



Medicamento huérfano. El fenilbutirato de sodio es un profármaco que se metaboliza a fenilacetato. El fenilacetato se conjuga con glutamina en hígado y riñón, para formar fenilacetilglutamina, que se excreta en la orina. La fenilacetilglutamina es una molécula que contiene 2 moles de nitrógeno por mol de base y por tanto constituye un vehículo alternativo para la excreción de nitrógeno. Como consecuencia, el fenilbutirato de sodio reduce las concentraciones plasmáticas de amonio y glutamina en pacientes con trastornos del ciclo de la urea.

## USO CLÍNICO

Autorizado y comercializado en España sin designación huérfana como terapia adyuvante en el tratamiento de los trastornos del ciclo de la urea que cursan con déficit de carbamoil-fosfato-sintetasa, ornitina-transcarbamoilasa o arginina-succinato-sintetasa. Indicado en pacientes con presentación neonatal, y en pacientes con presentación tardía con antecedentes de encefalopatía hiperamoniémica (**A**).

En el caso de la **presentación intravenosa**, se trata de un medicamento no comercializado en nuestro país (**E: medicamento extranjero**).

**Insuficiencia renal:** Utilizar con precaución.

**Insuficiencia hepática:** Utilizar con precaución.

## DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

### **Vía oral o a través de una sonda nasogástrica o gastrostomía**

El fenilbutirato se absorbe rápidamente en ayunas. Se desconoce el efecto de la comida en la absorción.

Neonatos, lactantes y niños con peso <20 Kg: 300-600 mg/kg/día en. En hiperamoniemias de causa desconocida 500 mg/kg/día.

Niños con peso superior a 20 kg, adolescentes y adultos: 9.9-13 g/m<sup>2</sup>/día.

Dosis máxima 20 g/día.

La dosis diaria se divide de tres a seis tomas iguales, administradas con cada comida. Los comprimidos se deben tomar con abundante agua. Evitar la mezcla con bebidas ácidas (zumos, colas) por riesgo de precipitación. La forma en granulado estaría indicada en lactantes y niños que no degluten comprimidos y en pacientes con disfagia.

### **Vía intravenosa**

En pacientes menores de 20 kg: 2.5 cc/kg/día, máximo 100 ml/ día.

En pacientes mayores de 20 kg: 13 g/m<sup>2</sup>, máximo 100 ml/ día.

## CONTRAINDICACIONES

- Alergia al compuesto o alguno de sus componentes
- Embarazo y lactancia

## **PRECAUCIONES**

-Las concentraciones plasmáticas de amonio, arginina, aminoácidos esenciales, carnitina y proteínas séricas deben mantenerse dentro de los límites de la normalidad. La glutamina plasmática debe encontrarse por debajo de 1.000 micromol/L.

-La dosis diaria se debe ajustar individualmente en función de la tolerancia a las proteínas y la ingesta diaria de proteínas para favorecer el crecimiento. Debe existir una restricción de proteínas de la dieta y complementos de aminoácidos esenciales y carnitina.

-Los pacientes con deficiencia de carbamilfosfato-sintetasa o de ornitina transcarbamilasa de presentación neonatal precisan complementos de citrulina (0.17 g/kg/día o 3.8 g/m<sup>2</sup>/día). En las formas más leves en lugar de citrulina puede emplearse arginina a la misma dosis.

-Los pacientes con una deficiencia de arginina-succinato-sintetasa requieren un complemento de arginina (0.4-0.7 g/kg/día o bien 8.8-15.4 g/m<sup>2</sup>/día)

-Debe ser utilizado con prudencia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal grave y en aquellas situaciones que cursen con retención de sodio y edema. Asimismo, debido a su metabolismo en hígado, se ha de utilizar con precaución en pacientes insuficiencia hepática.

-La presentación en comprimidos no debe utilizarse en pacientes con disfagia por riesgo de ulceración esofágica.

-La excreción renal de fenilacetilglutamina puede provocar pérdida de potasio por la orina, por lo que se han de monitorizar las cifras de potasio en suero.

-Fenilbutirato no se recomienda en el tratamiento de la hiperamoniemia aguda.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

**No datos específicos en niños.** Se describen los muy frecuentes (> 10%), frecuentes (1-10%), y/o de relevancia clínica, el resto consultar ficha técnica.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, trombocitopenia, leucopenia/leucocitosis, trombocitopenia/trombocitosis.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: acidosis metabólica, alcalosis, disminución del apetito.

Trastornos psiquiátricos: depresión, irritabilidad.

Trastornos del sistema nervioso: síncope, cefalea.

Trastornos cardíacos: edema.

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, disgeusia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: exantema, olor cutáneo anormal.

Trastornos renales y urinarios: acidosis tubular renal.

Trastornos del aparato reproductor: amenorrea, menstruación irregular.

Efectos metabólicos: disminución de potasio, albúmina, proteínas totales y fosfato en sangre.

Aumento de fosfatasa alcalina, transaminasas, bilirrubina, ácido úrico, cloro, fosfato y sodio en sangre.

**Se notificó un caso en una paciente de 18 años** con anorexia que desarrolló una encefalopatía metabólica con acidosis láctica, hipopotasemia grave, pancitopenia, neuropatía periférica y pancreatitis.

En caso de **sobredosis** se ha de suspender el tratamiento e iniciarse medidas de soporte. La hemodiálisis o diálisis peritoneal pueden resultar beneficiosas.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

-La administración conjunta de probenecid y fenilbutirato de sodio puede afectar la excreción renal del metabolito conjugado del fenilbutirato de sodio.

-Los corticoides, al producir catabolismo proteico, aumentan los niveles de amonio, por lo que se han de monitorizar los niveles de amonio con más frecuencia. También haloperidol y valproato pueden inducir hiperamonemia.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

### **Presentaciones orales**

**Presentaciones comerciales.** *Las presentaciones disponibles en España pueden consultarse online en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima> , y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace **Presentaciones** correspondiente a cada ficha.*

### **Presentación intravenosa**

**Presentaciones comerciales.** *Medicamento extranjero. No comercializado en España.*

Sodium 4-phenylbutyrate (PHENYLBUTYRATE NA 2G/10ML 2 g gramo(s) 10 Solución inyectable).

Diluir 20 mg (máximo 50 mg) en 1 ml de suero glucosado al 5 ó 10%. Se puede infundir vía periférica en "Y" con L-carnitina, L-arginina y benzoato sódico.

500 mg de sodium 4-phenylbutyrate contienen 2.7 mmol de Na.

## **BIBLIOGRAFÍA**

-Brunetti-Pierri N, Lanpher B, Erez A, Ananieva EA, Islam M, Marini JC, Sun Q, Yu C, Hegde M, Li J, et al. Phenylbutyrate therapy for maple syrup urine disease. *Hum Mol Genet.* 2011 Feb 15; 20(4):631-40.

-Iannitti T, Palmieri B. Clinical and experimental applications of sodium phenylbutyrate. *Drugs R D.* 2011 Sep 1;11(3):227-49.

-Lichter-Konecki U, Diaz GA, Merritt JL 2nd, Feigenbaum A, Jomphe C, Marier JF, Beliveau M, Mauney J, Dickinson K, Martinez A, Mokhtarani M, Scharschmidt B, Rhead W. Ammonia control in children with urea cycle disorders (UCDs); phase 2 comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. *Mol Genet Metab.* 2011 Aug;103(4):323-9.

-Marini JC, Lanpher BC, Scaglia F, O'Brien WE, Sun Q, Garlick PJ, Jahoor F, Lee B. Phenylbutyrate improves nitrogen disposal via an alternative pathway without eliciting an increase in protein breakdown and catabolism in control and ornithine transcarbamylase-deficient patients. *Am J Clin Nutr.* 2011 Jun;93(6):1248-54

-Mercury E, Bertini E, Messina S, Solari A, D'Amico A, Angelozzi C et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of phenylbutyrate in spinal muscular atrophy. *Neurology.* 2007;68(1):51-5

-<http://www.ae3com.eu/noticias/protocolo-hispano-luso-hiperonemias.pdf>

-UpToDate (Pediatric drug information). [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2013 [fecha de acceso Dic 2013]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

-Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) - [fecha de acceso Dic 2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

- Medscape Reference Drugs, Phenylbutyrate, disponible en:

<http://reference.medscape.com/drug/buphenyl-phenylbutyrate-sodium>

-"Listado de medicamentos para enfermedades raras en Europa", Informes Periódicos de Orphanet, Serie de Medicamentos Huérfanos, Octubre 2013, [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/listado\\_de\\_medicamentos\\_huerfanos\\_in\\_Europa.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/listado_de_medicamentos_huerfanos_in_Europa.pdf)

**Fecha de actualización: Mayo 2016.**

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**