

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AMMONAPS 500 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 500 mg de fenilbutirato de sodio.

Cada comprimido de AMMONAPS contiene 62 mg de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Los comprimidos son blanquecinos, ovalados y grabados con “UCY 500”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

AMMONAPS está indicado como terapia adyuvante en el tratamiento crónico de las patologías por deficiencias congénitas de enzimas del ciclo de la urea, que cursan con déficit de carbamoil-fosfato-sintetasa, ornitina-transcarbamoilasa o arginina-succinato-sintetasa.

Está indicado en pacientes con *presentación neonatal* (deficiencia enzimática completa que aparece en los primeros 28 días de vida). También está indicado en pacientes con *presentación tardía* (deficiencia enzimática parcial que aparece tras el primer mes de vida) con antecedentes de encefalopatía hiperamoniémica.

4.2 Posología y forma de administración

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

El uso de AMMONAPS comprimidos está indicado en adultos y niños capaces de deglutir comprimidos. AMMONAPS se presenta asimismo en forma de granulado para lactantes, niños que no pueden deglutir los comprimidos y para pacientes con disfagia.

La dosis diaria debe ser ajustada individualmente en función de la tolerancia a las proteínas y la ingesta diaria de proteínas necesaria para favorecer el crecimiento y el desarrollo.

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

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

No se han establecido la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 20 g/día (40 comprimidos).

Monitorización terapéutica: las concentraciones plasmáticas de amonio, arginina, aminoácidos esenciales (especialmente aminoácidos de cadena ramificada), carnitina y proteínas séricas deben mantenerse dentro de los límites de la normalidad. La glutamina plasmática debe mantenerse en niveles inferiores a 1.000 micromol/l.

Control nutricional: el tratamiento con AMMONAPS debe combinarse con una restricción de proteínas en la dieta y, en algunos casos, con complementos de aminoácidos esenciales y carnitina.

Se requieren complementos de citrulina o arginina en pacientes con una deficiencia de *presentación neonatal* de carbamoilfosfato-sintetasa o de ornitina transcarbamilasa, con una dosis de 0,17 g/kg/día o 3,8 g/m²/día.

Se requiere un complemento de arginina en pacientes con una deficiencia de arginina-succinato-sintetasa, con una dosis de 0,4 - 0,7 g/kg/día o bien 8,8 - 15,4 g/m²/día.

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

La dosis diaria total de AMMONAPS debe dividirse en tres tomas iguales, administradas coincidiendo con cada comida (p. ej., tres veces al día). Los comprimidos deben tomarse con abundante agua.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

AMMONAPS comprimidos no debe utilizarse en pacientes con disfagia debido al posible riesgo de ulceración esofágica si los comprimidos no llegan con rapidez al estómago.

Cada comprimido de AMMONAPS contiene 62 mg (2,7 mmol) de sodio, correspondientes a 2,5 g (108 mmol) de sodio por cada 20 g de fenilbutirato de sodio, que es la dosis diaria máxima. Por tanto, AMMONAPS debe usarse con prudencia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o insuficiencia renal grave, y en caso de retención de sodio y edema.

Puesto que el metabolismo y excreción del fenilbutirato de sodio dependen de al hígado y los riñones, AMMONAPS debe utilizarse con prudencia en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Durante el tratamiento, deben monitorizar los niveles de potasio en suero, ya que la excreción renal de fenilacetilglutamina podría provocar una pérdida de potasio por orina.

Incluso aunque estén recibiendo tratamiento, puede producirse una encefalopatía hiperamoniémica aguda en algunos pacientes.

No se recomienda AMMONAPS para el tratamiento de la hiperamoniemia aguda, que se considera una urgencia médica.

Para los niños que no puedan tragar comprimidos, se recomienda utilizar los gránulos AMMONAPS.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Se ha descrito la inducción de hiperamoniemia por haloperidol y valproato. Los corticosteroides pueden dar lugar al catabolismo proteico en el organismo y por consiguiente aumentar los niveles plasmáticos de amonio. Se aconseja una monitorización más frecuente de los niveles plasmáticos de amonio cuando tengan que utilizarse de forma concomitante estos medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad del uso este medicamento en embarazadas. La evaluación de los estudios experimentales con animales ha demostrado la existencia de toxicidad sobre la reproducción,

es decir, efectos sobre el desarrollo del embrión o del feto. La exposición prenatal de crías de rata al fenilacetato (el metabolito activo del fenilbutirato) produjo lesiones en las células piramidales corticales; las terminaciones dendríticas eran más largas y finas de lo normal y su número, reducido. Se desconoce la relevancia de estos datos para embarazadas; por consiguiente, el uso de AMMONAPS está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Las mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas deben adoptar medidas anticonceptivas eficaces.

Lactancia

Al administrar dosis altas de fenilacetato (190-474 mg/kg) por vía subcutánea a crías de rata, se observó una disminución de la proliferación y un aumento de la pérdida de neuronas, así como una reducción de la mielina del SNC. Se retrasó la maduración de las sinapsis cerebrales y se redujo el número de terminaciones nerviosas funcionales en el cerebro, lo que provocó un retraso del crecimiento cerebral. No se ha determinado si el fenilacetato se secreta en la leche humana, por lo que el uso de AMMONAPS está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

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

Las reacciones adversas afectaron fundamentalmente a los aparatos reproductor y digestivo. A continuación se enumeran las reacciones adversas, según la clasificación por órganos / sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y desconocidas (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: anemia, trombocitopenia, leucopenia, leucocitosis, trombocitosis

Poco frecuentes: anemia aplásica, equimosis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: acidosis metabólica, alcalosis, disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: depresión, irritabilidad

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: síncope, cefalea

Trastornos cardíacos

Frecuentes: edema

Poco frecuentes: arritmia

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, disgeusia

Poco frecuentes: pancreatitis, úlcera gastroduodenal, hemorragia rectal, gastritis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: exantema, olor cutáneo anormal

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: acidosis tubular renal

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: amenorrea, menstruación irregular

Exploraciones complementarias
Frecuentes: disminución de potasio, albúmina, proteínas totales y fosfato en sangre. Aumento de fosfatasa alcalina, transaminasas, bilirrubina, ácido úrico, cloro, fosfato y sodio en sangre. Aumento de peso.

Se notificó un caso probable de reacción tóxica a AMMONAPS (450 mg/kg/día) en una paciente anoréxica de 18 años que desarrolló una encefalopatía metabólica asociada con acidosis láctica, hipopotasemia grave, pancitopenia, neuropatía periférica y pancreatitis. Se recuperó tras reducir la dosis, excepto de los episodios recurrentes de pancreatitis que al final llevaron a interrumpir el tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

Estos síntomas son consistentes con la acumulación de fenilacetato, que resultó en neurotoxicidad limitante de la dosis cuando se administró por vía intravenosa a dosis de hasta 400 mg/kg/día. Las manifestaciones de neurotoxicidad fueron fundamentalmente somnolencia, cansancio y mareos. Manifestaciones menos frecuentes fueron confusión, cefalea, disgeusia, hipoacusia, desorientación, deterioro de la memoria y exacerbación de una neuropatía preexistente. En caso de sobredosis, debe interrumpirse el tratamiento e iniciarse medidas de soporte. La hemodiálisis o la diálisis peritoneal pueden resultar beneficiosas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: productos varios para el tracto alimentario y metabolismo, código ATC: A16A X03

El fenilbutirato de sodio es un profármaco que se metaboliza rápidamente a fenilacetato. El fenilacetato es un compuesto metabólicamente activo que se conjuga con glutamina por acetilación para formar fenilacetilglutamina, que se excreta a continuación por vía renal. La fenilacetilglutamina es comparable a la urea en que contiene 2 moles de nitrógeno por mol de base, por lo que puede constituir un vehículo alternativo para la excreción del nitrógeno. Basándose en estudios sobre la excreción de la fenilacetilglutamina en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, es posible calcular que, a partir de cada gramo de fenilbutirato de sodio administrado, se producen entre 0,12 y 0,15 g de nitrógeno en la fenilacetilglutamina. Como consecuencia, el fenilbutirato de sodio reduce las concentraciones plasmáticas elevadas de amonio y glutamina en pacientes con trastornos del ciclo de la urea. Es importante que el diagnóstico sea precoz y el tratamiento se inicie inmediatamente para mejorar la supervivencia y los resultados clínicos.

En el pasado, los trastornos del ciclo de la urea de *presentación neonatal* resultaban mortales en la práctica totalidad de los casos en el primer año de vida, incluso cuando se trataban con diálisis

peritoneal y aminoácidos esenciales o sus análogos no nitrogenados. Con hemodiálisis, el uso de vías alternativas para la excreción del nitrógeno (fenilbutirato de sodio, benzoato de sodio y fenilacetato de sodio), una restricción de proteínas en la dieta y, en algunos casos, un complemento de aminoácidos esenciales, la tasa de supervivencia en neonatos diagnosticados tras el nacimiento (pero durante el primer mes de vida) ha aumentado a casi un 80% y la mayoría de las muertes se producen durante un episodio agudo de encefalopatía hiperamoniémica. En los pacientes con enfermedad de presentación neonatal hubo una incidencia alta de retraso mental.

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

En pacientes con *deficiencias de presentación tardía*, incluyendo las mujeres heterocigotas para la deficiencia de ornitina-transcarbamilasa, después de recuperarse de una encefalopatía hiperamoniémica recibieron tratamiento prolongado con fenilbutirato de sodio y una dieta con restricción de proteínas, la tasa de supervivencia fue del 98%. El coeficiente intelectual (CI) de la mayoría de los pacientes evaluados se encontraba en el rango entre la media o por debajo de la media hasta el límite del retraso mental (*borderline*). Su funcionamiento cognitivo permaneció relativamente estable durante el tratamiento con fenilbutirato.

No es probable que con el tratamiento reviertan las alteraciones neurológicas preexistentes, y el deterioro neurológico puede incluso continuar en ciertos algunos pacientes.

Puede ser necesaria la administración de por vida de AMMONAPS a menos que se opte por un trasplante hepático ortotópico.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Los datos de concentraciones en plasma y en orina del fenilbutirato y sus metabolitos se han obtenido de adultos normales en ayunas que recibieron una dosis única de 5 g de fenilbutirato de sodio y de pacientes con trastornos del ciclo de la urea, hemoglobinopatías y cirrosis que recibieron dosis orales únicas y repetidas de hasta 20 g/día (estudios no controlados). También se ha estudiado la distribución del fenilbutirato y sus metabolitos en pacientes con cáncer tras la perfusión intravenosa de fenilbutirato de sodio (hasta 2 g/m²) o de fenilacetato.

Absorción

El fenilbutirato se absorbe rápidamente en ayunas. Tras la administración oral, en forma de comprimidos, de una dosis única de 5 g de fenilbutirato de sodio, se detectan concentraciones plasmáticas cuantificables de fenilbutirato 15 minutos después de la toma. El tiempo medio para alcanzar la concentración máxima es de 1,35 horas y la media de dicha concentración máxima es de 218 µg/ml. La semivida de eliminación se ha estimado en 0,8 horas. Se desconoce el efecto de la comida en la absorción.

Distribución

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

Biotransformación

Tras administración oral, en forma de comprimidos, de una dosis única de 5 g de fenilbutirato de sodio se detectan concentraciones plasmáticas cuantificables de fenilacetato y de fenilacetilglutamina 30 y 60 minutos después de la toma, respectivamente. El tiempo medio para alcanzar las concentraciones máximas es de 3,74 y 3,43 horas, respectivamente, y la media de la concentración máxima es de 48,5 y 68,5 µg/ml, respectivamente. La semivida de eliminación se ha estimado en 1,2 y 2,4 horas, respectivamente.

Estudios con dosis altas de fenilacetato administradas por vía intravenosa mostraron una farmacocinética no lineal caracterizada por la saturación del metabolismo a fenilacetilglutamina. La administración repetida de fenilacetato mostró indicios de inducción del aclaramiento. En la mayoría de los pacientes con trastornos del ciclo de la urea o hemoglobinopatías a los que se administraron varias dosis de fenilbutirato (300-650 mg/kg/día hasta 20 g/día) no pudo detectarse concentración plasmática alguna de fenilacetato tras el ayuno nocturno. En pacientes con insuficiencia hepática, la conversión de fenilacetato a fenilacetilglutamina puede ser relativamente más lenta. Tres (de seis) pacientes cirróticos a los que se administraron dosis repetidas por vía oral de fenilbutirato de sodio (20 g/día en tres tomas) mostraron al tercer día concentraciones plasmáticas constantes de fenilacetato, que eran cinco veces superiores a las obtenidas tras la primera dosis.

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

Eliminación

Aproximadamente el 80-100% del fármaco se excreta por los riñones en 24 horas como metabolito conjugado (fenilacetil-glutamina).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El fenilbutirato de sodio ha dado resultados negativos en dos pruebas de mutagenicidad, los ensayos de Ames y de micronúcleos. Los resultados indican que el fenilbutirato de sodio no produjo ningún efecto mutagénico en la prueba de Ames con o sin activación metabólica.

Los resultados del test de micronúcleos indican que el fenilbutirato de sodio no había producido ningún efecto clastogénico en ratas tratadas con dosis a niveles tóxicos o no tóxicos (examinadas 24 y 48 horas después de la administración de una dosis oral única de 878 a 2.800 mg/kg). No se han realizado estudios de carcinogenicidad ni de fertilidad con fenilbutirato de sodio.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de HDPE con tapones con un dispositivo de seguridad para niños con 250 ó 500 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Estocolmo
Suecia

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/120/001 (250 comprimidos)
EU/1/99/120/002 (500 comprimidos)

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

Fecha de la primera autorización: 08/12/1999
Fecha de la última renovación: 08/12/2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AMMONAPS 940 mg/g granulado

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada gramo de granulado contiene 940 mg de fenilbutirato de sodio

Una cucharada pequeña de AMMONAPS granulado contiene 149 mg de sodio.

Una cucharada mediana de AMMONAPS granulado contiene 408 mg de sodio.

Una cucharada grande de AMMONAPS granulado contiene 1200 mg de sodio.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado.

El granulado es blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2 Posología y forma de administración

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

AMMONAPS granulado debe administrarse por vía oral (a lactantes y niños incapaces de deglutir comprimidos y a pacientes con disfagia) o a través de una gastrostomía o sonda nasogástrica.

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

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

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

No se ha confirmado la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 20 g/día.

Análisis terapéutico: las concentraciones plasmáticas de amoníaco, arginina, aminoácidos esenciales (especialmente aminoácidos de cadena ramificada), carnitina y proteínas séricas deben mantenerse dentro de los límites normales. La glutamina plasmática debe mantenerse en niveles inferiores a 1.000 µmol/l.

Control nutricional: AMMONAPS debe combinarse con una restricción de proteínas en la dieta y, en

algunos casos, con complementos de aminoácidos esenciales y carnitina.

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

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

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

La dosis diaria total debe dividirse en cantidades iguales y administrarse con cada comida o biberón (p. ej., 4-6 veces al día en niños pequeños). Cuando se toma por vía oral, el granulado debe mezclarse con alimentos sólidos (como puré de patata o compota de manzana) o con líquidos (como agua, zumo de manzana, zumo de naranja o leches de inicio sin proteínas).

Se incluyen tres cucharillas de medida que dosifican 1,2 g, 3,3 g o 9,7 g de fenilbutirato de sodio. Se debe agitar ligeramente el frasco antes de su uso.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

AMMONAPS granulado contiene 124 mg (5,4 mmol) de sodio por gramo de fenilbutirato de sodio, correspondientes a 2,5 g (108 mmol) de sodio por 20 g de fenilbutirato de sodio, que es la dosis diaria máxima. Por tanto, AMMONAPS debe usarse con prudencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia renal grave, y en situaciones clínicas en las que exista retención de sodio con edema.

Puesto que el metabolismo y excreción del fenilbutirato de sodio afecta al hígado y los riñones, AMMONAPS debe utilizarse con prudencia en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Durante el tratamiento, deberán controlarse los niveles de potasio en suero, ya que la excreción renal de fenilacetilglutamina podría provocar una pérdida de potasio en la orina.

Incluso aunque estén recibiendo tratamiento, puede producirse una encefalopatía hiperamoniémica aguda en algunos pacientes.

No se recomienda AMMONAPS para el tratamiento de la hiperamoniemia aguda, que es una urgencia médica.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración conjunta de probenecid puede afectar a la excreción renal del producto conjugado del fenilbutirato de sodio.

Se han publicado informes según los cuales el haloperidol y el valproato provocan hiperamoniemia. Los corticosteroides pueden dar lugar a una descomposición de las proteínas corporales y por consiguiente aumentar la concentración plasmática de amoníaco. Se aconseja un control más frecuente de las concentraciones plasmáticas de amoníaco cuando tengan que utilizarse estos fármacos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha confirmado la seguridad de este medicamento para su uso en embarazadas. La evaluación de los estudios experimentales con animales ha demostrado la existencia de toxicidad para la función reproductora, es decir, efectos sobre el desarrollo del embrión o del feto. La exposición prenatal de crías de rata al fenilacetato (el metabolito activo del fenilbutirato) produjo lesiones en las células piramidales corticales; las espinas dendríticas eran más largas y finas de lo normal y su número, reducido. Se desconoce la significación de estos datos en embarazadas; por consiguiente, el uso de AMMONAPS está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben adoptar medidas anticonceptivas eficaces.

Lactancia

Al administrar dosis altas de fenilacetato (190-474 mg/kg) por vía subcutánea a crías de rata, se observó una disminución de la proliferación y un aumento de la pérdida de neuronas, así como una reducción de la mielina del SNC. Se retrasó la maduración de las sinapsis cerebrales y se redujo el número de terminaciones nerviosas en funcionamiento en el cerebro, lo que provocó un retraso del crecimiento cerebral. No se ha determinado si el fenilacetato se secreta en la leche materna humana, por lo que el uso de AMMONAPS está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

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

Las reacciones adversas afectaron fundamentalmente a los aparatos reproductor y digestivo. A continuación se enumeran las reacciones adversas, por clasificación de órganos del sistema y por frecuencia. La frecuencia se define como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y desconocidas (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: anemia, trombocitopenia, leucopenia, leucocitosis, trombocitosis

Poco frecuentes: anemia aplásica, equimosis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: acidosis metabólica, alcalosis, disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: depresión, irritabilidad

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: síncope, cefalea

Trastornos cardíacos

Frecuentes: edema

Poco frecuentes: arritmia

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, disgeusia

Poco frecuentes: pancreatitis, úlcera gastroduodenal, hemorragia rectal, gastritis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: exantema, olor cutáneo anormal

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: acidosis tubular renal

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: amenorrea, menstruación irregular

Exploraciones complementarias

Frecuentes: disminución del potasio, albúmina, proteínas totales y fosfato en sangre. Aumento de la fosfatasa alcalina, transaminasas, bilirrubina, ácido úrico, cloro, fosfato y sodio en sangre. Aumento de peso.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

Estos síntomas son compatibles con la acumulación de fenilacetato, que manifestó neurotoxicidad limitante de la dosis cuando se administró por vía intravenosa a dosis de hasta 400 mg/kg/día. Las manifestaciones de neurotoxicidad fueron fundamentalmente somnolencia, cansancio y mareos. Manifestaciones menos frecuentes fueron confusión, cefalea, disgeusia, hipoacusia, desorientación, deterioro de la memoria y exacerbación de una neuropatía preexistente. En el caso de sobredosificación, deberá retirarse el tratamiento e iniciarse medidas complementarias. La hemodiálisis o la diálisis peritoneal pueden resultar beneficiosas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: productos varios para el tracto alimentario y el metabolismo, código ATC: A16A X03

El fenilbutirato de sodio es un profármaco y se metaboliza rápidamente en fenilacetato. El fenilacetato es un compuesto metabólicamente activo que se conjuga con glutamina por acetilación para formar fenilacetilglutamina, que se excreta a continuación por vía renal. En base molar, la fenilacetilglutamina es comparable a la urea (cada una contiene 2 moles de nitrógeno) y, por consiguiente, proporciona un vehículo alternativo para la excreción del nitrógeno sobrante. Basándose en estudios sobre la excreción de la fenilacetilglutamina en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, es posible calcular que, para cada gramo de fenilbutirato de sodio administrado, se producen entre 0,12 y 0,15 g de nitrógeno de fenilacetilglutamina. Como consecuencia, el fenilbutirato de sodio reduce las concentraciones plasmáticas elevadas de amoníaco y glutamina en pacientes con trastornos del ciclo de la urea. Es importante que el diagnóstico sea realizado precozmente y el tratamiento

iniciado inmediatamente para mejorar la supervivencia y la respuesta clínica.

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

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

En pacientes con *deficiencias de aparición tardía*, incluidas las heterocigóticas para el déficit de ornitina-transcarbamoilasa, que se repusieron de una encefalopatía hiperamoniémica y recibieron a continuación tratamiento prolongado con fenilbutirato de sodio y una dieta con restricción de proteínas, la tasa de supervivencia fue del 98%. El CI de la mayoría de los pacientes evaluados se encontraba en el intervalo de medio a medio bajo/retraso mental límite. Su funcionamiento cognitivo permaneció relativamente estable durante el tratamiento con fenilbutirato.

No es probable que el tratamiento anule las alteraciones neurológicas preexistentes, y el deterioro neurológico puede continuar en algunos pacientes.

Puede ser necesaria la administración de por vida de AMMONAPS a menos que se opte por un trasplante hepático ortotópico.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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

Absorción

El fenilbutirato se absorbe rápidamente en ayunas. Tras una dosis oral única de 5 g de fenilbutirato de sodio, en forma de granulado, se detectan concentraciones plasmáticas apreciables de fenilbutirato 15 minutos después de la toma. El tiempo medio para alcanzar la concentración máxima es de 1 hora y la media de dicha concentración máxima es de 195 µg/ml. Se calculó que la semivida de eliminación era de 0,8 horas.

Se desconoce el efecto de la comida en la absorción.

Distribución

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

Biotransformación

Tras una dosis única de 5 g de fenilbutirato de sodio, en forma de granulado, se detectan concentraciones plasmáticas apreciables de fenilacetato y de fenilacetilglutamina 30 y 60 minutos después de la toma respectivamente. El tiempo medio para alcanzar las concentraciones máximas es

de 3,55 y 3,23 horas respectivamente, y la media de la concentración máxima es de 45,3 y 62,8 µg/ml respectivamente. Se calculó que la semivida de eliminación era de 1,3 y 2,4 horas respectivamente.

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

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

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

Eliminación

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El fenilbutirato de sodio ha dado resultados negativos en dos pruebas de mutagénesis, en concreto el test de Ames y el test del micronúcleo. Los resultados indican que el fenilbutirato de sodio no produjo ningún efecto mutagénico en la prueba de Ames con o sin activación metabólica.

Los resultados del test del micronúcleo indican que se consideró que el fenilbutirato de sodio no había producido ningún efecto clastogénico en ratas tratadas con dosis a niveles tóxicos o no tóxicos (examinadas 24 y 48 horas después de la administración de una dosis oral única de 878 a 2.800 mg/kg). No se han realizado estudios de carcinogénesis ni de fertilidad con fenilbutirato de sodio.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C .

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de HDPE con tapones con un dispositivo de seguridad para niños con 266 g ó 532 g de

granulado.

Se suministran tres cucharillas medidoras de diferentes tamaños.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se recomienda sacar del envase una cucharilla de medida colmada y pasarle por encima una superficie plana, como la hoja de un cuchillo. Así se obtendrán las dosis siguientes: medida pequeña 1,2 g, medida intermedia 3,3 g y medida grande 9,7 g de fenilbutirato de sodio.

En aquellos pacientes que precisen la administración por sonda, es posible disolver AMMONAPS en agua antes de usarlo (la solubilidad del fenilbutirato de sodio es de 5 g en 10 ml de agua como máximo). Deberá tenerse en cuenta que la reconstitución del granulado normalmente produce una suspensión lechosa de color blanco.

Cuando sea necesario añadir AMMONAPS granulado a alimentos, agua u otros líquidos, es importante que el producto se ingiera inmediatamente después de hacer la mezcla.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Estocolmo
Suecia

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/120/003 (266 g de granulado)

EU/1/99/120/004 (532 g de granulado)

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

Fecha de la primera autorización: 08/12/1999

Fecha de la última renovación: 08/12/2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Bioglan AB, Borrgatan 31, SE-211 24 Malmö, Suecia

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

No procede.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

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

EMBALAJE EXTERIOR Y ETIQUETA DEL FRASCO DE LOS COMPRIMIDOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AMMONAPS 500 mg comprimidos
Fenilbutirato de sodio

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido contiene 500 mg de fenilbutirato de sodio.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sodio; Para mayor información, consulte el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

250 comprimidos
500 comprimidos

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

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

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

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/120/001 250 comprimidos
EU/1/99/120/002 500 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ammonaps 500 mg
[sólo embalaje exterior]

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

EMBALAJE EXTERIOR Y ETIQUETA DEL FRASCO DE GRANULADO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AMMONAPS 940 mg/g granulado.
Fenilbutirato de sodio

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 g de granulado contiene 940 mg de fenilbutirato de sodio.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sodio; Para mayor información, consulte el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

266 g granulado
532 g granulado
Se suministran tres cucharillas medidoras de diferentes tamaños.

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

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

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

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/120/003 266 g granulado
EU/1/99/120/004 532 g granulado

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

[Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille]

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

AMMONAPS 500 mg comprimidos

Fenilbutirato de sodio

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

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

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es AMMONAPS y para qué se utiliza

AMMONAPS se receta a pacientes con trastornos del ciclo de la urea. Los pacientes con estos trastornos poco frecuentes presentan deficiencia de ciertas enzimas del hígado, por lo que no pueden eliminar los residuos de nitrógeno. Dado que el nitrógeno es un elemento constitutivo de las proteínas, se acumula en el organismo tras el consumo de proteínas. Los residuos de nitrógeno, en forma de amoníaco, son especialmente tóxicos para el cerebro y, en casos graves, puede provocar una pérdida del conocimiento y coma.

AMMONAPS ayuda al organismo a eliminar el nitrógeno sobrante y reduce la cantidad de amoníaco del cuerpo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar AMMONAPS

No tome AMMONAPS:

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar AMMONAPS

- Si tiene dificultad para tragar. Los comprimidos de AMMONAPS pueden quedarse atascados en el esófago y causar úlceras. Si tiene dificultad para tragarlos, se recomienda que utilice como alternativa AMMONAPS granulado.
- Si padece insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal u otra enfermedad que pueda empeorar por la retención hídrica debida al contenido en sal de sodio de este medicamento.
- Si padece insuficiencia hepática o renal, ya que AMMONAPS se elimina del organismo a través del riñón y el hígado.
- Al administrarlo a niños pequeños, ya que pueden ser incapaces de tragar los comprimidos y atragantarse. Como alternativa se recomienda administrar AMMONAPS granulado.

AMMONAPS debe combinarse con una dieta baja en proteínas que el médico o el dietista haya

elaborado específicamente para su caso. Deberá seguir esa dieta a conciencia.

AMMONAPS no previene por completo que se produzca un exceso de amoníaco en la sangre y no es adecuado para tratar dicho trastorno, que se considera una urgencia médica.

Si ha de hacerse análisis, es importante que le recuerde al médico que está tomando AMMONAPS, ya que el fenilbutirato de sodio puede alterar los resultados de algunos análisis.

Uso de AMMONAPS con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

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

- ácido valproico (un medicamento antiepiléptico)
- haloperidol (utilizado para tratar algunos trastornos psicóticos)
- corticoides (medicamentos similares a la cortisona que se utilizan para aliviar zonas inflamadas del organismo)
- probenecid (para el tratamiento de la hiperuricemia asociada a la gota)

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

Embarazo y lactancia

No tome AMMONAPS si está embarazada, ya que este medicamento podría dañar al feto. En caso de que pudiera quedarse embarazada, debe utilizar, durante el tratamiento con AMMONAPS, un método anticonceptivo eficaz.

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

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

AMMONAPS contiene sodio

Cada comprimido de AMMONAPS contiene 62 mg de sodio, lo que deben tener en cuenta los pacientes con dietas pobres en sodio.

3. Cómo tomar AMMONAPS

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

Dosificación

La dosis diaria de AMMONAPS se calcula según su tolerancia a las proteínas, la dieta y el peso corporal o la superficie corporal. Deberá hacerse análisis de sangre con regularidad para ajustar la dosis diaria correcta. Su médico le indicará cuántos comprimidos debe tomar.

Forma de administración

AMMONAPS debe tomarse por vía oral en dosis iguales con cada comida (por ejemplo, tres veces al día). Debe tomar AMMONAPS con abundante agua.

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

AMMONAPS comprimidos no debe administrarse a niños que no sean capaces de tragar los comprimidos. Como alternativa se recomienda administrar AMMONAPS granulado.

Necesitará seguir dieta y tratamiento de por vida, a menos que se someta a un trasplante hepático con éxito.

Si toma más AMMONAPS del que debiera

Los pacientes que han tomado dosis muy altas de AMMONAPS experimentan:

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

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

Si olvidó tomar AMMONAPS

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

A continuación figuran las frecuencias de los posibles efectos adversos.

Muy frecuentes:	Afectan a más de 1 de cada 10 personas
Frecuentes:	Afectan a de 1 a 10 de cada 100 personas
Poco frecuentes:	Afectan a de 1 a 10 de cada 1.000 personas
Raros:	Afectan a de 1 a 10 de cada 10.000 personas
Muy raros:	Afectan a menos de 1 de cada 10.000 personas
Desconocida:	La frecuencia no se puede calcular a partir de los datos disponibles

Efectos adversos muy frecuentes: menstruaciones irregulares y cese de la menstruación.

Es posible que la ausencia de la menstruación en mujeres sexualmente activas no esté provocada por el uso de AMMONAPS. Si esto ocurre, consulte con su médico, ya que podría estar embarazada (ver “Embarazo y lactancia” en la sección anterior).

Efectos adversos frecuentes: cambios en la cantidad de células sanguíneas (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas), reducción del apetito, depresión, irritabilidad, dolor de cabeza, desmayos, retención de líquidos (hinchazón), cambios en el gusto (trastornos gustativos), dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, olor corporal, sarpullido, funcionamiento renal anormal, aumento de peso, alteración de los resultados de los análisis.

Efectos adversos poco frecuentes: recuento bajo de glóbulos rojos (anemia) debido a la depresión de la médula ósea, cardenales, alteración del ritmo cardiaco, hemorragia rectal, irritación estomacal, úlcera gastroduodenal, inflamación del páncreas.

Si tiene vómitos persistentes, debe consultar con su médico inmediatamente.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos

directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el **Anexo V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de AMMONAPS

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el embalaje y la etiqueta del frasco después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de AMMONAPS

- El principio activo es fenilbutirato de sodio
Cada comprimido de AMMONAPS contiene 500 mg de fenilbutirato de sodio.
- Los demás componentes son celulosa microcristalina, estearato de magnesio y sílice coloidal anhidra.

Aspecto de producto y contenido del envase

Los comprimidos de AMMONAPS son blanquecinos, ovalados y grabados con “UCY 500”.

Los comprimidos están envasados en frascos de plástico con tapones a prueba de niños. Cada frasco contiene 250 ó 500 comprimidos.

Titular de la autorización de comercialización

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Estocolmo
Suecia

Responsable de la fabricación

Bioglan AB
PO Box 50310
SE-202 13 Malmö
Suecia

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

Prospecto: información para el usuario

AMMONAPS 940 mg/g granulado

Fenilbutirato de sodio

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

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

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es AMMONAPS y para qué se utiliza

AMMONAPS se receta a pacientes con trastornos del ciclo de la urea. Los pacientes con estos trastornos poco frecuentes carecen de ciertas enzimas hepáticas. Dado que el nitrógeno es un elemento constitutivo de las proteínas, se acumula en el organismo tras el consumo de proteínas. El nitrógeno sobrante, en forma de amoníaco, es especialmente tóxico para el cerebro y, en casos graves, puede provocar una reducción del nivel de conciencia y un coma.

AMMONAPS ayuda al organismo a eliminar el nitrógeno sobrante y reduce la cantidad de amoníaco del cuerpo.

2. Antes de tomar AMMONAPS

No tome AMMONAPS:

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar AMMONAPS

- Si padece insuficiencia cardíaca, disminución de la función renal u otra enfermedad en la que la retención del contenido en sal de sodio de este medicamento pueda empeorar su afección.
- Si padece disminución de la función hepática o renal, ya que AMMONAPS se elimina del organismo a través del riñón y el hígado.

AMMONAPS debe combinarse con una dieta pobre en proteínas que el médico o el dietista haya elaborado específicamente para usted. Deberá seguir esa dieta a conciencia.

AMMONAPS no evita por completo que se produzca un exceso de amoníaco en la sangre y no es adecuado para tratar dicho trastorno, que es una urgencia médica.

Si ha de hacerse análisis, es importante que le recuerde al médico que está tomando AMMONAPS, ya

que el fenilbutirato de sodio puede alterar los resultados de algunos análisis.

Toma de AMMONAPS con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

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

- ácido valproico (un medicamento antiepiléptico)
- haloperidol (utilizado para tratar algunos trastornos psicóticos)
- corticoides (medicamentos similares a la cortisona que se utilizan para aliviar zonas inflamadas del organismo)
- probenecid (para el tratamiento de la hiperuricemia asociada a la gota)

Estos medicamentos pueden modificar el efecto de AMMONAPS, y deberá hacerse análisis de sangre con mayor frecuencia. Si no está seguro de si sus medicamentos contienen estas sustancias, consulte a su médico o farmacéutico.

Embarazo y lactancia

No tome AMMONAPS si está usted embarazada, ya que este medicamento podría dañar al feto. En caso de que pudiera quedarse embarazada, debe utilizar, durante el tratamiento con AMMONAPS, un método anticonceptivo eficaz.

No use AMMONAPS si está usted dando el pecho, ya que este medicamento podría pasar a través de la leche materna y hacer daño a su bebé.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

AMMONAPS contiene sodio

Una cucharada pequeña blanca de AMMONAPS granulado contiene 149 mg de sodio.

Una cucharada mediana amarilla de AMMONAPS granulado contiene 408 mg de sodio.

Una cucharada grande azul de AMMONAPS granulado contiene 1.200 mg de sodio.

Lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

3. Cómo tomar AMMONAPS

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

Dosificación

La dosis diaria de AMMONAPS se calculará según su tolerancia a las proteínas, la dieta y el peso corporal o la superficie corporal. Deberá hacerse análisis de sangre con regularidad para ajustar la dosis diaria correcta. Su médico le indicará cuántos comprimidos debe tomar

Forma de administración

AMMONAPS debe tomarse en dosis iguales por vía oral, mediante gastrostomía (sonda que baja por el abdomen hasta el estómago) o mediante sonda nasogástrica (sonda que va de la nariz al estómago).

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

AMMONAPS debe tomarse con cada comida o alimentación. En niños pequeños esto puede ser de 4 a 6 veces al día.

Para medir la dosis:

- Agite el frasco ligeramente antes de abrirlo
- Utilice la cuchara correcta en función de la cantidad de Ammonaps que necesite: 1,2 g = cuchara pequeña blanca, 3,3 g = cuchara mediana amarilla y 9,7 g = cuchara grande azul

- Saque del frasco una cucharada colmada de granulado
- Pase una superficie plana, p. ej. el dorso de la hoja de un cuchillo, por encima de la cuchara para eliminar el exceso de granulado
- El granulado que queda en la cuchara corresponde a la medida de una cucharada
- Extraiga del frasco el número correcto de cucharadas de granulado

Si la administración es por vía oral:

Mezcle la dosis medida con alimentos sólidos (como puré de patata o compota de manzana) o con líquidos (como agua, zumo de manzana, zumo de naranja o leches de inicio sin proteínas) e ingiérala inmediatamente después de hecha la mezcla.

Pacientes con sonda de gastrostomía o nasogástrica:

Mezcle el granulado con agua hasta que no quede granulado seco (remover la solución ayuda a disolver el granulado). Al disolver el granulado en agua obtendrá un líquido lechoso de color blanco. Tome la solución inmediatamente después de hecha la mezcla.

Necesitará seguir dieta y tratamiento de por vida a menos que se someta a un trasplante hepático con éxito.

Si toma más AMMONAPS del que debiera

Los pacientes que han tomado dosis muy altas de AMMONAPS experimentan:

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

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

Si olvidó tomar AMMONAPS

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

A continuación figuran las frecuencias de los posibles efectos adversos.

Muy frecuentes:	Afectan a más de 1 de cada 10 personas
Frecuentes:	Afectan a de 1 a 10 de cada 100 personas
Poco frecuentes:	Afectan a de 1 a 10 de cada 1.000 personas
Raros:	Afectan a de 1 a 10 de cada 10.000 personas
Muy raros:	Afectan a menos de 1 de cada 10.000 personas
Desconocida:	La frecuencia no se puede calcular a partir de los datos disponibles

Efectos adversos muy frecuentes: menstruaciones irregulares y cese de la menstruación.

Es posible que la ausencia de la menstruación en mujeres sexualmente activas no esté provocada por el uso de AMMONAPS. Si esto ocurre, consulte con su médico, ya que podría estar embarazada (ver “Embarazo y lactancia” en la sección anterior).

Efectos adversos frecuentes: cambios en la cantidad de células sanguíneas (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas), reducción del apetito, depresión, irritabilidad, dolor de cabeza, desmayos, retención de líquidos (hinchazón), cambios en el gusto (trastornos gustativos), dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, olor corporal, sarpullido, funcionamiento renal anormal, aumento de peso, alteración de los resultados de los análisis.

Efectos adversos poco frecuentes: recuento bajo de glóbulos rojos (anemia) debido a la depresión de la médula ósea, cardenales, alteración del ritmo cardíaco, hemorragia rectal, irritación estomacal, úlcera gastroduodenal, inflamación del páncreas.

Si se presentan vómitos persistentes, debe consultar con su médico inmediatamente.

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de AMMONAPS

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

No utilice AMMONAPS después de la fecha de caducidad que aparece en el embalaje y la etiqueta del frasco después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de AMMONAPS

- El principio activo es fenilbutirato de sodio
Un gramo de AMMONAPS granulado contiene 940 mg de fenilbutirato de sodio.
- Los demás componentes son estearato de magnesio y sílice coloidal anhidra.

Aspecto del producto y contenido del envase

El granulado de AMMONAPS es blanquecino.

El granulado está envasado en frascos de plástico con tapones a prueba de niños. Cada frasco contiene 266 ó 532 g de granulado. Se incluyen tres cucharas (una cuchara pequeña blanca, una cuchara mediana amarilla y una cuchara grande azul) para medir la dosis diaria.

Titular de la autorización de comercialización

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Estocolmo
Suecia

Responsable de la fabricación

Bioglan AB
PO Box 50310

SE-202 13 Malmö
Suecia

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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