

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

AMMONAPS 500 mg, comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 500 mg de fenilbutirato de sódio.

Cada comprimido de AMMONAPS contém 62 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Os comprimidos são ovais, de cor branco a bege claro e com a marcação “UCY 500”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O AMMONAPS está indicado como terapêutica complementar no tratamento crónico de perturbações do ciclo da ureia envolvendo deficiências da carbamilsfosfato sintetase, ornitina transcarbamilase ou argininosuccinato sintetase.

Está indicado em todos os doentes com *apresentação de início neonatal* (deficiências enzimáticas totais, manifestadas nos primeiros 28 dias de vida). Está também indicado em doentes com *doença de início tardio* (deficiências enzimáticas parciais, manifestadas após o primeiro mês de vida) e que apresentem uma história de encefalopatia hiperamonémica.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com AMMONAPS deve ser supervisionado por um médico experiente no tratamento de perturbações do ciclo da ureia.

A utilização de AMMONAPS comprimidos está indicada para adultos e crianças que consigam engolir comprimidos. AMMONAPS está também disponível sob a forma de granulado, para bebés, crianças que não conseguem engolir comprimidos e para doentes com disfagia.

A dose diária deve ser ajustada individualmente, de acordo com a tolerância do doente a proteínas, e com a ingestão dietética diária de proteínas, necessária para promover o crescimento e desenvolvimento.

A dose diária total usual de fenilbutirato de sódio na experiência clínica é de:

- 450 - 600 mg/kg/dia, em crianças com menos de 20 kg de peso
- 9,9 - 13,0 g/m²/dia, em crianças com mais de 20 kg de peso, adolescentes e adultos.

Não foi estabelecida a segurança e a eficácia de doses superiores a 20 g/dia (40 comprimidos).

Controlo terapêutico: Os níveis plasmáticos de amónia, arginina, aminoácidos essenciais (especialmente aminoácidos de cadeia ramificada), carnitina e proteínas séricas deverão ser mantidos dentro dos limites normais. A glutamina plasmática deve ser mantida a níveis inferiores a 1.000 µmol/l.

Controlo nutricional: O AMMONAPS deve ser acompanhado de uma restrição de proteínas na dieta e, em alguns casos, de um suplemento de aminoácidos essenciais e de carnitina.

Em doentes cujo diagnóstico aponte para uma *forma neonatal* de deficiência de carbamilfosfato sintetase ou de ornitina transcarbamilase, é necessário um suplemento de citrulina ou arginina, numa dose de 0,17 g/kg/dia ou 3,8 g/m²/dia.

Um suplemento de arginina é necessário para doentes diagnosticados com uma deficiência de argininosuccinato sintetase, numa dose de 0,7 g/kg/dia ou de 8,8-15,4 g/m²/dia.

Se for indicado um suplemento calórico, recomenda-se a administração de um produto isento de proteínas.

A dose diária total deve ser dividida em partes iguais e administrada com cada refeição, por exemplo, três vezes por dia. Os comprimidos de AMMONAPS devem ser tomados com um grande volume de água.

4.3 Contraindicações

- Gravidez.
- Aleitamento.
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os comprimidos de AMMONAPS não devem ser utilizados em doentes com disfagia devido ao risco potencial de ulceração esofágica caso os comprimidos não cheguem rapidamente ao estômago.

Cada comprimido de AMMONAPS contém 62 mg (2,7 mmol) de sódio, que corresponde a 2,5 g (108 mmol) de sódio por cada 20 g de fenilbutirato de sódio, que é a dose diária máxima. Por conseguinte, AMMONAPS deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva ou com grave insuficiência renal e em condições clínicas em que se verifique retenção de sódio com edema.

Uma vez que o metabolismo e excreção de fenilbutirato de sódio envolvem o fígado e os rins, AMMONAPS deve ser utilizado com precaução em doentes que apresentem insuficiência hepática ou renal.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados durante o tratamento uma vez que a excreção renal de fenilacetilglutamina pode induzir uma perda de potássio por via urinária.

Mesmo sob tratamento, é possível a ocorrência de encefalopatia hiperamonémica em diversos doentes.

AMMONAPS não está recomendado no controlo de hiperamonemia aguda, a qual constitui uma emergência médica.

Para crianças que não consigam engolir comprimidos, recomenda-se a utilização de AMMONAPS granulado.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A administração concomitante de probenecida pode afetar a excreção renal do produto de conjugação de fenilbutirato de sódio.

Foram publicados relatórios acerca da indução de hiperamonemia induzida por haloperidol e valproato. Os corticosteroides podem aumentar o catabolismo das proteínas e por consequência

aumentar os níveis plasmáticos de amónia. Se for necessário utilizar estes medicamentos, aconselha-se uma monitorização mais frequente dos níveis plasmáticos de amónia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não foi estabelecida a segurança do uso deste medicamento na gravidez humana. A avaliação de estudos experimentais animais revelou a existência de toxicidade reprodutiva, isto é, efeitos no desenvolvimento do embrião ou do feto. A exposição pré-natal de crias de rato a fenilacetato (o metabolito ativo do fenilbutirato) produziu lesões nas células piramidais corticais; as espinhas dendríticas tornaram-se mais compridas e mais delgadas do que o normal e em número mais reduzido. Desconhece-se a importância destes dados na mulher grávida; por isso, a utilização de AMMONAPS é contraindicada durante a gravidez (ver secção 4.3).

Terão de ser tomadas medidas contraceptivas seguras no caso de mulheres com potencial para engravidar.

Amamentação

Com a administração subcutânea de fenilacetato em doses elevadas (190 - 475 mg/kg) a crias de rato, observou-se uma redução na proliferação e um aumento na perda de neurónios, bem como uma redução na mielina do SNC. A maturação de sinapses cerebrais foi retardada e o número de terminações nervosas funcionais no cérebro sofreu uma redução, o que resultou num crescimento cerebral afetado. Não se determinou se o fenilacetato é excretado no leite materno humano, pelo que a utilização de AMMONAPS é contraindicada durante o aleitamento (ver secção 4.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Nos ensaios clínicos com AMMONAPS, 56 % dos doentes experimentaram, pelo menos, um acontecimento adverso e 78 % destes acontecimentos adversos foram considerados como não estando relacionados com o AMMONAPS.

As reações adversas envolviam, essencialmente, o sistema reprodutivo e gastrointestinal. As reações adversas estão enumeradas a seguir, por classe de sistemas de órgãos e por frequência. A frequência é definida como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Frequentes: Anemia, trombocitopenia, leucopenia, leucocitose, trombocitemia

Pouco frequentes: Anemia aplástica, equimose

Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequentes: Acidose metabólica, alcalose, redução do apetite

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: Depressão, irritabilidade

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: Síncope, cefaleia

Cardiopatias

Frequente: Edema

Pouco frequente: Arritmia

Doenças gastrointestinais

Frequentes: Dor abdominal, vômitos, náuseas, obstipação, disgeusia

Pouco frequentes: Pancreatite, úlcera péptica, hemorragia retal, gastrite

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Erupção cutânea, odor cutâneo anormal

Doenças renais e urinárias

Frequente: Acidose tubular renal

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Muito frequentes: Amenorreia, irregularidades menstruais

Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: Redução do potássio, albumina, proteínas totais e fosfato sanguíneos. Aumento da fosfatase alcalina, transaminases, bilirrubina, ácido úrico, aumento de cloreto, fosfato e sódio sanguíneos. Aumento de peso.

Foi relatado um caso provável de reação tóxica ao AMMONAPS (450 mg/kg/dia) numa doente anorética com 18 anos de idade que desenvolveu uma encefalopatia metabólica associada a acidose láctica, hipocalemia grave, pancitopenia, neuropatia periférica e pancreatite. A doente recuperou após uma redução na dose, com a exceção de episódios recorrentes de pancreatite que eventualmente vieram a requerer a descontinuação do tratamento.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Ocorreu um caso de sobredosagem num bebé de 5 meses com uma dose única accidental de 10 g (1370 mg/kg). O paciente desenvolveu diarreia, irritabilidade e acidose metabólica com hipocalemia. O paciente recuperou nas 48 horas que se seguiram ao tratamento sintomático.

Estes sintomas são consistentes com a situação de acumulação de fenilacetato, que revelou neurotoxicidade limitativa da dose quando administrado por via endovenosa em doses até 400 mg/kg/dia. As manifestações de neurotoxicidade foram predominantemente sonolência, fadiga e sensação de cabeça leve. Manifestações menos frequentes foram confusão, cefaleia, disgeusia, hipacusia, desorientação, deficiência de memória e exacerbação de uma neuropatia preexistente. No caso de se verificar sobredosagem, interrompa o tratamento e tome as medidas de suporte apropriadas. A hemodiálise ou a diálise peritoneal podem ser benéficas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vários produtos do trato alimentar e do metabolismo, código ATC: A16A X03.

O fenilbutirato de sódio é um pró-fármaco rapidamente metabolizado em fenilacetato. O fenilacetato é um composto metabolicamente ativo que se conjuga com a glutamina por acetilação para formar a fenilacetilglutamina, que é então excretada pelos rins. Numa base molar, a fenilacetilglutamina é comparável à ureia (cada uma contendo 2 moles de azoto). Assim, a fenilacetilglutamina proporciona

um veículo alternativo para a excreção de azoto residual. Com base em estudos sobre a excreção de fenilacetilglutamina em doentes com perturbações do ciclo de ureia, é possível calcular que, para cada grama de fenilbutirato de sódio administrado, se produz 0,12 a 0,15 g de nitrofenilacetilglutamina. Consequentemente, o fenilbutirato de sódio reduz os níveis de glutamina e amónia elevados no plasma, em doentes com perturbações do ciclo de ureia. É importante que o diagnóstico seja efetuado precocemente e que o tratamento seja iniciado logo de imediato para melhorar a sobrevivência e os resultados clínicos.

Antigamente, a *apresentação de início neonatal* de perturbações do ciclo da ureia era quase sempre fatal durante o primeiro ano de vida, mesmo quando tratada por meio de diálise peritoneal e aminoácidos essenciais ou seus análogos isentos de azoto. Com a hemodiálise, a utilização de vias alternativas de excreção do azoto residual (fenilbutirato de sódio, benzoato de sódio e fenilacetato de sódio), uma restrição de proteínas na dieta e, em alguns casos, um suplemento de aminoácidos essenciais, a taxa de sobrevivência nos recém-nascidos diagnosticados após o nascimento (mas dentro do primeiro mês de vida) aumentou em cerca de 80 %, verificando-se agora que a maior parte dos casos fatais ocorre durante um episódio de encefalopatia hiperamonémica aguda. Os doentes com doença de início neonatal apresentavam uma elevada incidência de atraso mental.

Em doentes diagnosticados durante a gestação e tratados antes de qualquer episódio de encefalopatia hiperamonémica, a taxa de sobrevivência era de 100 %, mas mesmo estes doentes demonstravam posteriormente, na sua maior parte, um qualquer distúrbio cognitivo ou outros défices neurológicos.

Nos doentes com *deficiência de início tardio*, incluindo indivíduos do sexo feminino heterozigóticos com deficiência de ornitina transcarbamilase, que tinham recuperado de uma encefalopatia hiperamonémica e que tinham sido então submetidos a tratamento crónico com fenilbutirato de sódio e restrição de proteínas na dieta, a taxa de sobrevivência foi de 98 %. A maior parte dos doentes testados apresentavam um QI dentro da faixa média a média baixa, no limite do atraso mental. O seu rendimento cognitivo manteve-se relativamente estável durante o tratamento com fenilbutirato.

Não é de prever a reversão de uma lesão neurológica pré-existente com o tratamento e a deterioração neurológica pode continuar em certos doentes.

O tratamento com AMMONAPS pode ser necessário para toda a vida, a menos que se proceda a transplantação hepática ortotópica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Sabe-se que o fenilbutirato é oxidado em fenilacetato, que é enzimaticamente conjugado com glutamina para formar a fenilacetilglutamina no fígado e rins. O fenilacetato é também hidrolizado por esterases no fígado e no sangue.

Foram determinadas as concentrações de fenilbutirato e seus metabolitos no plasma e na urina em adultos normais, em jejum, depois de receberem uma única dose de 5 g de fenilbutirato de sódio e em doentes com perturbações do ciclo da ureia, hemoglobinopatias e cirrose, depois de submetidos a administração oral de uma dose única e de doses repetidas até 20 g/dia (estudos não controlados). A disposição do fenilbutirato e seus metabolitos foi igualmente estudada em doentes oncológicos, após infusão intravenosa de fenilbutirato de sódio (até 2 g/m²) ou de fenilacetato.

Absorção

O fenilbutirato é rapidamente absorvido em jejum. Após uma única dose oral de 5 g de fenilbutirato de sódio, sob a forma de comprimidos, níveis plasmáticos mensuráveis de fenilbutirato são detetáveis 15 minutos após a administração. O tempo médio para atingir a concentração máxima é de 1,35 hora e a concentração máxima média é de 218 µg/ml. A semivida de eliminação foi calculada em 0,8 horas. Desconhece-se o efeito dos alimentos sobre a absorção.

Distribuição

O volume de distribuição de fenilbutirato é de 0,2 l/kg.

Biotransformação

Após uma única dose de 5 g de fenilbutirato de sódio sob a forma de comprimidos, níveis de fenilacetato e fenilacetilglutamina mensuráveis no plasma são detetados 30 e 60 minutos após a administração, respetivamente. O tempo médio para atingir a concentração máxima é de 3,74 e 3,43 horas, respetivamente, e a concentração máxima média é de 48,5 e 68,5 µg/ml, respetivamente. A semivida de eliminação foi calculada em 1,2 e 2,4 horas, respetivamente.

Estudos realizados com doses intravenosas elevadas de fenilacetato demonstraram uma farmacocinética não linear, caracterizada por um metabolismo saturável a fenilacetilglutamina. A dosagem repetida com fenilacetato mostrou evidência de uma indução da "clearance". Na maior parte dos doentes com distúrbios do ciclo da ureia ou hemoglobinopatias a receberem várias doses de fenilbutirato (300 – 650 mg/kg/dia até 20 g/dia) não pôde ser detetado qualquer nível plasmático de fenilacetato após jejum de cerca de 12 horas. Em doentes com disfunção hepática a conversão do fenilacetato em fenilacetilglutamina pode ser relativamente mais lenta. Três doentes cirróticos (de um total de 6) recebendo administrações orais repetidas de fenilbutirato de sódio (20 g/dia em três doses) mostraram, ao terceiro dia, níveis plasmáticos sustentados de fenilacetato que eram cinco vezes mais elevados do que os alcançados após a primeira dose.

Em voluntários saudáveis foram detetadas diferenças entre género, nos parâmetros farmacocinéticos do fenilbutirato e fenilacetato (AUC e C_{max} cerca de 30 - 50 % maior no sexo feminino), mas não no que se refere à fenilacetilglutamina. Este facto talvez seja devido à lipofilicidade do fenilbutirato de sódio e às diferenças subseqüentes em termos de volume de distribuição.

Eliminação

Aproximadamente 80 - 100 % do medicamento é excretado pelos rins nas 24 horas seguintes, sob a forma do produto conjugado, fenilacetilglutamina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O fenilbutirato de sódio apresentou resultados negativos em 2 testes de mutagenicidade, ou seja, o teste de Ames e o teste de micronúcleo. Os resultados indicam que o fenilbutirato de sódio não induziu quaisquer efeitos mutagénicos no teste de Ames com ou sem ativação metabólica.

Os resultados do teste de micronúcleo indicam que o fenilbutirato de sódio foi considerado como não produzindo qualquer efeito clastogénico em ratos tratados a níveis posológicos tóxicos ou não tóxicos (examinados 24 e 48 horas após uma única administração oral de 878 a 2800 mg/kg). Não foram efetuados quaisquer estudos de carcinogenicidade e fertilidade com o fenilbutirato de sódio.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Celulose microcristalina
Estearato de magnésio
Sílica anidra coloidal

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de polietileno de alta densidade, com cápsulas de fecho resistentes à abertura por crianças, que contêm 250 ou 500 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Estocolmo
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 08/12/1999

Data da última renovação: 08/12/2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

AMMONAPS 940 mg/g granulado

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada grama de granulado contém 940 mg de fenilbutirato de sódio.

Uma colher pequena de granulado AMMONAPS contém 149 mg de sódio.

Uma medida média de granulado AMMONAPS contém 408 mg de sódio.

Uma medida grande de granulado AMMONAPS contém 1200 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Granulado.

Os grânulos são de cor branco a bege claro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O AMMONAPS está indicado como terapêutica complementar no tratamento crónico de perturbações do ciclo da ureia envolvendo deficiências da carbamilfosfato sintetase, ornitina transcarbamilase ou argininosuccinato sintetase.

Está indicado em todos os doentes com *apresentação de início neonatal* (deficiências enzimáticas totais, manifestadas nos primeiros 28 dias de vida). Está também indicado em doentes com doença *de início tardio* (deficiências enzimáticas parciais, manifestadas após o primeiro mês de vida) e que apresentem uma história de encefalopatia hiperamonémica.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com AMMONAPS deve ser supervisionado por um médico experiente no tratamento de perturbações do ciclo da ureia.

O AMMONAPS granulado deve ser administrado oralmente (a bebés e a crianças que ainda não tenham capacidade para engolir comprimidos e a doentes com disfagia) ou por meio de tubo de gastrostomia ou nasogástrico.

A dose diária deve ser ajustada individualmente, de acordo com a tolerância do doente a proteínas, e com a ingestão dietética diária de proteínas, necessária para promover o crescimento e desenvolvimento.

A dose diária total usual de fenilbutirato de sódio na experiência clínica é de:

- 450 - 600 mg/kg/dia, em recém-nascidos, bebés e crianças com menos de 20 kg de peso
- 9,9 - 13,0 g/m²/dia em crianças com mais de 20 kg de peso, adolescentes e adultos.

Não foi estabelecida a segurança e a eficácia de doses superiores a 20 g/dia.

Controlo terapêutico: Os níveis plasmáticos de amónia, arginina, aminoácidos essenciais (especialmente aminoácidos de cadeia ramificada), carnitina e proteínas séricas deverão ser mantidos dentro dos limites normais. A glutamina plasmática deve ser mantida a níveis inferiores a 1.000 µmol/l.

Controlo nutricional: O AMMONAPS deve ser acompanhado de uma restrição de proteínas na dieta e, em alguns casos, de um suplemento de aminoácidos essenciais e de carnitina.

Em doentes cujo diagnóstico aponte para uma *forma neonatal* de deficiência de carbamilsfosfato sintetase ou de ornitina transcarbamilase, é necessário um suplemento de citrulina ou arginina, numa dose de 0,17 g/kg/dia ou 3,8 g/m²/dia.

Um suplemento de arginina é necessário para doentes diagnosticados com uma deficiência de argininosuccinato sintetase, numa dose de 0,7 g/kg/dia ou de 8,8-15,4 g/m²/dia.

Se for indicado um suplemento calórico, recomenda-se a administração de um produto isento de proteínas.

A dose diária total deve ser dividida em partes iguais e administrada em cada refeição ou amamentação (por exemplo, 4-6 vezes por dia no caso de crianças mais pequenas). Quando tomado por via oral, o granulado deve ser misturado com alimentos sólidos (tais como puré de batata ou de maçã) ou líquidos (tais como água, sumo de maçã, sumo de laranja ou fórmulas para lactentes isentas de proteínas).

São fornecidas três colheres-medida, para doses de 1,2 g 3,3 g ou 9,7 g de fenilbutirato de sódio. Agite ligeiramente o frasco antes de administrar.

4.3 Contraindicações

- Gravidez.
- Aleitamento.
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

AMMONAPS granulado contém 124 mg (5,4 mmol) de sódio por cada grama de fenilbutirato de sódio, que corresponde a 2,5 g (108 mmol) de sódio por cada 20 g de fenilbutirato de sódio, que é a dose diária máxima. Por conseguinte, AMMONAPS deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva ou com grave insuficiência renal e em condições clínicas em que se verifique retenção de sódio com edema.

Uma vez que o metabolismo e excreção de fenilbutirato de sódio envolvem o fígado e os rins, AMMONAPS deve ser utilizado com precaução em doentes que apresentem insuficiência hepática ou renal.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados durante o tratamento uma vez que a excreção renal de fenilacetilglutamina pode induzir uma perda de potássio por via urinária.

Mesmo sob tratamento, é possível a ocorrência de encefalopatia hiperamonémica em diversos doentes.

AMMONAPS não está recomendado no controlo de hiperamonemia aguda, a qual constitui uma emergência médica.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A administração concomitante de probenecida pode afetar a excreção renal do produto de conjugação de fenilbutirato de sódio.

Foram publicados relatórios acerca da indução de hiperamonemia induzida por haloperidol e valproato. Os corticosteroides podem aumentar o catabolismo das proteínas e por consequência

aumentar os níveis plasmáticos de amónia. Se for necessário utilizar estes medicamentos, aconselha-se uma monitorização mais frequente dos níveis plasmáticos de amónia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não foi estabelecida a segurança do uso deste medicamento na gravidez humana. A avaliação de estudos experimentais animais revelou a existência de toxicidade reprodutiva, isto é, efeitos no desenvolvimento do embrião ou do feto. A exposição pré-natal de crias de rato a fenilacetato (o metabolito ativo do fenilbutirato) produziu lesões nas células piramidais corticais; as espinhas dendríticas tornaram-se mais compridas e mais delgadas do que o normal e em número mais reduzido. Desconhece-se a importância destes dados na mulher grávida; por isso, a utilização de AMMONAPS é contraindicada durante a gravidez (ver secção 4.3).

Terão de ser tomadas medidas contraceptivas seguras no caso de mulheres com potencial para engravidar.

Amamentação

Com a administração subcutânea de fenilacetato em doses elevadas (190 - 475 mg/kg) a crias de rato, observou-se uma redução na proliferação e um aumento na perda de neurónios, bem como uma redução na mielina do SNC. A maturação de sinapses cerebrais foi retardada e o número de terminações nervosas funcionais no cérebro sofreu uma redução, o que resultou num crescimento cerebral afetado. Não se determinou se o fenilacetato é excretado no leite materno humano, pelo que a utilização de AMMONAPS é contraindicada durante o aleitamento (ver secção 4.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Nos ensaios clínicos com AMMONAPS, 56% dos doentes experimentaram, pelo menos, um acontecimento adverso e 78% destes acontecimentos adversos foram considerados como não estando relacionados com o AMMONAPS.

As reações adversas envolviam, essencialmente, o sistema reprodutivo e gastrointestinal.

As reações adversas estão enumeradas a seguir, por classe de sistemas de órgãos e por frequência. A frequência é definida como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Frequentes: Anemia, trombocitopenia, leucopenia, leucocitose, trombocitemia

Pouco frequentes: Anemia aplástica, equimose

Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequentes: Acidose metabólica, alcalose, redução do apetite

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: Depressão, irritabilidade

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: Síncope, cefaleia

Cardiopatias

Frequente: Edema

Pouco frequente: Arritmia

Doenças gastrointestinais

Frequentes: Dor abdominal, vômitos, náuseas, obstipação, disgeusia

Pouco frequentes: Pancreatite, úlcera péptica, hemorragia retal, gastrite

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Erupção cutânea, odor cutâneo anormal

Doenças renais e urinárias

Frequente: Acidose tubular renal

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Muito frequentes: Amenorreia, irregularidades menstruais

Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: Redução do potássio, albumina, proteínas totais e fosfato sanguíneos. Aumento da fosfatase alcalina, transaminases, bilirrubina, ácido úrico, aumento de cloreto, fosfato e sódio sanguíneos. Aumento de peso.

Foi relatado um caso provável de reação tóxica ao AMMONAPS (450 mg/kg/dia) numa doente anoréctica com 18 anos de idade que desenvolveu uma encefalopatia metabólica associada a acidose láctica, hipocalemia grave, pancitopenia, neuropatia periférica e pancreatite. A doente recuperou após uma redução na dose, com a exceção de episódios recorrentes de pancreatite que eventualmente vieram a requerer a descontinuação do tratamento.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Ocorreu um caso de sobredosagem num bebé de 5 meses com uma dose única accidental de 10 g (1370 mg/kg). O paciente desenvolveu diarreia, irritabilidade e acidose metabólica com hipocalemia. O paciente recuperou nas 48 horas que se seguiram ao tratamento sintomático.

Estes sintomas são consistentes com a situação de acumulação de fenilacetato, que revelou neurotoxicidade limitativa da dose quando administrado por via endovenosa em doses até 400 mg/kg/dia. As manifestações de neurotoxicidade foram predominantemente sonolência, fadiga e sensação de cabeça leve. Manifestações menos frequentes foram confusão, cefaleia, disgeusia, hipacusia, desorientação, deficiência de memória e exacerbação de uma neuropatia preexistente. No caso de se verificar sobredosagem, interrompa o tratamento e tome as medidas de suporte apropriadas. A hemodiálise ou a diálise peritoneal podem ser benéficas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vários produtos do trato alimentar e do metabolismo, código ATC: A16A X03.

O fenilbutirato de sódio é um pró-fármaco rapidamente metabolizado em fenilacetato. O fenilacetato é um composto metabolicamente ativo que se conjuga com a glutamina por acetilação para formar a fenilacetilglutamina, que é então excretada pelos rins. Numa base molar, a fenilacetilglutamina é comparável à ureia (cada uma contendo 2 moles de azoto). Assim, a fenilacetilglutamina proporciona

um veículo alternativo para a excreção de azoto residual. Com base em estudos sobre a excreção de fenilacetilglutamina em doentes com perturbações do ciclo de ureia, é possível calcular que, para cada grama de fenilbutirato de sódio administrado, se produz 0,12 a 0,15 g de nitrofenilacetilglutamina. Consequentemente, o fenilbutirato de sódio reduz os níveis de glutamina e amónia elevados no plasma, em doentes com perturbações do ciclo de ureia. É importante que o diagnóstico seja efetuado precocemente e que o tratamento seja iniciado logo de imediato para melhorar a sobrevivência e os resultados clínicos.

Antigamente, a *apresentação de início neonatal* de perturbações do ciclo da ureia era quase sempre fatal durante o primeiro ano de vida, mesmo quando tratada por meio de diálise peritoneal e aminoácidos essenciais ou seus análogos isentos de azoto. Com a hemodiálise, a utilização de vias alternativas de excreção do azoto residual (fenilbutirato de sódio, benzoato de sódio e fenilacetato de sódio), uma restrição de proteínas na dieta e, em alguns casos, um suplemento de aminoácidos essenciais, a taxa de sobrevivência nos recém-nascidos diagnosticados após o nascimento (mas dentro do primeiro mês de vida) aumentou em cerca de 80 %, verificando-se agora que a maior parte dos casos fatais ocorre durante um episódio de encefalopatia hiperamonémica aguda. Os doentes com doença de início neonatal apresentavam uma elevada incidência de atraso mental.

Em doentes diagnosticados durante a gestação e tratados antes de qualquer episódio de encefalopatia hiperamonémica, a taxa de sobrevivência era de 100 %, mas mesmo estes doentes demonstravam posteriormente, na sua maior parte, um qualquer distúrbio cognitivo ou outros défices neurológicos.

Nos doentes com *deficiência de início tardio*, incluindo indivíduos do sexo feminino heterozigóticos com deficiência de ornitina transcarbamilase, que tinham recuperado de uma encefalopatia hiperamonémica e que tinham sido então submetidos a tratamento crónico com fenilbutirato de sódio e restrição de proteínas na dieta, a taxa de sobrevivência foi de 98 %. A maior parte dos doentes testados apresentavam um QI dentro da faixa média a média baixa, no limite do atraso mental. O seu rendimento cognitivo manteve-se relativamente estável durante o tratamento com fenilbutirato.

Não é de prever a reversão de uma lesão neurológica pré-existente com o tratamento e a deterioração neurológica pode continuar em certos doentes.

O tratamento com AMMONAPS pode ser necessário para toda a vida, a menos que se proceda a transplantação hepática ortotópica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Sabe-se que o fenilbutirato é oxidado em fenilacetato, que é enzimaticamente conjugado com glutamina para formar a fenilacetilglutamina no fígado e rins. O fenilacetato é também hidrolizado por esterases no fígado e no sangue.

Foram determinadas as concentrações de fenilbutirato e seus metabolitos no plasma e na urina em adultos normais, em jejum, depois de receberem uma única dose de 5 g de fenilbutirato de sódio e em doentes com perturbações do ciclo da ureia, hemoglobinopatias e cirrose, depois de submetidos a administração oral de uma dose única e de doses repetidas até 20 g/dia (estudos não controlados). A disposição do fenilbutirato e seus metabolitos foi igualmente estudada em doentes oncológicos, após infusão intravenosa de fenilbutirato de sódio (até 2 g/m²) ou de fenilacetato.

Absorção

O fenilbutirato é rapidamente absorvido em jejum. Após uma única dose oral de 5 g de fenilbutirato de sódio, sob a forma de granulado, níveis plasmáticos mensuráveis de fenilbutirato são detetáveis 15 minutos após a administração. O tempo médio para atingir a concentração máxima é de 1 hora e a concentração máxima média é de 195 µg/ml. A semivida de eliminação foi calculada em 0,8 horas. Desconhece-se o efeito dos alimentos sobre a absorção.

Distribuição

O volume de distribuição de fenilbutirato é de 0,2 l/kg.

Biotransformação

Após uma única dose de 5 g de fenilbutirato de sódio sob a forma de granulado, os níveis de fenilacetato e fenilacetilglutamina mensuráveis no plasma são detetados 30 e 60 minutos após a administração, respetivamente. O tempo médio para atingir a concentração máxima é de 3,55 e 3,23 horas, respetivamente, e a concentração máxima média é de 45,3 e 62,8 µg/ml, respetivamente. A semivida de eliminação foi calculada em 1,3 e 2,4 horas, respetivamente.

Estudos realizados com doses intravenosas elevadas de fenilacetato demonstraram uma farmacocinética não linear, caracterizada por um metabolismo saturável a fenilacetilglutamina. A dosagem repetida com fenilacetato mostrou evidência de uma indução da "clearance". Na maior parte dos doentes com distúrbios do ciclo da ureia ou hemoglobinopatias a receberem várias doses de fenilbutirato (300 – 650 mg/kg/dia até 20 g/dia) não pôde ser detetado qualquer nível plasmático de fenilacetato após jejum de cerca de 12 horas. Em doentes com disfunção hepática a conversão do fenilacetato em fenilacetilglutamina pode ser relativamente mais lenta. Três doentes cirróticos (de um total de 6) recebendo administrações orais repetidas de fenilbutirato de sódio (20 g/dia em três doses) mostraram, ao terceiro dia, níveis plasmáticos sustentados de fenilacetato que eram cinco vezes mais elevados do que os alcançados após a primeira dose.

Em voluntários saudáveis foram detetadas diferenças entre género, nos parâmetros farmacocinéticos do fenilbutirato e fenilacetato (AUC e C_{max} cerca de 30 - 50 % maior no sexo feminino), mas não no que se refere à fenilacetilglutamina. Este facto talvez seja devido à lipofilicidade do fenilbutirato de sódio e às diferenças subseqüentes em termos de volume de distribuição.

Eliminação

Aproximadamente 80 - 100 % do medicamento é excretado pelos rins nas 24 horas seguintes, sob a forma do produto conjugado, fenilacetilglutamina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O fenilbutirato de sódio apresentou resultados negativos em 2 testes de mutagenicidade, ou seja, o teste de Ames e o teste de micronúcleo. Os resultados indicam que o fenilbutirato de sódio não induziu quaisquer efeitos mutagénicos no teste de Ames com ou sem ativação metabólica.

Os resultados do teste de micronúcleo indicam que o fenilbutirato de sódio foi considerado como não produzindo qualquer efeito clastogénico em ratos tratados a níveis posológicos tóxicos ou não tóxicos (examinados 24 e 48 horas após uma única administração oral de 878 a 2800 mg/kg). Não foram efetuados quaisquer estudos de carcinogenicidade e fertilidade com o fenilbutirato de sódio.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Estearato de cálcio
Sílica anidra coloidal

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de HDPE, com tampas de segurança resistentes à abertura por crianças, que contêm 266 g ou 532 g de granulado.

São fornecidas três colheres-medida de diferentes medidas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Recomenda-se retirar uma colher-medida cheia de granulado do frasco e depois passar sobre ela uma superfície plana, tal como a lâmina de uma faca. Deste modo, obter-se-ão as seguintes doses: medida pequena de 1,2 g, medida média de 3,3 g e medida grande de 9,7 g de fenilbutirato de sódio.

Se o doente necessitar de administração através de um tubo, é possível reconstituir o AMMONAPS em água, antes de utilizar (a solubilidade para o fenilbutirato de sódio é de 5 g para 10 ml de água). De notar que os grânulos reconstituídos produzirão uma suspensão leitosa de cor branca.

No caso de ser necessário adicionar AMMONAPS a alimentos, água ou a qualquer outro líquido, é importante que o medicamento seja tomado imediatamente após a mistura.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Estocolmo
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 08/12/1999

Data da mais recente renovação: 08/12/2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: resumo das características do medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado de Ammonaps deverá fornecer evidência até 30 de junho de 2018 de que o processo de fabrico está em conformidade com os requisitos da Diretiva da Comissão 2003/94/CE (tal como alterada) que estabelece os princípios e normas orientadoras das Boas Práticas de Fabrico (BPF), tal como previsto nos termos do n.º 3 do artigo 8.º da Diretiva 2001/83/CE.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E RÓTULO DO FRASCO PARA COMPRIMIDOS

1. NOME DO MEDICAMENTO

AMMONAPS 500 mg comprimidos
fenilbutirato de sódio

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 500 mg de fenilbutirato de sódio.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sódio, consultar folheto informativo para mais informações

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

250 comprimidos
500 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ammonaps 500 mg
[apenas aplicável à embalagem exterior]

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E RÓTULO DO FRASCO PARA GRANULADO

1. NOME DO MEDICAMENTO

AMMONAPS 940 mg/g granulado
fenilbutirato de sódio

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 g de granulado contém 940 mg de fenilbutirato de sódio.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sódio, consultar folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

266 g de granulado
532 g de granulado
São fornecidas três colheres-medida de diferentes medidas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille]

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

AMMONAPS 500 mg comprimidos

Fenilbutirato de sódio

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é AMMONAPS e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar AMMONAPS
3. Como tomar AMMONAPS
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar AMMONAPS
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é AMMONAPS e para que é utilizado

AMMONAPS está indicado para doentes com distúrbios do ciclo da ureia. As pessoas que sofrem desta doença rara apresentam deficiência de determinadas enzimas do fígado e, como tal, são incapazes de eliminar resíduos de azoto. O azoto é um dos elementos que constitui as proteínas e, por este motivo, existe uma acumulação de azoto no organismo após a ingestão de proteínas. Os resíduos de azoto, sob a forma de amónia, são sobretudo tóxicos para o cérebro e, nos casos mais graves, podem conduzir a redução dos níveis de consciência e a coma.

AMMONAPS ajuda o organismo a eliminar os resíduos de azoto, reduzindo a quantidade de amónia no seu organismo.

2. O que precisa de saber antes de tomar AMMONAPS

Não tome AMMONAPS

- se está grávida.
- se está a amamentar.
- se tem alergia ao fenilbutirato de sódio ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar AMMONAPS.

- se tiver dificuldade em engolir. Os comprimidos de AMMONAPS podem ficar presos no esófago e causar úlceras. Se tiver dificuldade em engolir recomenda-se, em alternativa, a utilização de AMMONAPS granulado.
- se sofre de insuficiência cardíaca, função renal diminuída ou outras doenças, nas quais a retenção do sal de sódio contido neste medicamento possa agravar o seu estado.
- se tem a função renal ou hepática diminuída, uma vez que o AMMONAPS é eliminado do organismo através dos rins e do fígado.
- quando administrado a crianças pequenas, dado que estas podem não ser capazes de engolir os comprimidos e sufocar. Nestas circunstâncias, recomenda-se preferencialmente o uso de AMMONAPS granulado.

O AMMONAPS deve ser combinado com uma dieta de baixo teor de proteínas, especialmente elaborada para si pelo médico e pelo dietista. Esta dieta deve ser rigorosamente respeitada.

O AMMONAPS não previne completamente a ocorrência de um excesso agudo de amónia no sangue e não é apropriado para o tratamento de uma patologia deste tipo, que constitui uma emergência médica.

Se necessitar de efetuar análises laboratoriais, é importante prevenir o médico de que se encontra a tomar AMMONAPS, uma vez que o fenilbutirato de sódio pode influenciar os resultados de certas análises laboratoriais.

Outros medicamentos e AMMONAPS

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

É especialmente importante informar o seu médico caso esteja a tomar medicamentos que contenham:

- ácido valpróico (medicamento antiepilético),
- haloperidol (utilizado em determinadas perturbações psicóticas),
- corticosteroides (medicamentos semelhantes à cortisona que são utilizados para aliviar áreas inflamadas do corpo),
- probenecida (para o tratamento da hiperuricemia associada a gota).

Estes medicamentos podem alterar o efeito do AMMONAPS, fazendo com que necessite de controlos sanguíneos mais frequentes. Em caso de dúvida quanto aos seus medicamentos conterem estas substâncias, deve confirmar com o seu médico ou farmacêutico.

Gravidez e amamentação

Não tome AMMONAPS se estiver grávida, porque este fármaco pode ser prejudicial ao bebé em gestação. Se é uma mulher com potencial para engravidar, deverá utilizar método contraceptivo fiável, durante o tratamento com AMMONAPS.

Não tome AMMONAPS se estiver a amamentar, porque este fármaco pode passar para o leite materno e ser prejudicial ao bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não foram realizados quaisquer estudos dos efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e de utilizar máquinas.

AMMONAPS contém sódio

Cada comprimido de AMMONAPS contém 62 mg de sódio. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

3. Como tomar AMMONAPS

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Dosagem

A dose diária de AMMONAPS deve ser calculada em função da sua tolerância a proteínas, dieta e peso corporal ou superfície corporal. Por isso irá precisar de fazer regularmente análises sanguíneas, a fim de determinar a dose diária correta. O seu médico irá informá-lo de quantos comprimidos deve tomar.

Método de administração

O AMMONAPS deve ser tomado por via oral, com cada refeição (por exemplo, três vezes ao dia), em doses igualmente repartidas. Deve tomar o AMMONAPS com um grande volume de água.

AMMONAPS deve ser tomado com uma dieta de baixo teor de proteínas.

Os comprimidos de AMMONAPS não devem ser administrados a crianças que não conseguem engolir comprimidos. Nestas circunstâncias recomenda-se preferencialmente o uso de AMMONAPS granulado.

Irá necessitar de tratamento e de seguir uma dieta durante toda a vida, salvo se efetuar um transplante de fígado bem sucedido.

Se tomar mais AMMONAPS do que deveria

Doentes que tenham tomado doses de AMMONAPS muito elevadas tiveram:

- sonolência, fadiga, sensação de cabeça leve e, com menor frequência, confusão,
- cefaleias,
- alterações do paladar (distúrbios do paladar),
- diminuição na audição,
- desorientação,
- deficiências na memória,
- agravamento de problemas neurológicos já existentes.

Caso tenha qualquer um destes sintomas, deverá contactar imediatamente o seu médico ou o serviço de urgência do hospital mais próximo para tratamento de suporte.

Caso se tenha esquecido de tomar AMMONAPS

Deve tomar uma dose logo que possível, com a próxima refeição. Garanta um período de, pelo menos, 3 horas entre duas doses. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

A frequência dos possíveis efeitos secundários é indicada em seguida.

Muito frequentes:	Afetam mais de 1 utilizador em cada 10
Frequentes:	Afetam 1 a 10 utilizadores em cada 100
Pouco frequentes:	Afetam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000
Raros:	Afetam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000
Muito raros:	Afetam menos de 1 utilizador em cada 10.000
Desconhecido:	A frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Efeitos secundários muito frequentes: períodos menstruais irregulares e cessação dos períodos menstruais. No caso de ser sexualmente ativa e de o seu período parar totalmente, não assuma que isto é causado pelo AMMONAPS. Caso isto aconteça, discuta o assunto com o seu médico, uma vez que a ausência do seu período pode ser causada por gravidez (consulte a secção Gravidez e amamentação acima).

Efeitos secundários frequentes: alterações do número de células sanguíneas (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas), diminuição do apetite, depressão, irritabilidade, dor de cabeça, desfalecimentos, retenção de líquidos (inchaço), alterações no paladar (distúrbios do paladar), dor no

abdómen, vômitos, náuseas, prisão de ventre, odor cutâneo, erupções cutâneas, função renal anormal, aumento de peso e valores de análises laboratoriais alterados.

Efeitos secundários pouco frequentes: deficiência de glóbulos vermelhos devido a depressão da medula óssea, contusões, ritmo cardíaco alterado, sangramento retal, irritação do estômago, úlcera do estômago, inflamação do pâncreas.

Caso se verifiquem vômitos persistentes, deve contactar imediatamente o seu médico.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar AMMONAPS

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de AMMONAPS

- A substância ativa é o fenilbutirato de sódio.
Cada comprimido de AMMONAPS contém 500 mg de fenilbutirato de sódio.
- Os outros componentes são celulose microcristalina, estearato de magnésio e sílica anidra coloidal.

Qual o aspeto de AMMONAPS e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de AMMONAPS são de cor branco a bege claro, ovais e com a marcação “UCY 500”.

Os comprimidos estão embalados em frascos plásticos equipados com tampas de segurança resistentes à abertura por crianças. Cada frasco contém 250 ou 500 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Estocolmo
Suécia

Fabricante

Bioglan AB
PO Box 50310
SE-202 13 Malmö
Suécia

Este folheto foi revisto pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

AMMONAPS 940 mg granulado

Fenilbutirato de sódio

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se detetar quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

1. O que é AMMONAPS e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar AMMONAPS
3. Como tomar AMMONAPS
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar AMMONAPS
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é AMMONAPS e para que é utilizado

AMMONAPS está indicado para doentes com distúrbios do ciclo da ureia. As pessoas que sofrem desta doença rara apresentam deficiência de determinadas enzimas do fígado e, como tal, são incapazes de eliminar resíduos de azoto. O azoto é um dos elementos que constitui as proteínas e, por este motivo, existe uma acumulação de azoto no organismo após a ingestão de proteínas. Os resíduos de azoto, sob a forma de amónia, são sobretudo tóxicos para o cérebro e, nos casos mais graves, podem conduzir a redução dos níveis de consciência e a coma.

AMMONAPS ajuda o organismo a eliminar os resíduos de azoto, reduzindo a quantidade de amónia no seu organismo.

2. O que precisa de saber antes de tomar AMMONAPS

Não tome AMMONAPS:

- se está grávida.
- se está a amamentar.
- se tem alergia ao fenilbutirato de sódio ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar AMMONAPS

- se sofre de insuficiência cardíaca, função renal diminuída ou outras doenças, nas quais a retenção do sal de sódio contido neste medicamento possa agravar o seu estado.
- se tem a função renal ou hepática diminuída, uma vez que o AMMONAPS é eliminado do organismo através dos rins e do fígado.

O AMMONAPS deve ser combinado com uma dieta de baixo teor de proteínas, especialmente elaborada para si pelo médico e pelo dietista. Esta dieta deve ser rigorosamente respeitada.

O AMMONAPS não previne completamente a ocorrência de um excesso agudo de amônia no sangue e não é apropriado para o tratamento de uma patologia deste tipo, que constitui uma emergência médica.

Se necessitar de efetuar análises laboratoriais, é importante prevenir o médico de que se encontra a tomar AMMONAPS, uma vez que o fenilbutirato de sódio pode influenciar os resultados de certas análises laboratoriais.

Outros medicamentos e AMMONAPS

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

É especialmente importante informar o seu médico caso esteja a tomar medicamentos que contenham:

- ácido valproico (medicamento antiepilético),
- haloperidol (utilizado em determinadas perturbações psicóticas),
- corticosteroides (medicamentos semelhantes à cortisona que são utilizados para aliviar áreas inflamadas do corpo),
- probenecida (para o tratamento da hiperuricemia associada a gota).

Estes medicamentos podem alterar o efeito do AMMONAPS, fazendo com que necessite de controlos sanguíneos mais frequentes. Em caso de dúvida quanto aos seus medicamentos conterem estas substâncias, deve confirmar com o seu médico ou farmacêutico.

Gravidez e amamentação

Não tome AMMONAPS se estiver grávida, porque este fármaco pode ser prejudicial ao bebé em gestação. Se é uma mulher com potencial para engravidar, deverá utilizar método contraceptivo fiável durante o tratamento com AMMONAPS.

Não tome AMMONAPS se estiver a amamentar, porque este fármaco pode passar para o leite materno e ser prejudicial ao bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não foram realizados quaisquer estudos dos efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e de utilizar máquinas.

AMMONAPS contém sódio

Uma colher-medida pequena branca de AMMONAPS granulado contém 149 mg de sódio.

Uma colher-medida média amarela de AMMONAPS granulado contém 408 mg de sódio.

Uma colher-medida grande azul de AMMONAPS granulado contém 1200 mg de sódio.

Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

3. Como tomar AMMONAPS

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Dosagem

A dose diária de AMMONAPS deve ser calculada em função da sua tolerância a proteínas, dieta e peso corporal ou superfície corporal. Irá precisar de fazer regularmente análises sanguíneas, a fim de determinar a dose diária correta. O seu médico irá informá-lo da quantidade de grânulos que deve tomar.

Método de administração

AMMONAPS deve ser tomado em doses igualmente repartidas, por via oral, através de um tubo de gastrostomia (tubo que atravessa o abdómen até ao estômago) ou através de um tubo nasogástrico (tubo que atravessa o nariz até ao estômago).

AMMONAPS deve ser tomado com uma dieta de baixo teor de proteínas.

AMMONAPS deve ser tomado com cada refeição ou amamentação. Em crianças pequenas isto pode ser feito 4 a 6 vezes ao dia.

Para medir a dose:

- Agite levemente o frasco antes de abrir
- Utilize a colher-medida correta para dispensar as seguintes doses de Ammonaps: 1,2 g = colher pequena branca; 3,3 g = colher média amarela e 9,7 g = colher grande azul.
- Retire do frasco uma colher-medida bem cheia de granulado
- Passe uma superfície plana, como por exemplo as costas da lâmina de uma faca, sobre o cimo da colher, para remover o excesso de granulado
- O granulado que ficar na colher corresponde a uma medida da dose
- Retire o número correto de colheres-medida de granulado do frasco

Quando tomado por via oral

Misture a dose medida com alimentos sólidos (tais como puré de batata ou de maçã) ou líquidos (tais como água, sumo de maçã, sumo de laranja ou fórmulas para lactentes isentas de proteínas) e ingira imediatamente depois de misturar.

Doentes com tubo de gastrostomia ou nasogástrico

Misture o granulado com água até não existir granulado seco (mexer a solução ajuda a dissolver o granulado). Quando o granulado estiver totalmente dissolvido em água, obterá um líquido leitoso, de cor branca. Tome a solução imediatamente depois de misturar.

Irá necessitar de tratamento e de seguir uma dieta durante toda a vida, salvo se efetuar um transplante de fígado bem sucedido.

Se tomar mais AMMONAPS do que deveria

Doentes que tenham tomado doses de AMMONAPS muito elevadas tiveram:

- sonolência, fadiga, sensação de cabeça leve e, com menor frequência, confusão,
- cefaleias,
- alterações do paladar (distúrbios do paladar),
- diminuição na audição,
- desorientação,
- deficiências na memória,
- agravamento de problemas neurológicos já existentes.

Caso tenha qualquer um destes sintomas, deverá contactar imediatamente o seu médico ou o serviço de urgência do hospital mais próximo para tratamento de suporte.

Caso se tenha esquecido de tomar AMMONAPS

Deve tomar uma dose logo que possível, com a próxima refeição. Garanta um período de, pelo menos, 3 horas entre duas doses. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

A frequência dos possíveis efeitos secundários é indicada em seguida.

Muito frequentes:	Afetam mais de 1 utilizador em cada 10
Frequentes:	Afetam 1 a 10 utilizadores em cada 100
Pouco frequentes:	Afetam 1 a 10 utilizadores em cada 1 000
Raros:	Afetam 1 a 10 utilizadores em cada 10 000
Muito raros:	Afetam menos de 1 utilizador em cada 10 000
Desconhecidos:	A frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Efeitos secundários muito frequentes: períodos menstruais irregulares e cessação dos períodos menstruais. No caso de ser sexualmente ativa e de o seu período parar totalmente, não assuma que isto é causado pelo AMMONAPS. Caso isto aconteça, discuta o assunto com o seu médico, porque a ausência do seu período pode ser causada por gravidez (consulte a secção Gravidez e amamentação acima).

Efeitos secundários frequentes: alterações do número de células sanguíneas (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas), diminuição do apetite, depressão, irritabilidade, dor de cabeça, desfalecimentos, retenção de líquidos (inchaço), distúrbios do paladar, dor no abdómen, vômitos, náuseas, prisão de ventre, odor cutâneo, erupções cutâneas, função renal anormal, aumento de peso e valores de análises laboratoriais alterados.

Efeitos secundários pouco frequentes: deficiência de glóbulos vermelhos devido a depressão da medula óssea, contusões, ritmo cardíaco alterado, sangramento retal, irritação do estômago, úlcera do estômago, inflamação do pâncreas.

Caso se verifiquem vômitos persistentes, deve contactar imediatamente o seu médico.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar AMMONAPS

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco, após a “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de AMMONAPS

- A substância ativa é o fenilbutirato de sódio.
Um grama de AMMONAPS granulado contém 940 mg de fenilbutirato de sódio.
- Os outros componentes são estearato de cálcio e sílica anidra coloidal.

Qual o aspeto de AMMONAPS e conteúdo da embalagem

AMMONAPS granulado é de cor branco a bege claro.

O granulado está embalado em frascos plásticos equipados com tampas de segurança resistentes à abertura por crianças. Cada frasco contém 266 g ou 532 g de granulado. Estão incluídas três colheres-medida (uma colher pequena branca, uma colher média amarela e uma colher grande azul) para medição da dosagem diária.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Estocolmo
Suécia

Fabricante

Bioglan AB
PO Box 50310
SE-202 13 Malmö
Suécia

Este folheto foi revisto pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.