

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

AMMONAPS 500 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 500 mg natriumfenylbutyrat.

Varje AMMONAPS-tablett innehåller 62 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Tabletterna är benvita, ovala och präglade med ”UCY 500”.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

AMMONAPS är indicerat som adjuvant terapi vid långtidsbehandling av rubbningar i ureaomsättningen, innefattande brist på karbamylfosfatsyntetas, ornitintranskarbamylas eller argininsuccinatsyntetas.

Det är indicerat hos alla patienter med *neonatal debut* av bristtillstånd (komplett enzymbrist, som debuterar inom de första 28 levnadsdagarna). Det är också indicerat hos patienter med *sen sjukdomsdebut* (partiell enzymbrist, som debuterar efter första levnadsmånaden), som uppvisar hyperammonemisk encefalopati.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med AMMONAPS bör övervakas av läkare med särskild erfarenhet av behandling av rubbningar i ureaomsättningen.

Användning av AMMONAPS tabletter är indicerat för vuxna och barn som kan svälja tabletter. För spädbarn och för barn som inte kan svälja tabletter samt för patienter med dysfagi finns AMMONAPS även som granulat.

Den dagliga dosen bör justeras individuellt efter patientens proteintolerans och behov av dagligt proteinintag för att främja tillväxt och utveckling.

Den vanliga, totala dygnsdosen av natriumfenylbutyrat vid klinisk användning är:

- 450–600 mg/kg/dag till barn med en vikt under 20 kg,
- 9,9–13,0 g/m²/dag till barn med en vikt över 20 kg, ungdomar och vuxna.

Säkerhet och effekt av doser överstigande 20 g per dag (40 tabletter) har inte fastställts.

Behandlingskontroll: Plasmanivåer av ammoniak, arginin, essentiella aminosyror (speciellt aminosyror med grenade kedjor), karnitin och serumproteiner bör hållas inom normalgränserna. Plasmaglutamin bör hållas på nivåer under 1 000 µmol/l.

Nutritionsbehandling: AMMONAPS ska kombineras med proteinreducerad kost och i vissa fall med tillägg av essentiella aminosyror och karnitin.

Citrullin- eller arginintillskott behövs för patienter med *neonatal debut* av karbamylfosfatsyntetas- eller ornitintranskarnbamylylasbrist med en dos om 0,17 g/kg/dag eller 3,8 g/m²/dag. Arginintillskott behövs för patienter med diagnostiserad brist på argininsuccinatsyntetas med en dos om 0,4–0,7 g/kg/dag eller 8,8–15,4 g/m²/dag.

Om kaloritillskott är indicerat, rekommenderas en proteinfri produkt.

Den totala dygnsdosen bör delas upp i lika stora delar och ges till varje måltid (t.ex. tre gånger per dag). AMMONAPS tabletter bör tas tillsammans med en stor mängd vatten.

4.3 Kontraindikationer

- Graviditet.
- Amning.
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

AMMONAPS tabletter bör inte användas av patienter med dysfagi på grund av en potentiell risk för esofagussår om tabletterna inte snabbt kommer ner i magsäcken.

Varje AMMONAPS tablett innehåller 62 mg (2,7 mmol) natrium, motsvarande 2,5 g (108 mmol) natrium per 20 g natriumfenylbutyrat, vilket är den maximala dygnsdosen. AMMONAPS ska därför användas med försiktighet hos patienter med kronisk hjärtsvikt eller allvarlig njurinsufficiens och vid kliniska tillstånd med ödem orsakade av natriumretention.

Eftersom metabolism och utsöndring av natriumfenylbutyrat sker via lever och njurar, ska AMMONAPS användas med försiktighet hos patienter med lever- eller njurinsufficiens.

Serumkalium bör övervakas under behandlingen, eftersom renal utsöndring av fenylacetylglutamin kan inducera kaliumförlust via urinen.

Trots behandling kan akut hyperammonemisk encefalopati inträffa hos ett antal patienter.

AMMONAPS rekommenderas inte som behandling vid akut hyperammonemi, vilket är ett akut medicinskt tillstånd.

Om barn inte kan svälja tabletterna, rekommenderas att använda AMMONAPS granulat istället

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig tillförsel av probenecid kan påverka den renala utsöndringen av den konjugerade metaboliten av natriumfenylbutyrat.

Rapporter om hyperammonemi inducerad av haloperidol och valproat har publicerats. Kortikosteroider kan orsaka nedbrytning av kroppsprotein och därigenom höja ammoniaknivåerna i plasma. Tätare kontroller av ammoniaknivåerna i plasma rekommenderas när dessa läkemedel måste användas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten för detta läkemedel vid användning under graviditet är inte fastställd. Utvärdering av djurexperimentella studier har visat reproduktionstoxicitet, dvs. effekter på embryo- eller fosterutvecklingen. Prenatal exponering av råttfoster för fenylacetat (den aktiva metaboliten av fenylbutyrat) medförde skador i kortikala pyramidala celler. Dendritutskotten var längre och tunnare

än normalt och färre till antalet. Betydelsen av dessa data för gravida kvinnor är inte känd. Därför är användning av AMMONAPS under graviditet kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmedel.

Amning

När höga doser av fenylacetat (190–474 mg/kg) gavs subkutant till råttungar observerades minskad proliferation och ökad neuronförlust, liksom en minskning av myelin i CNS. Cerebral synapsmognad försenades och antalet fungerande nervterminaler i storhjärnan reducerades, vilket resulterade i försämrad hjärntillväxt. Det är inte känt om fenylacetat utsöndras i modersmjölk och därför är användning av AMMONAPS kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

4.8 Biverkningar

I kliniska studier med AMMONAPS, upplevde 56 % av patienterna minst en biverkning och 78 % av dessa biverkningar bedömdes inte vara relaterade till AMMONAPS.

Biverkningarna omfattade främst reproduktionsorganen och magtarmkanalen. Biverkningarna är listade nedan med avseende på organsystem och frekvens. Frekvens definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: Anemi, trombocytopeni, leukopeni, leukocytos, trombocytos

Mindre vanliga: Aplastisk anemi, ekkymos

Metabolism och nutrition

Vanliga: Metabolisk acidosis, alkalos, minskad aptit

Psykiska störningar

Vanliga: Depression, irritabilitet

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Synkope, huvudvärk

Hjärtat

Vanliga: Ödem

Mindre vanliga: Arytmi

Magtarmkanalen

Vanliga: Buksmärtor, kräkningar, illamående, förstoppning, dysgeusi

Mindre vanliga: Pankreatit, peptiskt sår, rektalblödning, gastrit

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Utslag, onormal hudlukt

Njurar och urinvägar

Vanliga: Renal tubulär acidosis

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket vanliga: Amenorré, oregelbunden menstruation

Undersökningar

Vanliga: Sänkta nivåer i blodet av kalium, albumin, totalprotein och fosfat. Förhöjda nivåer i blodet av alkaliska fosfater, transaminaser, bilirubin, urinsyra, klorid, fosfat och natrium. Viktökning.

Ett sannolikt fall av toxisk reaktion på AMMONAPS (450 mg/kg/d) rapporterades hos en 18 år gammal anorektisk kvinnlig patient, som utvecklade en metabolisk encefalopati förknippad med laktacidosis, allvarlig hypokalemi, pancytopeni, perifer neuropati och pankreatit. Hon återhämtade sig efter dosreduktion med undantag för återkommande episoder av pankreatit, vilket till slut ledde till att behandlingen avbröts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Ett fall av överdosering inträffade hos ett fem månader gammalt spädbarn, som av misstag fick en singeldos på 10 g (1 370 mg/kg). Patienten utvecklade diarré, irritabilitet och metabolisk acidosis med hypokalemi. Patienten återhämtade sig inom 48 timmar efter symptomatisk behandling.

Dessa symtom stämmer överens med ackumuleringen av fenylacetat, som visade dosbegränsande neurotoxicitet vid intravenös administrering av doser upp till 400 mg/kg/dag. Symtomen på neurotoxicitet var huvudsakligen somnolens, trötthet och yrsel. Mindre vanliga symtom var förvirring, huvudvärk, dysgeusi, hypakusi, desorientering, försämrat minne och försämring av tidigare neuropati. I händelse av en överdos skall behandlingen med AMMONAPS avbrytas och stödjande behandling insättas. Hemodialys eller peritonealdialys kan ha gynnsam effekt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC-kod: A16A X03.

Natriumfenylbutyrat är en prodrug som snabbt metaboliseras till fenylacetat. Fenylacetat är en metaboliskt aktiv förening som konjugeras med glutamin via acetylering och bildar fenylacetylglutamin som sedan utsöndras via njurarna. Med avseende på molariteten är fenylbutyrat jämförbart med urea (var och en innehåller två mol kväve). Därigenom utgör fenylacetylglutamin ett alternativ för utsöndring av restkväve. Baserat på studier av fenylacetylglutaminutsöndring hos patienter med störningar i ureaomsättningen, kan man beräkna att mellan 0,12 och 0,15 g fenylacetylglutaminkväve produceras för varje gram tillfört natriumfenylbutyrat. Härigenom sänker natriumfenylbutyrat förhöjda plasmanivåer av ammoniak och glutamin hos patienter med ureaomsättningsrubbningar. Det är väsentligt att diagnosen ställs tidigt och att behandlingen påbörjas omedelbart för att förbättra överlevnaden och det kliniska utfallet.

Tidigare har rubbning i ureaomsättningen med *neonatal debut* nästan undantagslöst varit dödlig inom det första levnadsåret, även vid behandling med peritonealdialys och essentiella aminosyror eller dess kvävefria analoger. Med hemodialys, användning av alternativa eliminationsvägar för restkväve (natriumfenylbutyrat, natriumbenzoat och natriumfenylacetat), proteinreducerad kost, och, i vissa fall, tillskott av essentiella aminosyror, har överlevnaden hos nyfödda som diagnostiserats efter födelsen (men inom första levnadsmånaden) ökat till nästan 80 %. De flesta dödsfallen förekom under en episod av akut hyperammonemisk encefalopati. Patienter med neonatal debut av sjukdomen hade en hög incidens av mental retardation.

Hos patienter som har diagnostiserats under fostertiden och som har behandlats innan någon episod av hyperammonemisk encefalopati har inträffat var överlevnaden 100 %, men även flertalet av dessa patienter uppvisade kognitiva brister eller andra neurologiska rubbningar.

Hos patienter med *sen debut* av bristtillståndet, inklusive kvinnliga patienter som är heterozygota för ornitintranskarnbamyasbrist, vilka har återhämtat sig från hyperammonemisk encefalopati och sedan fått kronisk behandling med natriumfenylbutyrat och proteinreducerad kost var överlevnaden 98 %. Majoriteten av de patienter som testades hade en intelligenskvot som låg i intervallet medel till under medel/på gränsen till utvecklingsstörning. Deras kognitiva förmåga var relativt stabil under pågående fenylbutyratbehandling.

Regress av tidigare neurologiska rubbningar är inte trolig under behandling, och neurologisk försämring kan fortsätta hos vissa patienter.

AMMONAPS kan behövas som livslång behandling om inte ortotopisk levertransplantation genomförs.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Det är känt att fenylbutyrat oxideras till fenylacetat, som konjugeras enzymatiskt med glutamin och bildar fenylacetylglutamin i levern och i njurarna. Fenylacetat hydrolyseras även av esteraser i lever och i blod.

Plasma- och urinkoncentrationer av fenylbutyrat och dess metaboliter har bestämts hos fastande friska vuxna försökspersoner efter en engångsdos av 5 g natriumfenylbutyrat och hos patienter med störningar i ureaomsättningen, hemoglobinopatier och cirros som erhållit orala engångsdoser och upprepade doser upp till 20 g/dag (okontrollerade studier). Fördelningen av fenylbutyrat och dess metaboliter har också studerats hos cancerpatienter efter intravenös infusion av natriumfenylbutyrat (upp till 2 g/m²) eller fenylacetat.

Absorption

Fenylbutyrat absorberas snabbt vid fasta. Efter en oral engångsdos om 5 g natriumfenylbutyrat, i tablettform, är mätbara nivåer i plasma påvisbara 15 minuter efter intag. Den genomsnittliga tiden till toppkoncentration är 1,35 timmar och den genomsnittliga toppkoncentrationen är 218 µg/ml. Halveringstiden för eliminationen beräknas till 0,8 timmar. Inverkan av föda på absorptionen är okänd.

Distribution

Distributionsvolymen för fenylbutyrat är 0,2 liter/kg.

Metabolism

Efter en engångsdos om 5 g natriumfenylbutyrat i tablettform kan mätbara halter av fenylacetat och fenylacetylglutamin påvisas i plasma 30 respektive 60 minuter efter intag. Den genomsnittliga tiden till toppkoncentration är 3,74 respektive 3,43 timmar, och den genomsnittliga toppkoncentrationen är 48,5 respektive 68,5 µg/ml. Halveringstiden för elimination beräknades till 1,2 respektive 2,4 timmar.

Studier med höga doser av intravenöst administrerat fenylacetat visade icke-linjär farmakokinetik karakteriserad av mättnadsbar metabolism av fenylacetat till fenylacetylglutamin. Upprepad dosering med fenylacetat visade tecken på induktion av clearance.

Hos majoriteten av patienter med rubbningar i ureaomsättningen eller med hemoglobinopatier, vilka fick olika doser av fenylbutyrat (300–650 mg/kg/dag upp till 20 g/dag), kunde inget fenylacetat i plasma detekteras efter fasta över natten. Omvandlingen av fenylacetat till fenylacetylglutamin kan vara långsammare hos patienter med nedsatt leverfunktion i jämförelse med patienter med normal leverfunktion. Tre cirrospatienter (av 6) som erhöll upprepade orala doser av natriumfenylbutyrat (20 g/dag i tre doser) hade på tredje dagen kvarstående plasmanivåer av fenylacetat, vilka var fem gånger högre än de som uppnåddes efter första dosen.

Hos friska försökspersoner upptäcktes könsskillnader i farmakokinetiska parametrar för fenylbutyrat och fenylacetat (AUC och C_{max} omkring 30–50 % högre hos kvinnor), men inte för fenylacetylglutamin. Detta kan bero på att natriumfenylbutyrat är lipofilt, vilket medför skillnader i distributionsvolym mellan män och kvinnor.

Eliminering

Omkring 80–100 % av läkemedlet utsöndras inom 24 timmar via njurarna som konjugatet fenylacetylglutamin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Natriumfenylbutyrat gav negativa resultat i 2 mutagenicitetstester, dvs. Ames test och mikronukleustest. Resultaten indikerar att natriumfenylbutyrat inte inducerar några mutagena effekter i Ames test, med eller utan metabolisk aktivering.

Resultaten från mikronukleustestet indikerar att natriumfenylbutyrat inte ansågs ha resulterat i någon klastogen effekt hos råttor som behandlades vid toxiska eller atoxiska dosnivåer (prov tagna 24 och 48 timmar efter en oral singeldos på 878 till 2 800 mg/kg). Carcinogenicitets- och fertilitetsstudier har inte utförts med natriumfenylbutyrat.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-flaskor (med barnskyddande lock) innehållande 250 eller 500 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/12/1999

Datum för förnyat godkännande: 08/12/2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

AMMONAPS 940 mg/g granulat

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje gram granulat innehåller 940 mg natriumfenylbutyrat.

En liten sked med AMMONAPS-granulat innehåller 149 mg natrium.

En medelstor sked med AMMONAPS-granulat innehåller 408 mg natrium.

En stor sked med AMMONAPS-granulat innehåller 1200 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Granulat.

Granulatet är benvitt.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

AMMONAPS är indicerat som adjuvant terapi vid långtidsbehandling av rubbningar i ureaomsättningen, innefattande brist på karbamylfosfatsyntetas, ornitintranskarbamylas eller argininsuccinatsyntetas.

Det är indicerat hos alla patienter med *neonatal debut* av bristtillstånd (komplett enzymbrist, som debuterar inom de första 28 levnadsdagarna). Det är också indicerat hos patienter med *sen sjukdomsdebut* (partiell enzymbrist, som debuterar efter första levnadsmånaden), som uppvisar hyperammonemisk encefalopati.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med AMMONAPS bör övervakas av läkare med särskild erfarenhet av behandling av rubbningar i ureaomsättningen.

AMMONAPS granulat ska ges oralt (till spädbarn och barn som inte kan svälja tabletter och till patienter med dysfagi) eller via gastrostomi eller magsond.

Den dagliga dosen bör justeras individuellt efter patientens proteintolerans och behov av dagligt proteinintag för att främja tillväxt och utveckling.

Den vanliga totala dygnsdosen av natriumfenylbutyrat vid klinisk användning är:

- 450–600 mg/kg/dag till nyfödda, spädbarn och barn med en vikt under 20 kg,
- 9,9–13,0 g/m²/dag till barn med en vikt över 20 kg, ungdomar och vuxna.

Säkerhet och effekt av doser överstigande 20 g per dag har inte fastställts.

Behandlingskontroll: Plasmanivåer av ammoniak, arginin, essentiella aminosyror (speciellt för aminosyror med grenade kedjor), karnitin och serumproteiner bör hållas inom normalgränserna. Plasmaglutamin bör hållas på nivåer under 1 000 µmol/l.

Nutritionsbehandling: AMMONAPS ska kombineras med proteinreducerad kost och i vissa fall med tillägg av essentiella aminosyror och karnitin.

Citrullin- eller arginintillskott behövs för patienter med *neonatal debut* av karbamylfosfatsyntetas- eller ornitintranskarnbamylasbrist med en dos om 0,17 g/kg/dag eller 3,8 g/m²/dag. Arginintillskott behövs för patienter med diagnostiserad brist på argininsuccinatsyntetas med en dos om 0,4–0,7 g/kg/dag eller 8,8–15,4 g/m²/dag.

Om kaloritillskott är indicerat rekommenderas en proteinfri produkt.

Den totala dygnsdosen bör delas upp i lika stora delar och ges till varje måltid eller amning (t. ex. 4–6 gånger per dag till små barn). Vid oral tillförsel skall granulatet blandas med fast föda (såsom potatismos eller äppelmos) eller flytande föda (såsom vatten, äppeljuice, apelsinjuice eller proteinfria spädbarnsdrycker).

Tre doseringsskedar medföljer vilka ger antingen 1,2 g, 3,3 g eller 9,7 g natriumfenylbutyrat. Flaskan skakas lätt före användning.

4.3 Kontraindikationer

- Graviditet.
- Amning.
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

AMMONAPS granulat innehåller 124 mg (5,4 mmol) natrium per gram natriumfenylbutyrat, motsvarande 2,5 g (108 mmol) natrium per 20 g natriumfenylbutyrat, vilket är den maximala dygnsdosen. AMMONAPS ska därför användas med försiktighet hos patienter med kronisk hjärtsvikt eller allvarlig njurinsufficiens och vid kliniska tillstånd med ödem orsakade av natriumretention.

Eftersom metabolism och utsöndring av natriumfenylbutyrat sker via lever och njurar, ska AMMONAPS användas med försiktighet hos patienter med lever- eller njurinsufficiens.

Serumkalium bör övervakas under behandlingen, eftersom renal utsöndring av fenylacetylglutamin kan inducera kaliumförlust via urinen.

Trots behandling kan akut hyperammonemisk encefalopati inträffa hos ett antal patienter.

AMMONAPS rekommenderas inte som behandling vid akut hyperammonemi vilket är ett akut medicinskt tillstånd.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig tillförsel av probenecid kan påverka den renala utsöndringen av den konjugerade metaboliten av natriumfenylbutyrat.

Rapporter om hyperammonemi inducerad av haloperidol och valproat har publicerats. Kortikosteroider kan orsaka nedbrytning av kroppsprotein och därigenom höja ammoniaknivåerna i plasma. Tätare kontroller av ammoniaknivåerna i plasma rekommenderas när dessa läkemedel måste användas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten för detta läkemedel vid användning under graviditet är inte fastställd. Utvärdering av djurexperimentella studier har visat reproduktionstoxicitet, dvs. effekter på embryo- eller fosterutvecklingen. Prenatal exponering av råttfoster för fenylacetat (den aktiva metaboliten av fenylbutyrat) medförde skador i kortikala pyramidala celler. Dendritutskotten var längre och tunnare

än normalt och färre till antalet. Betydelsen av dessa data för gravida kvinnor är inte känd. Därför är användning av AMMONAPS under graviditet kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmedel.

Amning

När höga doser av fenylacetat (190–474 mg/kg) gavs subkutant till råttungar observerades minskad proliferation och ökad neuronförlust, liksom en minskning av myelin i CNS. Cerebral synapsmognad försenades och antalet fungerande nervterminaler i storhjärnan reducerades, vilket resulterade i försämrad hjärntillväxt. Det är inte känt om fenylacetat utsöndras i modersmjölk och därför är användning av AMMONAPS kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

4.8 Biverkningar

I kliniska studier med AMMONAPS, upplevde 56 % av patienterna minst en biverkning och 78 % av dessa biverkningar bedömdes inte vara relaterade till AMMONAPS.

Biverkningarna omfattade främst reproduktionsorganen och magtarmkanalen
Biverkningarna är listade nedan med avseende på organsystem och frekvens. Frekvens definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: Anemi, trombocytopeni, leukopeni, leukocytos, trombocytos

Mindre vanliga: Aplastisk anemi, ekkymos

Metabolism och nutrition

Vanliga: Metabolisk acidosis, alkalos, minskad aptit

Psykiska störningar

Vanliga: Depression, irritabilitet

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Synkope, huvudvärk

Hjärtat

Vanliga: Ödem

Mindre vanliga: Arytmi

Magtarmkanalen

Vanliga: Buksmärtor, kräkningar, illamående, förstoppning, dysgeusi

Mindre vanliga: Pankreatit, peptiskt sår, rektalblödning, gastrit

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Utslag, onormal hudlukt

Njurar och urinvägar

Vanliga: Renal tubulär acidosis

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket vanliga: Amenorré, oregelbunden menstruation

Undersökningar

Vanlig: Sänkta nivåer i blodet av kalium, albumin, totalprotein och fosfat. Förhöjda nivåer i blodet av alkaliska fosfater, transaminaser, bilirubin, urinsyra, klorid, fosfat och natrium. Viktökning.

Ett sannolikt fall av toxisk reaktion på AMMONAPS (450 mg/kg/d) rapporterades hos en 18 år gammal anorektisk kvinnlig patient, som utvecklade en metabolisk encefalopati förknippad med laktacidosis, allvarlig hypokalemi, pancytopeni, perifer neuropati och pankreatit. Hon återhämtade sig efter dosreduktion med undantag för återkommande episoder av pankreatit, vilket till slut ledde till att behandlingen avbröts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Ett fall av överdosering inträffade hos ett fem månader gammalt spädbarn, som av misstag fick en singeldos på 10 g (1 370 mg/kg). Patienten utvecklade diarré, irritabilitet och metabolisk acidosis med hypokalemi. Patienten återhämtade sig inom 48 timmar efter symptomatisk behandling.

Dessa symtom stämmer överens med ackumuleringen av fenylacetat, som visade dosbegränsande neurotoxicitet vid intravenös administrering av doser upp till 400 mg/kg/dag. Symtomen på neurotoxicitet var huvudsakligen somnolens, trötthet och yrsel. Mindre vanliga symtom var förvirring, huvudvärk, dysgeusi, hypakusi, desorientering, försämrat minne och försämring av tidigare neuropati. I händelse av en överdos skall behandlingen med AMMONAPS avbrytas och stödjande behandling insättas. Hemodialys eller peritonealdialys kan ha gynnsam effekt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC-kod: A16A X03.

Natriumfenylbutyrat är en prodrug som snabbt metaboliseras till fenylacetat. Fenylacetat är en metaboliskt aktiv förening som konjugeras med glutamin via acetylering och bildar fenylacetylglutamin som sedan utsöndras via njurarna. Med avseende på molariteten är fenylbutyrat jämförbart med urea (var och en innehåller två mol kväve). Därigenom utgör fenylacetylglutamin ett alternativ för utsöndring av restkväve. Baserat på studier av fenylacetylglutaminutsöndring hos patienter med störningar i ureaomsättningen, kan man beräkna att mellan 0,12 och 0,15 g fenylacetylglutaminkväve produceras för varje gram tillfört natriumfenylbutyrat. Härigenom sänker natriumfenylbutyrat förhöjda plasmanivåer av ammoniak och glutamin hos patienter med ureaomsättningsrubbningar. Det är väsentligt att diagnosen ställs tidigt och att behandlingen påbörjas omedelbart för att förbättra överlevnaden och det kliniska utfallet.

Tidigare har rubbning i ureaomsättningen med *neonatal debut* nästan undantagslöst varit dödlig inom det första levnadsåret, även vid behandling med peritonealdialys och essentiella aminosyror eller dess kvävefria analoger. Med hemodialys, användning av alternativa eliminationsvägar för restkväve (natriumfenylbutyrat, natriumbenzoat och natriumfenylacetat), proteinreducerad kost, och, i vissa fall, tillskott av essentiella aminosyror, har överlevnaden hos nyfödda som diagnostiserats efter födelsen (men inom första levnads månaden) ökat till nästan 80 %. De flesta dödsfallen förekom under en episod av akut hyperammonemisk encefalopati. Patienter med neonatal debut av sjukdomen hade en hög incidens av mental retardation.

Hos patienter som har diagnostiserats under fostertiden och som har behandlats innan någon episod av hyperammonemisk encefalopati har inträffat var överlevnaden 100 %, men även flertalet av dessa patienter uppvisade kognitiva brister eller andra neurologiska rubbningar.

Hos patienter med *sen debut* av bristtillståndet, inklusive kvinnliga patienter som är heterozygota för ornitintranskarnbamyasbrist, vilka har återhämtat sig från hyperammonemisk encefalopati och sedan fått kronisk behandling med natriumfenylbutyrat och proteinreducerad kost var överlevnaden 98 %. Majoriteten av de patienter som testades hade en intelligenskvot som låg i intervallet medel till under medel/på gränsen till utvecklingsstörning. Deras kognitiva förmåga var relativt stabil under pågående fenylbutyratbehandling.

Regress av tidigare neurologiska rubbningar är inte trolig under behandling, och neurologisk försämring kan fortsätta hos vissa patienter.

AMMONAPS kan behövas som livslång behandling om inte ortotopisk levertransplantation genomförs.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Det är känt att fenylbutyrat oxideras till fenylacetat, som konjugeras enzymatiskt med glutamin och bildar fenylacetylglutamin i levern och i njurarna. Fenylacetat hydrolyseras även av esteraser i lever och i blod.

Plasma- och urinkoncentrationer av fenylbutyrat och dess metaboliter har bestämts hos fastande friska vuxna försökspersoner efter en engångsdos av 5 g natriumfenylbutyrat och hos patienter med störningar i ureaomsättningen, hemoglobinopatier och cirros som erhållit orala engångsdoser och upprepade doser upp till 20 g/dag (okontrollerade studier). Fördelningen av fenylbutyrat och dess metaboliter har också studerats hos cancerpatienter efter intravenös infusion av natriumfenylbutyrat (upp till 2 g/m²) eller fenylacetat.

Absorption

Fenylbutyrat absorberas snabbt vid fasta. Efter en oral engångsdos om 5 g natriumfenylbutyrat, i granulatform, är mätbara nivåer i plasma påvisbara 15 minuter efter intag. Den genomsnittliga tiden till toppkoncentration är 1 timme och den genomsnittliga toppkoncentrationen är 195 µg/ml. Halveringstiden för eliminationen beräknas till 0,8 timmar. Inverkan av föda på absorptionen är okänd.

Distribution

Distributionsvolymen för fenylbutyrat är 0,2 liter/kg.

Metabolism

Efter en engångsdos om 5 g natriumfenylbutyrat i granulatform kan mätbara halter av fenylacetat och fenylacetylglutamin påvisas i plasma 30 respektive 60 minuter efter intag. Den genomsnittliga tiden till toppkoncentration är 3,55 respektive 3,23 timmar, och den genomsnittliga toppkoncentrationen är 45,3 respektive 62,8 µg/ml. Halveringstiden för elimination beräknades till 1,3 respektive 2,4 timmar.

Studier med höga doser av intravenöst administrerat fenylacetat visade icke-linjär farmakokinetik karakteriserad av mättnadsbar metabolism av fenylacetat till fenylacetylglutamin. Upprepad dosering med fenylacetat visade tecken på induktion av clearance.

Hos majoriteten av patienter med rubbningar i ureaomsättningen eller med hemoglobinopatier, vilka fick olika doser av fenylbutyrat (300–650 mg/kg/dag upp till 20 g/dag), kunde inget fenylacetat i plasma detekteras efter fasta över natten. Omvandlingen av fenylacetat till fenylacetylglutamin kan vara långsammare hos patienter med nedsatt leverfunktion i jämförelse med patienter med normal leverfunktion. Tre cirrospatienter (av 6) som erhöll upprepade orala doser av natriumfenylbutyrat (20 g/dag i tre doser) hade på tredje dagen kvarstående plasmanivåer av fenylacetat, vilka var fem gånger högre än de som uppnåddes efter första dosen.

Hos friska försökspersoner upptäcktes könsskillnader i farmakokinetiska parametrar för fenylbutyrat och fenylacetat (AUC och C_{max} omkring 30–50 % högre hos kvinnor), men inte för fenylacetylglutamin. Detta kan bero på att natriumfenylbutyrat är lipofilt, vilket medför skillnader i distributionsvolym mellan män och kvinnor.

Eliminering

Omkring 80–100 % av läkemedlet utsöndras inom 24 timmar via njurarna som konjugatet fenylacetylglutamin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Natriumfenylbutyrat gav negativa resultat i 2 mutagenicitetstester, dvs. Ames test och mikronukleustest. Resultaten indikerar att natriumfenylbutyrat inte inducerar några mutagena effekter i Ames test, med eller utan metabolisk aktivering.

Resultaten från mikronukleustestet indikerar att natriumfenylbutyrat inte ansågs ha resulterat i någon klastogen effekt hos råttor som behandlades vid toxiska eller atoxiska dosnivåer (prov tagna 24 och 48 timmar efter en oral singeldos på 878 till 2 800 mg/kg). Carcinogenicitets- och fertilitetsstudier har inte utförts med natriumfenylbutyrat.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalciumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE flaskor (med barnskyddandelock) innehållande 266 g eller 532 g granulat.
Tre doseringsskedar med olika mått medföljer.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Det rekommenderas att en rågad doseringssked granulat tas upp ur flaskan och att en slät yta, t.ex. en kniv, stryks över granulatet i skeden. Detta ger följande doser: litet mått 1,2 g, medelstort mått 3,3 g och stort mått 9,7 g natriumfenylbutyrat.

Om en patient måste administrera AMMONAPS via sond, kan man lösa upp AMMONAPS granulatet i vatten före användning (lösligheten för natriumfenylbutyrat är upp till 5 g i 10 ml vatten). När granulatet har lösts upp i vattnet bildas en mjölkig vit lösning.

Om AMMONAPS granulat ska blandas ut med mat, flytande föda eller vatten är det viktigt att det intages omedelbart efter tillblandningen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/120/003 (266 g granulat)
EU/1/99/120/004 (532 g granulat)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 08/12/1999
Datum för förnyat godkännande: 08/12/2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Innehavaren av godkännandet för försäljning av Ammonaps ska senast den 30 juni 2017 lämna in bevis för att tillverkningsprocessen uppfyller kraven i kommissionens direktiv 2003/94/EG (i gällande lydelse) om fastställande av principer och riktlinjer för god tillverkningssed i fråga om humanläkemedel så som föreskrivs i artikel 8.3 i direktiv 2001/83/EG.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG OCH FLASKETIKETT FÖR TABLETTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

AMMONAPS 500 mg tabletter
Natriumfenylbutyrat

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje tablett innehåller 500 mg natriumfenylbutyrat

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natrium, se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

250 tabletter
500 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ammonaps 500 mg
[endast yttre förpackning]

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG OCH FLASKETIKETT FÖR GRANULAT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

AMMONAPS 940 mg/g granulat
Natriumfenylbutyrat

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 g granulat innehåller 940 mg natriumfenylbutyrat

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natrium, se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

266 g granulat
532 g granulat
Tre doseringsskedar med olika mått medföljer.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Braille krävs ej]

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

AMMONAPS 500 mg tabletter

Natriumfenylbutyrat

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad AMMONAPS är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar AMMONAPS
3. Hur du tar AMMONAPS
4. Eventuella biverkningar
5. Hur AMMONAPS ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad AMMONAPS är och vad det används för

AMMONAPS skrivs ut till patienter med ureaomsättningsjukdomar. Patienter som lider av dessa ovanliga åkommor saknar vissa leverenzymmer och kan därför inte utsöndra kväverester. Kväve är en byggsten i proteiner och därför samlas kväve i kroppen när man har ätit proteiner. Kväverester i form av ammoniak är speciellt giftiga för hjärnan och leder i svåra fall till sänkt medvetandegrad och koma.

AMMONAPS hjälper kroppen att utsöndra kväverester och reducerar mängden ammoniak i din kropp.

2. Vad du behöver veta innan du tar AMMONAPS

Ta inte AMMONAPS:

- om du är gravid
- om du ammar
- om du är allergisk mot natriumfenylbutyrat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar AMMONAPS

- om du har svårigheter att svälja, eftersom AMMONAPS tabletter kan fastna i matstrupen och orsaka sår. Om du har svårt att svälja, rekommenderas AMMONAPS granulat istället.
- om du lider av hjärtsvikt, en nedsatt njurfunktion eller annan sjukdom då kvarhållandet av de natriumsalter som finns i detta läkemedel kan försämra ditt tillstånd
- om du har nedsatt njur- eller leverfunktion, eftersom AMMONAPS utsöndras från kroppen genom njurarna och levern
- vid behandling av små barn, eftersom de kan ha svårt att svälja tabletterna och kan sätta i halsen. Användning av AMMONAPS granulat rekommenderas istället.

AMMONAPS ska kombineras med en proteinreducerad kost som anpassas individuellt för dig av läkaren eller dietisten. Denna diet måste följas noga.

AMMONAPS förhindrar inte helt att ett akut överskott av ammoniak i blodet uppkommer och är inte lämpligt för behandling av ett sådant tillstånd, som räknas som ett akut medicinskt tillstånd.

Om du behöver göra laborietester är det viktigt att påminna doktorn om att du tar AMMONAPS, eftersom natriumfenylbutyrat kan påverka resultaten av vissa laborietester.

Andra läkemedel och AMMONAPS

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är särskilt viktigt att du talar om för din läkare om du tar läkemedel som innehåller:

- valproat (ett läkemedel mot epilepsi),
- haloperidol (används vid vissa psykotiska störningar),
- kortikosteroider (kortison-liknande läkemedel som används för att lindra inflammerade områden av kroppen)
- probenicid (för behandling av förhöjda nivåer av urinsyra i blodet förknippat med gikt).

Dessa läkemedel kan påverka effekten av AMMONAPS och du kan behöva göra tätare kontroller av blodet. Om du är osäker på om dina läkemedel innehåller dessa substanser, ska du fråga din läkare eller apotekspersonal.

Graviditet och amning

Använd inte AMMONAPS om du är gravid, eftersom detta läkemedel kan skada fostret. Om du är en kvinna som kan bli gravid, måste du använda ett tillförlitligt preventivmedel under behandlingen med AMMONAPS.

Använd inte AMMONAPS om du ammar, eftersom detta läkemedel kan passera över till bröstmjölken och skada barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga studier av effekterna på förmågan att köra bil eller använda maskiner har utförts.

AMMONAPS innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 62 mg natrium per tablett. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

3. Hur du tar AMMONAPS

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering

Den dagliga dosen av AMMONAPS beräknas utifrån din förmåga att tåla protein, kost och kroppsvikt eller kroppsyta. Du kommer att behöva regelbundna blodprovskontroller för att fastställa rätt daglig dosering. Din läkare kommer att tala om för dig hur många tabletter du skall ta.

Administreringsätt

AMMONAPS skall intas via munnen, uppdelat på lika stora doser, i samband med varje måltid (till exempel tre gånger per dag). AMMONAPS skall intas tillsammans med en stor mängd vatten.

AMMONAPS måste tas med en speciell proteinreducerad kost.

AMMONAPS tabletter skall inte ges till barn som har svårigheter att svälja. Istället rekommenderas användning av AMMONAPS granulat.

Du behöver få behandling och hålla diet hela livet, om du inte genomgår en lyckad levertransplantation.

Om du har tagit för stor mängd av AMMONAPS

Patienter som har tagit mycket höga doser av AMMONAPS upplevde:

- sömnhet, trötthet, yrsel och vid mer sällsynta tillfällen förvirring,
- huvudvärk,
- förändrad smakuppfattning,
- nedsatt hörsel,
- desorientering,
- försämrat minne,
- försämring av befintliga neurologiska tillstånd.

Om du upplever någon av dessa symtom, ska du omedelbart kontakta din läkare eller närmaste akutmottagning för stödjande behandling.

Om du har glömt att ta AMMONAPS

Ta nästa dos så snart som möjligt vid nästa måltid. Försäkra dig om att det är minst 3 timmar mellan två doser. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Frekvensen för möjliga biverkningar räknas upp nedan.

Mycket vanliga:	Drabbar fler än 1 av 10 användare
Vanliga:	Drabbar 1 till 10 användare av 100
Mindre vanliga:	Drabbar 1 till 10 användare av 1000
Sällsynta:	Drabbar 1 till 10 användare av 10 000
Mycket sällsynta:	Drabbar färre än 1 av 10 000 användare
Ingen känd frekvens:	Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data

Mycket vanliga biverkningar: oregelbundna menstruationer eller uteblivna menstruationer.

Om du är sexuellt aktiv och menstruationerna upphör helt, ta inte för givet att detta har orsakats av AMMONAPS. Om detta inträffar, bör du diskutera det med din läkare, eftersom utebliven menstruation också kan bero på graviditet (se avsnittet om graviditet och amning ovan).

Vanliga biverkningar: förändrat antal blodkroppar (röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar), minskad aptit, depression, irritabilitet, huvudvärk, svimning, vätskeansamling (svullnad), smakförändringar, buksmärtor, kräkningar, illamående, förstoppning, hudlukt, utslag, onormal njurfunktion, viktökning, förändrade laboratorietestvärden.

Mindre vanliga biverkningar: brist på röda blodkroppar på grund av benmärgsdepression, uppkomst av blåmärken, förändrad hjärtrytm, ändtarmsblödningar, magirritation, magsår, inflammation i bukspottkörteln.

Om upprepade kräkningar uppträder, skall du kontakta din läkare omedelbart.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella**

rapporteringsystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur AMMONAPS ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flasketiketten efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är natriumfenylbutyrat.
Varje AMMONAPS tablett innehåller 500 mg natriumfenylbutyrat.
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, magnesiumstearat och kolloidal vattenfri kiseldioxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

AMMONAPS tabletter är benvita, ovala och präglade med ”UCY 500”.

Tabletterna är förpackade i plastflaskor med barnsäkra lock. Varje flaska innehåller 250 eller 500 tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sverige

Tillverkare

Bioglan AB
PO Box 50310
SE-202 13 Malmö
Sverige

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Bipacksedel: Information till användaren

AMMONAPS 940 mg granulat

Natriumfenylbutyrat

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om:

1. Vad AMMONAPS är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar AMMONAPS
3. Hur du tar AMMONAPS
4. Eventuella biverkningar
5. Hur AMMONAPS ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad AMMONAPS är och vad det används för

AMMONAPS skrivs ut till patienter med ureaomsättningssjukdomar. Patienter som lider av dessa ovanliga åkommor har brist på vissa leverenzymmer och kan därför inte utsöndra kväverester. Kväve är en byggsten i proteiner och därför samlas kväve i kroppen när man har ätit proteiner. Kväverester i form av ammoniak är speciellt giftiga för hjärnan och leder i svåra fall till sänkt medvetandegrad och koma.

AMMONAPS hjälper kroppen att utsöndra kväverester, och reducerar mängden ammoniak i din kropp.

2. Vad du behöver veta innan du tar AMMONAPS

Ta inte AMMONAPS

- om du är gravid
- om du ammar
- om du är allergisk mot natriumfenylbutyrat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar AMMONAPS

- om du lider av hjärtsvikt, en nedsättning av din njurfunktion eller annan sjukdom då kvarhållandet av de natriumsalter som finns i detta läkemedel kan försämra ditt tillstånd
- om du har nedsatt njur- eller leverfunktion, eftersom AMMONAPS utsöndras från kroppen genom njurarna och levern.

AMMONAPS ska kombineras med en kost, som är proteinreducerad och som anpassas individuellt för dig av läkaren eller dietisten. Denna diet måste följas noga.

AMMONAPS förhindrar inte helt att ett akut överskott av ammoniak i blodet uppkommer och är inte lämpligt för behandling av ett sådant tillstånd, som räknas som ett akut medicinskt tillstånd.

Om du behöver göra laboratorietester är det viktigt att påminna doktorn om att du tar AMMONAPS, eftersom natriumfenylbutyrat kan påverka resultaten av vissa laboratorietester.

Andra läkemedel och AMMONAPS

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är särskilt viktigt att du talar om för din läkare om du tar läkemedel som innehåller:

- valproat (ett läkemedel mot epilepsi),
- haloperidol (används vid vissa psykotiska störningar),
- kortikosteroider (kortison-liknande läkemedel som används för att lindra inflammerade områden av kroppen),
- probenicid (för behandling av förhöjda nivåer av urinsyra i blodet förknippat med gikt)

Dessa läkemedel kan påverka effekten av AMMONAPS och du kan behöva göra tätare kontroller av blodet. Om du är osäker på om dina läkemedel innehåller dessa substanser, ska du fråga din läkare eller apotekspersonal.

Graviditet och amning

Använd inte AMMONAPS om du är gravid, eftersom detta läkemedel kan skada fostret. Om du är en kvinna som kan bli gravid, måste du använda ett tillförlitligt preventivmedel under behandlingen med AMMONAPS.

Använd inte AMMONAPS om du ammar, eftersom detta läkemedel kan passera över till bröstmjölken och skada barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga studier av effekterna på förmågan att köra bil eller använda maskiner har utförts.

AMMONAPS innehåller natrium

En liten vit sked AMMONAPS granulat innehåller 149 mg natrium.

En mellanstor gul sked AMMONAPS granulat innehåller 408 mg natrium.

En stor blå sked AMMONAPS granulat innehåller 1200 mg natrium.

Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

3. Hur du tar AMMONAPS

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering

Den dagliga dosen av AMMONAPS beräknas utifrån din förmåga att tåla protein, kost och kroppsvikt eller kroppsyta. Du kommer att behöva regelbundna blodprovskontroller för att fastställa rätt daglig dosering. Din läkare kommer att tala om hur mycket granulat du skall ta.

Administreringsätt

AMMONAPS skall intas uppdelat i lika stora doser via munnen, genom en gastrostomi (magfistel, ett rör som går genom bukväggen till magsäcken) eller genom en magsond (en slang som går genom näsan till magsäcken).

AMMONAPS måste tas med en speciell proteinreducerad kost.

Du ska ta AMMONAPS vid varje måltid eller matning. Hos små barn kan detta vara 4 till 6 gånger per dag.

För att mäta upp dosen:

- Skaka flaskan lätt innan den öppnas
- Använd rätt sked när du ska mäta upp följande mängd Ammonaps: 1,2 g = liten vit sked, 3,3 g = mellanstor gul sked och 9,7 g = stor blå sked.
- Ta en rågad sked med granulat ur flaskan
- Stryk en slät yta, t.ex. en kniv, över granulatet i skeden för att avlägsna överskottet av granulat
- Granulatet som finns kvar på skeden räknas som en sked
- Ta korrekt antal skedar med granulat ur flaskan

Intag via munnen

Blanda den uppmätta dosen med fast föda (såsom potatismos eller äppelmos) eller flytande föda (såsom vatten, äppeljuice, apelsinjuice eller proteinfri spädbarnsdryck) som skall intas omedelbart efter tillblandning.

Patienter med gastrostomi (magfistel) eller magsond

Blanda granulatet med vatten tills det inte finns något torrt granulat kvar (genom att röra om i lösningen kan granulatet lättare lösas upp). När granulatet har lösts upp i vatten, erhålls en mjölkig vit lösning. Inta lösningen omedelbart efter tillblandning.

Du behöver få behandling och hålla diet hela livet, om du inte genomgår en lyckad levertransplantation.

Om du har tagit för stor mängd av AMMONAPS

Patienter som har tagit mycket höga doser av AMMONAPS upplevde:

- sömnhet, trötthet, yrsel och vid mer sällsynta tillfällen förvirring,
- huvudvärk,
- förändrad smakuppfattning,
- nedsatt hörsel,
- desorientering,
- försämrat minne,
- försämring av befintliga neurologiska tillstånd.

Om du upplever någon av dessa symtom, ska du omedelbart kontakta din läkare eller närmaste akutmottagning för stödjande behandling.

Om du har glömt att ta AMMONAPS

Ta nästa dos så snart som möjligt vid nästa måltid. Försäkra dig om att det är minst 3 timmar mellan två doser. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Frekvensen för möjliga biverkningar räknas upp nedan.

Mycket vanliga:	Drabbar fler än 1 av 10 användare
Vanliga:	Drabbar 1 till 10 användare av 100
Mindre vanliga:	Drabbar 1 till 10 användare av 1000
Sällsynta:	Drabbar 1 till 10 användare av 10 000
Mycket sällsynta:	Drabbar färre än 1 av 10 000 användare
Ingen känd frekvens:	Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data

Mycket vanliga biverkningar: oregelbundna menstruationer eller uteblivna menstruationer.

Om du är sexuellt aktiv och menstruationerna upphör helt, ta inte för givet att detta har orsakats av AMMONAPS. Om detta inträffar, bör du diskutera det med din läkare, eftersom utebliven menstruation också kan bero på graviditet (se avsnittet om graviditet och amning ovan).

Vanliga biverkningar: förändrat antal blodkroppar (röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar), minskad aptit, depression, irritabilitet, huvudvärk, svimning, vätskeansamling (svullnad), smakförändringar, buksmärtor, kräkningar, illamående, förstoppning, hudlukt, utslag, onormal njurfunktion, viktökning, förändrade laboratorietestvärden.

Mindre vanliga biverkningar: brist på röda blodkroppar på grund av benmärgsdepression, uppkomst av blåmärken, förändrad hjärtrytm, ändtarmsblödningar, magirritation, magsår, inflammation i bukspottkörteln.

Om upprepade kräkningar uppträder, skall du kontakta din läkare omedelbart.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur AMMONAPS ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flasketiketten efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är natriumfenylbutyrat.
Ett gram AMMONAPS granulat innehåller 940 mg natriumfenylbutyrat.
- Övriga innehållsämnen är kalciumstearat och kolloidal vattenfri kiseldioxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

AMMONAPS granulat är benvitt.

Granulatet är förpackat i plastflaskor med barnsäkra lock. Varje flaska innehåller 266 g eller 532 g granulat. Tre skedar (en liten vit sked, en mellanstor gul sked och en stor blå sked) medföljer för uppmätning av den dagliga dosen.

Innehavare av godkännande för försäljning

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sverige

Tillverkare

Bioglan AB

PO Box 50310
SE-202 13 Malmö
Sverige

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.