che per ogni grammo di fenilbutirrato sodico somministrato si producono tra 0,12 e 0,15 g di azoto. Di conseguenza il fenilbutirrato sodico riduce gli alti livelli di ammoniaca e di glutamina nel plasma in pazienti con disturbi del ciclo dell'urea. È importante che la diagnosi sia precoce e che il trattamento venga iniziato immediatamente per migliorare la sopravvivenza e l'esito clinico.

Nei pazienti con *carenze ad insorgenza tardiva*, compresi i soggetti di sesso femminile eterozigoti per carenza di transcarbamilasi dell'ornitina che avevano superato un episodio di encefalopatia iperammonemica ed erano stati poi trattati cronicamente con un limitato apporto proteico nella dieta e con fenilbutirrato sodico, il tasso di sopravvivenza è stato del 98%. La maggioranza di questi pazienti presentava un QI a un livello da medio a medio-basso/borderline di ritardo mentale. Le loro capacità cognitive sono rimaste relativamente stabili durante la terapia con fenilbutirrato. Non è probabile alcuna inversione dei deficit neurologici preesistenti con il trattamento e in alcuni pazienti il deterioramento neurologico può anche continuare.

Il trattamento con PHEBURANE può essere necessario per tutta la vita, a meno che non si opti per una procedura di trapianto epatico ortotopico.

Popolazione pediatrica

Nel passato, la forma ad insorgenza *neonatale* dei disturbi del ciclo dell'urea era quasi sempre letale entro il primo anno di vita, anche se trattata con dialisi peritoneale e con somministrazione di aminoacidi essenziali o di loro analoghi privi di azoto. Con l'emodialisi, con l'uso di percorsi alternativi per l'escrezione dell'azoto di scarto (fenilbutirrato sodico, benzoato sodico e fenilacetato sodico), con un limitato apporto proteico nella dieta e, in alcuni casi, con l'aggiunta di integratori di aminoacidi essenziali, il tasso di sopravvivenza dei neonati con diagnosi di disturbi del ciclo dell'urea dopo la nascita (tuttavia entro il primo mese di vita) è aumentato a quasi l'80 %, con la maggioranza dei decessi dovuta ad un episodio di encefalopatia iperammonemica acuta. I pazienti affetti da malattia ad insorgenza neonatale presentavano un'elevata incidenza di ritardo mentale.

Nei pazienti con diagnosi di disturbi del ciclo dell'urea durante la gravidanza e trattati prima dell'insorgenza di un episodio di encefalopatia iperammonemica, la sopravvivenza era del 100%, ma anche tra questi pazienti molti manifestavano successivamente carenze cognitive o altri deficit neurologici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

È noto che il fenilbutirrato viene ossidato a fenilacetato, che si coniuga enzimaticamente alla glutamina per formare fenilacetilglutamina nel fegato e nei reni. Il fenilacetato viene anche idrolizzato dalle esterasi epatiche ed ematiche.

Le concentrazioni di fenilbutirrato e dei suoi metaboliti nel plasma e nell'urina sono state misurate in adulti sani tenuti a digiuno dopo aver ricevuto una dose singola di 5 g di fenilbutirrato sodico e in pazienti affetti da disturbi del ciclo dell'urea, emoglobinopatie e cirrosi, ai quali sono state somministrate una dose singola o dosi ripetute orali fino a 20 g/giorno (studi non controllati). L'eliminazione del fenilbutirrato e dei suoi metaboliti è stata anche studiata in malati di cancro dopo una trasfusione endovenosa di fenilbutirrato sodico (fino a 2 g/m²) o di fenilacetato.

Assorbimento

Il fenilbutirrato assunto a digiuno viene assorbito rapidamente. Dopo l'assunzione di una sola dose di 5 g di fenilbutirrato sodico, in forma di granulato, i livelli misurabili di fenilbutirrato nel plasma erano rilevabili già 15 minuti dopo la somministrazione. Il tempo medio per raggiungere la concentrazione massima era di 1 ora e la concentrazione media era di 195 µg/ml. Si calcola che l'emivita di eliminazione sia di 0,8 ore.

Non si conoscono gli effetti del cibo sull'assorbimento.

Distribuzione

Il volume di distribuzione del fenilbutirrato è di 0,2 l/kg.

Biotrasformazione

Dopo una dose singola di 5 g di fenilbutirrato sodico in forma di granulato, già a 30 e 60 minuti dalla somministrazione si riscontravano livelli plasmatici misurabili rispettivamente di fenilacetato e fenilacetilglutamina. Il tempo medio alla massima concentrazione era rispettivamente di 3,55 ore e di 3,23 ore e la concentrazione massima media era rispettivamente di 45,3 e 62,8 µg/ml. Si calcola che l'emivita di eliminazione sia rispettivamente di 1,3 ore e di 2,4 ore.

Studi con elevate dosi per via endovenosa di fenilacetato hanno mostrato una farmacocinetica non lineare, caratterizzata da metabolizzazione saturabile in fenilacetilglutamina. La somministrazione ripetuta con fenilacetato ha mostrato evidenza di un'induzione della clearance.

Nella maggioranza dei pazienti con disturbi del ciclo dell'urea o emoglobinopatie che hanno ricevuto varie dosi di fenilbutirrato (da 300-650 mg/kg/giorno fino a 20 g/giorno) non è stato possibile misurare alcun livello plasmatico di fenilacetato dopo il digiuno notturno. Nei pazienti con insufficienza epatica, la conversione del fenilacetato in fenilacetilglutamina può risultare relativamente più lenta. Tre pazienti affetti da cirrosi (su 6) che hanno ricevuto una somministrazione ripetuta per via orale di fenilbutirrato sodico (20 g/giorno in tre dosi), il terzo giorno hanno evidenziato elevati livelli plasmatici di fenilacetato che erano cinque volte maggiori di quelli raggiunti dopo la prima dose.

In volontari sani si sono riscontrate differenze tra i sessi nei parametri farmacocinetici di fenilbutirrato e fenilacetato (AUC e C_{max} all'incirca maggiori del 30-50 % nelle donne) ma non di fenilacetilglutamina. Questo fenomeno può essere dovuto alla lipofilia del fenilbutirrato di sodio e alle conseguenti differenze del volume di distribuzione.

Escrezione

Circa l'80-100% del farmaco viene escreto dai reni nelle 24 ore come prodotto coniugato, fenilacetilglutamina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'esposizione prenatale dei neonati di ratto al fenilacetato (il metabolita attivo del fenilbutirrato) ha prodotto lesioni nelle cellule piramidali corticali; le spine dendritiche erano più lunghe e sottili della norma e di numero minore (vedere paragrafo 4.6).

In seguito alla somministrazione per via sottocutanea di elevate dosi di fenilacetato (190-474 mg/kg) a neonati di ratto, si sono osservate una diminuita proliferazione e una maggiore perdita di neuroni, nonché una riduzione della mielina del SNC. La maturazione delle sinapsi cerebrali è stata ritardata ed è stato ridotto il numero delle terminazioni nervose cerebrali funzionanti, ostacolando in tal modo lo sviluppo cerebrale (vedere paragrafo 4.6).

Il fenilbutirrato di sodio è risultato negativo in 2 test di mutagenesi, il test di Ames e il test dei micronuclei. I risultati del test di Ames indicano che il fenilbutirrato sodico non induce effetti mutageni con o senza attivazione metabolica.

I risultati del test dei micronuclei non hanno mostrato effetti clastogenici del fenilbutirrato sodico nei ratti trattati a livelli tossici o non tossici (esaminati 24 e 48 ore dopo una singola somministrazione per via orale di una dose compresa tra 878 e 2800 mg/kg).

Non sono ancora stati effettuati studi per valutare il potenziale carcinogeno e la tossicità riproduttiva del fenilbutirrato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sfere di zucchero (costituite da saccarosio e amido di mais)

Ipromellosa

Etilcellulosa N7

Macrogol 1500

Povidone K25

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la prima apertura, utilizzare entro 45 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non pertinente.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in HDPE, con tappo a prova di bambino con agente essiccante, contenente 174 g di granulato. Ogni scatola contiene un solo flacone.

In dotazione è fornito un misurino calibrato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Se il granulato viene aggiunto ad alimenti solidi o liquidi, è importante che il medicinale venga assunto immediatamente dopo la miscelazione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lucane Pharma
172 rue de Charonne
75011 Parigi
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/822/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31 Luglio 2013

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Lucane Pharma
172 rue de Charonne
75011 Parigi
Francia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.