

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AMMONAPS 500 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 500 mg Natriumphenylbutyrat.

Jede AMMONAPS Tablette enthält 62 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Die Tabletten sind von weißlicher Farbe und ovaler Form und mit der Prägung "UCY 500" versehen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

AMMONAPS ist als Zusatztherapie bei der Langzeitbehandlung von Stoffwechselstörungen des Harnstoffzyklus indiziert. Zu derartigen Erkrankungen gehören Carbamylphosphatsynthetase-Mangel, Ornithintranscarbamylase-Mangel sowie Argininosuccinatsynthetase-Mangel.

Der Einsatz ist bei allen Patienten indiziert, bei denen sich ein kompletter Enzymmangel bereits im *Neugeborenenalter* (innerhalb der ersten 28 Lebensstage) manifestiert hat. Bei Patienten mit einer *spätmanifesten Form* (inkompletter Enzymdefekt, der sich nach dem ersten Lebensmonat manifestiert) besteht dann eine Indikation für den Einsatz, wenn in der Anamnese eine hyperammonämische Enzephalopathie besteht.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit AMMONAPS sollte nur unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der über entsprechende Erfahrung in der Behandlung von Störungen des Harnstoffzyklus verfügt.

Erwachsene sowie Kinder, die Tabletten schlucken können, erhalten AMMONAPS Tabletten. Für Säuglinge, für Kinder, die nicht in der Lage sind, Tabletten zu schlucken oder für Patienten mit Schluckstörungen ist AMMONAPS auch in Granulatform erhältlich.

Die Tagesdosis wird individuell unter Berücksichtigung der Proteintoleranz und der für das Wachstum und die Entwicklung nötigen täglichen Proteinaufnahme des Patienten berechnet.

Nach den bisherigen klinischen Erfahrungen beträgt die normale Tagesdosis Natriumphenylbutyrat:

- 450 - 600 mg/kg/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 20 kg.
- 9,9 - 13,0 g/m<sup>2</sup>/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht über 20 kg sowie bei Heranwachsenden und Erwachsenen.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Dosen über 20 g/Tag (40 Tabletten) sind nicht nachgewiesen.

*Therapeutische Überwachung:* Die Konzentration von Ammoniak, Arginin, essentiellen Aminosäuren (insbesondere verzweigtkettigen Aminosäuren), Carnitin und Serumproteinen im Plasma sollte

innerhalb des Normalbereichs gehalten werden. Der Glutaminspiegel im Plasma sollte unter 1000 µmol/l gehalten werden.

*Ernährung:* Zusätzlich zu der Gabe von AMMONAPS muss eine proteinreduzierte Diät eingehalten werden, und in einigen Fällen müssen ergänzend essentielle Aminosäuren und Carnitin verabreicht werden.

Bei Patienten, die an einem frühmanifesten Mangel an Carbamylphosphatsynthetase oder Ornithintranscarbamylase leiden, ist die Substitution von Citrullin oder Arginin in einer Dosierung von 0,17 g/kg/Tag oder 3,8 g/m<sup>2</sup>/Tag erforderlich.

Patienten mit einem Argininosuccinatsynthetase-Mangel müssen Arginin in einer Dosierung von 0,4 – 0,7 g/kg/Tag oder 8,8 – 15,4 g/m<sup>2</sup>/Tag erhalten.

Wenn eine Kaloriensubstitution erforderlich ist, wird ein proteinfreies Produkt empfohlen.

Die tägliche Gesamtdosis sollte verteilt auf gleiche Einzeldosen zu jeder Mahlzeit eingenommen werden (z.B. dreimal täglich). Die Tabletten sollen mit reichlich Wasser geschluckt werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Schwangerschaft.
- Stillzeit.
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten der sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

AMMONAPS Tabletten dürfen Patienten mit Schluckstörungen nicht verabreicht werden, da ein Risiko für die Entstehung von Ösophagusulzera besteht, wenn die Tabletten nicht sofort in den Magen gelangen.

Jede Tablette AMMONAPS enthält 62 mg (2,7 mmol) Natrium, entsprechend 2,5 g (108 mmol) Natrium pro 20 g Natriumphenylbutyrat, was der maximalen Tagesdosis entspricht. AMMONAPS sollte daher bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz oder schwerer Niereninsuffizienz sowie bei mit Natriumretention und Ödembildung einhergehenden klinischen Zuständen nur mit Vorsicht angewendet werden.

Da Metabolisierung und Ausscheidung von Natriumphenylbutyrat über die Leber und die Nieren erfolgt, sollte AMMONAPS bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Während der Behandlung muss eine Überwachung der Kaliumserumspiegel erfolgen, da die renale Ausscheidung von Phenylacetylglutamin zu einem Kaliumverlust über den Urin führen kann.

Selbst unter der Behandlung kann bei einem Teil der Patienten eine akute hyperammonämische Enzephalopathie auftreten.

AMMONAPS wird nicht für die Behandlung von akuter Hyperammonämie empfohlen; dieser Zustand ist ein medizinischer Notfall.

Für Kinder, die nicht in der Lage sind, Tabletten zu schlucken, empfiehlt sich die Verwendung von AMMONAPS Granulat.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Probenecid kann die Ausscheidung des konjugierten Produkts von Natriumphenylbutyrat über die Nieren verändern.

Es existieren veröffentlichte Arbeiten über Hyperammonämien, die durch Haloperidol oder Valproat ausgelöst wurden. Kortikoide können den Abbau von körpereigenem Protein in Gang setzen und auf diese Weise zu einer Erhöhung der Konzentration von Ammoniak im Plasma führen. Wenn eines dieser Medikamente gegeben werden muss, ist eine engmaschigere Überwachung der Konzentration von Ammoniak im Plasma angezeigt.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### *Schwangerschaft*

Über die Unbedenklichkeit dieses Arzneimittels bei der Anwendung während der Schwangerschaft beim Menschen liegen keine Erkenntnisse vor. Die Auswertung der Tierversuche ergab eine Reproduktionstoxizität, d.h. Auswirkungen auf die Entwicklung von Embryo oder Fetus. Die pränatale Exposition von Rattenföten mit Phaenylacetat (dem aktiven Metaboliten von Phenylbutyrat) führte zu Läsionen in den Pyramidenzellen der Hirnrinde, die dendritischen Dornen waren länger und dünner und in der Anzahl verringert. Die Bedeutung dieser Ergebnisse für schwangere Frauen ist nicht bekannt; die Verwendung von AMMONAPS ist deshalb in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe 4.3).

**Frauen im gebärfähigen Alter müssen bei der Einnahme von AMMONAPS eine zuverlässige Methode der Schwangerschaftsverhütung anwenden.**

##### *Stillzeit*

Bei subkutaner Gabe von Phenylacetat an junge Ratten in hoher Dosierung (190 - 474 mg/kg) kam es zu einer verringerten Proliferation und zu einem gesteigerten Verlust von Neuronen, sowie zu einer Verminderung des Myelingehtes im ZNS. Die Reifung von zerebralen Synapsen war verzögert und die Anzahl funktionsfähiger Nervenendigungen im Gehirn reduziert, was zu einem beeinträchtigten Hirnwachstums führte. Es wurde nicht bestimmt, ob Phenylacetat beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird, und daher ist die Verwendung von AMMONAPS während der Stillzeit kontraindiziert (siehe 4.3).

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

#### 4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Versuchen mit AMMONAPS trat bei 56 % der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (AE) auf und bei 78 % dieser unerwünschten Ereignisse wurde davon ausgegangen, dass sie nicht mit AMMONAPS in Verbindung standen.

Von den Nebenwirkungen waren im Wesentlichen die Geschlechtsorgane und der Gastrointestinaltrakt betroffen. Die Nebenwirkungen werden nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeit wird wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $> 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

##### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Häufig: Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Leukozytose, Thrombozythämie

Gelegentlich: Aplastische Anämie, Ecchymose

#### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Häufig: Metabolische Azidose, Alkalose, verminderter Appetit

#### *Psychiatrische Erkrankungen*

Häufig: Depression, Reizbarkeit

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

Häufig: Synkope, Kopfschmerzen

#### *Herzerkrankungen*

Häufig: Ödem

Gelegentlich: Arrhythmie

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Häufig: Magenschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Dysgeusie

Gelegentlich: Pankreatitis, Ulkus, rektale Blutungen, Gastritis

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Häufig: Hautausschlag, abnormaler Hautgeruch

#### *Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

Häufig: Renaltubuläre Azidose

#### *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*

Sehr häufig: Amenorrhoe, unregelmäßige Menstruation

#### *Untersuchungen*

Häufig: Erniedrigte Blutwerte für Kalium, Albumin, Gesamtprotein und Phosphat. Erhöhte Blutwerte für alkalische Phosphatase, Transaminasen, Bilirubin, Harnsäure, Chlorid, Phosphat und Natrium.

Gewichtszunahme.

Eine wahrscheinliche toxische Reaktion auf AMMONAPS (450 mg/kg/Tag) wurde von einer 18 Jahre alten anorektischen Patientin gemeldet, die eine metabolische Enzephalopathie in Verbindung mit Laktatazidose, schwerer Hypokalämie, Panzytopenie, peripherer Neuropathie und Pankreatitis entwickelte. Nach einer Dosisreduktion erholte sich die Patientin bis auf rezidivierende Pankreatitisepisoden, die schließlich das Absetzen der Behandlung erforderlich machten.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Ein Fall einer Überdosierung trat bei einem 5 Monate alten Kleinkind mit einer versehentlichen Einzeldosis von 10 g (1370 mg/kg) ein. Bei dem Patienten traten Diarrhöe, Irritabilität und metabolische Azidose mit Hypokalämie auf. Der Patient erholte sich innerhalb von 48 Stunden nach einer symptomatischen Behandlung.

Diese Symptome gehen mit der Akkumulation von Phenylacetat einher, das bei einer intravenösen Verabreichung von Dosen bis zu 400 mg/kg/Tag eine dosisbegrenzende Neurotoxizität zeigte. Diese manifestierte sich hauptsächlich in Schläfrigkeit, Ermüdung und Benommenheit; weniger häufig waren: Verwirrung, Kopfschmerzen, Dysgeusie, Hypakusis, Desorientierung, beeinträchtigtgedes Erinnerungsvermögen und Verschlimmerung einer bestehenden Neuropathie.

Im Falle einer Überdosierung unterbrechen Sie sofort die Behandlung, und leiten Sie unterstützende Maßnahmen ein. Eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse sind unter Umständen von Vorteil.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16A X03.

Natriumphenylbutyrat ist ein Prodrug und wird im Körper schnell zu Phenylacetat verstoffwechselt. Phenylacetat ist eine metabolisch aktive Verbindung, die durch Acetylierung mit Glutamin zu Phenylacetylglutamin konjugiert, das über die Nieren ausgeschieden wird. Stöchiometrisch gesehen ist Phenylacetylglutamin mit Harnstoff vergleichbar (beide Verbindungen enthalten 2 Stickstoffatome); Phenylacetylglutamin eignet sich daher als alternativer Träger zur Ausscheidung von überschüssigem Stickstoff. Auf der Basis von Untersuchungen über die Ausscheidung von Phenylacetylglutamin bei Patienten mit Störungen des Harnstoffzyklus kann angenommen werden, dass für jedes Gramm eingenommenes Natriumphenylbutyrat zwischen 0,12 und 0,15 g Phenylacetylglutamin-Stickstoff produziert werden. Auf diese Weise ist Natriumphenylbutyrat in der Lage, eine erhöhte Konzentration von Ammoniak und Glutamin im Blut von Patienten mit Störungen des Harnstoffzyklus zu senken. Es ist von Bedeutung, dass die Diagnose frühzeitig gestellt und die Behandlung sofort begonnen wird, um die Überlebenschancen und das klinische Ergebnis zu verbessern.

Die Prognose der *frühmanifesten* Form der Erkrankung mit Auftreten der ersten Symptome im Neugeborenenalter war früher fast immer infaust, und die Krankheit führte selbst bei Behandlung mit Peritonealdialyse und essentiellen Aminosäuren oder mit deren stickstofffreien Analoga innerhalb des ersten Lebensjahres zum Tode. Durch Hämodialyse, die Ausnutzung alternativer Wege der Stickstoffausscheidung (Natriumphenylbutyrat, Natriumbenzoat und Natriumphenylacetat), proteinreduzierte Kost und eventuell Substitution von essentiellen Aminosäuren war es möglich, die Überlebensrate Neugeborener bei postpartal (jedoch innerhalb des ersten Lebensmonats) diagnostizierten Erkrankungen auf 80 % zu erhöhen. Die Todesfälle ereigneten sich hauptsächlich im Verlauf einer akuten hyperammonämischen Enzephalopathie. Bei den an einer frühmanifesten Form der Erkrankung leidenden Patienten zeigte sich jedoch eine hohe Inzidenz von geistiger Retardierung.

Bei Patienten, deren Krankheit im Verlauf der Schwangerschaft diagnostiziert wurde und die bereits vor dem ersten Auftreten einer hyperammonämischen Enzephalopathie behandelt wurden, betrug die Überlebensrate 100 %, aber selbst bei diesen Patienten kam es mit der Zeit bei vielen zu geistigen Behinderungen oder anderen neurologischen Defiziten.

Bei Patienten mit einer *spätmanifesten* Form der Erkrankung (einschließlich weiblicher Patienten mit der heterozygoten Form des Ornithintranscarbamylase-Mangels), die sich von einer hyperammonämischen Enzephalopathie erholten und danach dauerhaft mit Natriumphenylbutyrat und einer proteinreduzierten Diät behandelt wurden, betrug die Überlebensrate 98 %. Der Intelligenzquotient der Mehrzahl dieser Patienten lag in dem Bereich zwischen durchschnittlicher Intelligenz und grenzwertiger geistiger Retardierung, wobei die geistige Leistungsfähigkeit im Verlauf der Behandlung mit Phenylbutyrat relativ konstant blieb.

Bereits bestehende neurologische Defizite sind auch bei Behandlung kaum reversibel und bei einigen Patienten kann eine weitere Verschlechterung des neurologischen Zustandes auftreten.

AMMONAPS muss unter Umständen lebenslang gegeben werden, sofern keine orthotope Lebertransplantation vorgenommen wird.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es ist bekannt, dass Phenylbutyrat zu Phenylacetat oxidiert wird, welches in Leber und Niere enzymatisch mit Glutamin konjugiert wird, wobei Phenylacetylglutamin entsteht. Phenylacetat wird daneben auch durch Esterasen in der Leber und im Blut hydrolysiert.

Die Konzentrationen von Phenylbutyrat und seiner Metaboliten in Plasma und Urin wurden nach Gabe einer Einzeldosis von 5 g Natriumphenylbutyrat bei nüchternen gesunden Erwachsenen und bei Patienten mit Störungen des Harnstoffzyklus, des Hämoglobinstoffwechsels und mit Leberzirrhose nach Einzelgabe sowie wiederholten Gaben von oralen Dosen von bis zu 20 g/Tag ermittelt (nicht kontrollierte Studien). Das Verhalten von Phenylbutyrat und seinen Metaboliten wurde ebenfalls bei Krebspatienten nach intravenöser Gabe von Natriumphenylbutyrat (bis zu 2 g/m<sup>2</sup>) oder Phenylacetat untersucht.

#### *Resorption*

Im nüchternen Zustand wird Phenylbutyrat schnell resorbiert. Nach einer oralen Einzeldosis von 5 g Natriumphenylbutyrat in Tablettenform wurden 15 Minuten nach der Einnahme messbare Plasmakonzentrationen von Phenylbutyrat festgestellt. Zwischen der Einnahme und dem Erreichen des maximalen Plasmaspiegels vergingen im Mittel 1,35 Stunden, und die mittlere Höchstkonzentration betrug 218 µg/ml. Die Eliminationshalbwertszeit wurde auf 0,8 Stunden geschätzt. Der Einfluss von Nahrung auf die Resorption ist bisher nicht bekannt.

#### *Verteilung*

Das Verteilungsvolumen von Phenylbutyrat beträgt 0,2 l/kg.

#### *Biotransformation*

Nach einer Einzeldosis von 5 g Natriumphenylbutyrat in Tablettenform wurden messbare Plasmakonzentrationen von Phenylacetat und Phenylacetylglutamin 30 bzw. 60 Minuten nach der Einnahme festgestellt. Von der Einnahme bis zum Erreichen der Höchstkonzentration vergingen durchschnittlich 3,74, bzw. 3,43 Stunden. Die mittleren Höchstkonzentrationen betrugen 48,5, bzw. 68,5 µg/ml. Die Eliminationshalbwertszeit wurde auf 1,2, bzw. 2,4 Stunden geschätzt.

Studien mit hohen intravenösen Dosen Phenylacetat haben gezeigt, dass die Pharmakokinetik nicht linear ist. Die Verstoffwechslung zu Phenylacetylglutamin ist saturierbar. Bei wiederholter Gabe von Phenylacetat ergaben sich Hinweise auf eine Clearance-Induktion.

Bei der Mehrheit von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen oder Hämoglobinopathien war nach unterschiedlichen Dosen Phenylbutyrat (300 - 650 mg/kg/Tag bis zu 20 g/Tag) am nächsten Morgen nach nächtlichem Fasten kein Phenylacetat im Plasma nachweisbar. Bei Patienten mit gestörter Leberfunktion kann die Umwandlung von Phenylacetat zu Phenylacetylglutamin verlangsamt sein. Bei drei von sechs Patienten mit Leberzirrhose, die wiederholt mit Natriumphenylbutyrat (20 g/Tag oral in drei Einzeldosen) behandelt wurden, lagen die mittleren Phenylacetatkonzentrationen im Plasmaspiegel am dritten Tag fünfmal höher als nach den ersten Gaben.

Bei gesunden Freiwilligen fanden sich geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der pharmakokinetischen Parameter von Phenylbutyrat und Phenylacetat (AUC und C<sub>max</sub> ca. 30 - 50 % größer bei Frauen). Für Phenylacetylglutamin fanden sich jedoch keine derartigen Unterschiede. Dies ist möglicherweise durch die Lipophilie von Natriumphenylbutyrat und die dadurch bedingten Unterschiede im Verteilungsvolumen zu erklären.

#### *Elimination*

Das Medikament wird innerhalb von 24 Stunden zu ungefähr 80 - 100 % in Form des konjugierten Produktes Phenylacetylglutamin über die Nieren ausgeschieden.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Natriumphenylbutyrat war negativ in zwei Mutagenitätstests, d.h. im Ames-Test und im Micronucleus-Test. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Natriumphenylbutyrat im Ames-Test mit bzw. ohne metabolische Aktivierung keine mutagenen Wirkungen induzierte.

Nach den Ergebnissen des Micronucleus-Tests hatte Natriumphenylbutyrat bei mit toxischen und nicht toxischen Dosen behandelten Ratten keine klastogenen Wirkungen (Untersuchung 24 und 48 h nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 878 bis 2800 mg/kg). Studien zur Kanzerogenität und Fertilität wurden mit Natriumphenylbutyrat nicht durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mikrokristalline Cellulose  
Magnesiumstearat  
Hochdisperses Siliciumdioxid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

HDPE-Flaschen mit kindergesicherten Schnappdeckeln mit 250 oder 500 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Schweden

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 08/12/1999  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08/12/2009



## 10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AMMONAPS 940 mg/g Granulat

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Gramm Granulat enthält 940 mg Natriumphenylbutyrat.

Ein kleiner Messlöffel AMMONAPS Granulat enthält 149 mg Natrium.

Ein mittelgroßer Messlöffel AMMONAPS Granulat enthält 408 mg Natrium.

Ein großer Messlöffel AMMONAPS Granulat enthält 1200 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Granulat

Das Granulat ist von weißlicher Farbe

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

AMMONAPS ist als Zusatztherapie bei der Langzeitbehandlung von Stoffwechselstörungen des Harnstoffzyklus indiziert. Zu derartigen Erkrankungen gehören Carbamylphosphatsynthetase-Mangel, Ornithintranscarbamylase-Mangel sowie Argininosuccinatsynthetase-Mangel.

Der Einsatz ist bei allen Patienten indiziert, bei denen sich ein kompletter Enzymmangel bereits im *Neugeborenenalter* (innerhalb der ersten 28 Lebenstage) manifestiert hat. Bei Patienten mit einer *spätmanifesten Form* (inkompletter Enzymdefekt, der sich nach dem ersten Lebensmonat manifestiert) besteht dann eine Indikation für den Einsatz, wenn in der Anamnese eine hyperammonämische Enzephalopathie besteht.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit AMMONAPS sollte nur unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der über entsprechende Erfahrung in der Behandlung von Störungen des Harnstoffzyklus verfügt.

AMMONAPS Granulat wird entweder oral eingenommen (Säuglinge und Kinder, die noch keine Tabletten schlucken können, oder Patienten mit Schluckstörungen) oder über einen Gastrostomieschlauch oder eine Nasensonde gegeben.

Die Tagesdosis wird individuell unter Berücksichtigung der Proteintoleranz und der für das Wachstum und die Entwicklung nötigen täglichen Proteinaufnahme des Patienten berechnet.

Nach den bisherigen klinischen Erfahrungen beträgt die normale Tagesdosis Natriumphenylbutyrat:

- 450 - 600 mg/kg/Tag bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 20 kg.
- 9,9 - 13,0 g/m<sup>2</sup>/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht über 20 kg sowie bei Heranwachsenden und Erwachsenen.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Dosen über 20 g/Tag sind nicht nachgewiesen.

*Therapeutische Überwachung:* Die Konzentration von Ammoniak, Arginin, essentiellen Aminosäuren (insbesondere verzweigtkettigen Aminosäuren), Carnitin und Serumproteinen im Plasma sollte innerhalb des Normalbereichs gehalten werden. Der Glutaminspiegel im Plasma sollte unter 1000 µmol/l gehalten werden.

*Ernährung:* Zusätzlich zu der Gabe von AMMONAPS muss eine proteinreduzierte Diät eingehalten werden, und in einigen Fällen müssen ergänzend essentielle Aminosäuren und Carnitin verabreicht werden.

Bei Patienten, die an einem frühmanifesten Mangel an Carbamylphosphatsynthetase oder Ornithintranscarbamylase leiden, ist die Substitution von Citrullin oder Arginin in einer Dosierung von 0,17 g/kg/Tag oder 3,8 g/m<sup>2</sup>/Tag erforderlich.

Patienten mit einem Argininosuccinatsynthetase-Mangel müssen Arginin in einer Dosierung von 0,4 - 0,7 g/kg/Tag oder 8,8 - 15,4 g/m<sup>2</sup>/Tag erhalten.

Wenn eine Kaloriensubstitution erforderlich ist, wird ein proteinfreies Produkt empfohlen.

Die tägliche Gesamtdosis sollte verteilt auf gleiche Einzeldosen zu jeder Mahlzeit oder Fütterung gegeben werden (z.B. 4 - 6 mal täglich bei kleinen Kindern). Bei oraler Einnahme muss das Granulat mit fester Nahrung (z.B. Kartoffelpüree oder Apfelmus) oder flüssiger Nahrung (z.B. Wasser, Apfel- oder Orangensaft oder eiweißfreie Kinderfertignahrung) vermischt werden.

Es werden drei Messlöffel zur Abmessung von 1,2 g, 3,3 g oder 9,7 g Natriumphenylbutyrat mitgeliefert. Flasche vor der Entnahme leicht schütteln.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Schwangerschaft.
- Stillzeit.
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

AMMONAPS Granulat enthält 124 mg (5,4 mmol) Natrium pro Gramm Natriumphenylbutyrat, entsprechend 2,5 g (108 mmol) Natrium pro 20 g Natriumphenylbutyrat, was der maximalen Tagesdosis entspricht. AMMONAPS sollte daher bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz oder schwerer Niereninsuffizienz sowie bei mit Natriumretention und Ödembildung einhergehenden klinischen Zuständen nur mit Vorsicht angewendet werden.

Da Metabolisierung und Ausscheidung von Natriumphenylbutyrat über die Leber und die Nieren erfolgt, sollte AMMONAPS bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Während der Behandlung muss eine Überwachung der Kaliumserumspiegel erfolgen, da die renale Ausscheidung von Phenylacetylglutamin zu einem Kaliumverlust über den Urin führen kann.

Selbst unter der Behandlung kann bei einem Teil der Patienten eine akute hyperammonämische Enzephalopathie auftreten.

AMMONAPS wird nicht für die Behandlung von akuter Hyperammonämie empfohlen; dieser Zustand ist ein medizinischer Notfall.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die gleichzeitige Gabe von Probenecid kann die Ausscheidung des konjugierten Produkts von Natriumphenylbutyrat über die Nieren verändern.

Es existieren veröffentlichte Arbeiten über Hyperammonämien, die durch Haloperidol oder Valproat ausgelöst wurden. Kortikoide können den Abbau von körpereigenem Protein in Gang setzen und auf diese Weise zu einer Erhöhung der Konzentration von Ammoniak im Plasma führen. Wenn eines dieser Medikamente gegeben werden muss, ist eine engmaschigere Überwachung der Konzentration von Ammoniak im Plasma angezeigt.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### *Schwangerschaft*

Über die Unbedenklichkeit dieses Arzneimittels bei der Anwendung während der Schwangerschaft beim Menschen liegen keine Erkenntnisse vor. Die Auswertung der Tierversuche ergab eine Reproduktionstoxizität, d.h. Auswirkungen auf die Entwicklung von Embryo oder Fetus. Die pränatale Exposition von Rattenföten mit Phenylacetat (dem aktiven Metaboliten von Phenylbutyrat) führte zu Läsionen in den Pyramidenzellen der Hirnrinde, die dendritischen Dornen waren länger und dünner und in der Anzahl verringert. Die Bedeutung dieser Ergebnisse für schwangere Frauen ist nicht bekannt; die Verwendung von AMMONAPS ist deshalb in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe 4.3).

**Frauen im gebärfähigen Alter müssen bei der Einnahme von AMMONAPS eine zuverlässige Methode der Schwangerschaftsverhütung anwenden.**

##### *Stillzeit*

Bei subkutaner Gabe von Phenylacetat an junge Ratten in hoher Dosierung (190 - 474 mg/kg) kam es zu einer verringerten Proliferation und zu einem gesteigerten Verlust von Neuronen, sowie zu einer Verminderung des Myelingehtes im ZNS. Die Reifung von zerebralen Synapsen war verzögert und die Anzahl funktionsfähiger Nervenendigungen im Gehirn reduziert, was zu einem beeinträchtigten Hirnwachstums führte. Es wurde nicht bestimmt, ob Phenylacetat beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird, und daher ist die Verwendung von AMMONAPS während der Stillzeit kontraindiziert (siehe 4.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

In klinischen Versuchen mit AMMONAPS trat bei 56 % der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (AE) auf und bei 78 % dieser unerwünschten Ereignisse wurde davon ausgegangen, dass sie nicht mit AMMONAPS in Verbindung standen.

Von den Nebenwirkungen waren im Wesentlichen die Geschlechtsorgane und der Gastrointestinaltrakt betroffen. Die Nebenwirkungen werden nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeit wird wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $> 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

##### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Häufig: Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Leukozytose, Thrombozythämie  
Gelegentlich: Aplastische Anämie, Ecchymose

##### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Häufig: Metabolische Azidose, Alkalose, verminderter Appetit

*Psychiatrische Erkrankungen*  
Häufig: Depression, Reizbarkeit

*Erkrankungen des Nervensystems*  
Häufig: Synkope, Kopfschmerzen

*Herzerkrankungen*  
Häufig: Ödem  
Gelegentlich: Arrhythmie

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*  
Häufig: Magenschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Dysgeusie  
Gelegentlich: Pankreatitis, Ulkus, rektale Blutungen, Gastritis

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*  
Häufig: Hautausschlag, abnormaler Hautgeruch

*Erkrankungen der Nieren und Harnwege*  
Häufig: Renaltubuläre Azidose

*Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*  
Sehr häufig: Amenorrhoe, unregelmäßige Menstruation

*Untersuchungen*  
Häufig: Erniedrigte Blutwerte für Kalium, Albumin, Gesamtprotein und Phosphat. Erhöhte Blutwerte für alkalische Phosphatase, Transaminasen, Bilirubin, Harnsäure, Chlorid, Phosphat und Natrium.  
Gewichtszunahme.

Eine wahrscheinliche toxische Reaktion auf AMMONAPS (450 mg/kg/Tag) wurde von einer 18 Jahre alten anorektischen Patientin gemeldet, die eine metabolische Enzephalopathie in Verbindung mit Laktatazidose, schwerer Hypokalämie, Panzytopenie, peripherer Neuropathie und Pankreatitis entwickelte. Nach einer Dosisreduktion erholte sich die Patientin bis auf rezidivierende Pankreatitis-Episoden, die schließlich das Absetzen der Behandlung erforderlich machten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Ein Fall einer Überdosierung trat bei einem 5 Monate alten Kleinkind mit einer versehentlichen Einzeldosis von 10 g (1370 mg/kg) ein. Bei dem Patienten traten Diarrhöe, Irritabilität und metabolische Azidose mit Hypokalämie auf. Der Patient erholte sich innerhalb von 48 Stunden nach einer symptomatischen Behandlung.

Diese Symptome gehen mit der Akkumulation von Phenylacetat einher, das bei einer intravenösen Verabreichung von Dosen bis zu 400 mg/kg/Tag eine dosisbegrenzende Neurotoxizität zeigte. Diese manifestierte sich hauptsächlich in Schläfrigkeit, Ermüdung und Benommenheit; weniger häufig waren: Verwirrung, Kopfschmerzen, Dysgeusie, Hypakusis, Desorientierung, beeinträchtigtes Erinnerungsvermögen und Verschlimmerung einer bestehenden Neuropathie.

Im Falle einer Überdosierung unterbrechen Sie sofort die Behandlung, und leiten Sie unterstützende Maßnahmen ein. Eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse sind unter Umständen von Vorteil.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16A X03.

Natriumphenylbutyrat ist ein Prodrug und wird im Körper schnell zu Phenylacetat verstoffwechselt. Phenylacetat ist eine metabolisch aktive Verbindung, die durch Acetylierung mit Glutamin zu Phenylacetylglutamin konjugiert, das über die Nieren ausgeschieden wird. Stöchiometrisch gesehen ist Phenylacetylglutamin mit Harnstoff vergleichbar (beide Verbindungen enthalten 2 Stickstoffatome); Phenylacetylglutamin eignet sich daher als alternativer Träger zur Ausscheidung von überschüssigem Stickstoff. Auf der Basis von Untersuchungen über die Ausscheidung von Phenylacetylglutamin bei Patienten mit Störungen des Harnstoffzyklus kann angenommen werden, dass für jedes Gramm eingenommenes Natriumphenylbutyrat zwischen 0,12 und 0,15 g Phenylacetylglutamin-Stickstoff produziert werden. Auf diese Weise ist Natriumphenylbutyrat in der Lage, eine erhöhte Konzentration von Ammoniak und Glutamin im Blut von Patienten mit Störungen des Harnstoffzyklus zu senken. Es ist von Bedeutung, dass die Diagnose frühzeitig gestellt und die Behandlung sofort begonnen wird, um die Überlebenschancen und das klinische Ergebnis zu verbessern.

Die Prognose der *frühmanifesten* Form der Erkrankung mit Auftreten der ersten Symptome im Neugeborenenalter war früher fast immer infaust, und die Krankheit führte selbst bei Behandlung mit Peritonealdialyse und essentiellen Aminosäuren oder mit deren stickstofffreien Analoga innerhalb des ersten Lebensjahres zum Tode. Durch Hämodialyse, die Ausnutzung alternativer Wege der Stickstoffausscheidung (Natriumphenylbutyrat, Natriumbenzoat und Natriumphenylacetat), proteinreduzierte Kost und eventuell Substitution von essentiellen Aminosäuren war es möglich, die Überlebensrate Neugeborener bei postpartal (jedoch innerhalb des ersten Lebensmonats) diagnostizierten Erkrankungen auf 80 % zu erhöhen. Die Todesfälle ereigneten sich hauptsächlich im Verlauf einer akuten hyperammonämischen Enzephalopathie. Bei den an einer frühmanifesten Form der Erkrankung leidenden Patienten zeigte sich jedoch eine hohe Inzidenz von geistiger Retardierung.

Bei Patienten, deren Krankheit im Verlauf der Schwangerschaft diagnostiziert wurde und die bereits vor dem ersten Auftreten einer hyperammonämischen Enzephalopathie behandelt wurden, betrug die Überlebensrate 100 %, aber selbst bei diesen Patienten kam es mit der Zeit bei vielen zu geistigen Behinderungen oder anderen neurologischen Defiziten.

Bei Patienten mit einer *spätmanifesten* Form der Erkrankung (einschließlich weiblicher Patienten mit der heterozygoten Form des Ornithintranscarbamylase-Mangels), die sich von einer hyperammonämischen Enzephalopathie erholten und danach dauerhaft mit Natriumphenylbutyrat und einer proteinreduzierten Diät behandelt wurden, betrug die Überlebensrate 98 %. Der Intelligenzquotient der Mehrzahl dieser Patienten lag in dem Bereich zwischen durchschnittlicher Intelligenz und grenzwertiger geistiger Retardierung, wobei die geistige Leistungsfähigkeit im Verlauf der Behandlung mit Phenylbutyrat relativ konstant blieb.

Bereits bestehende neurologische Defizite sind auch bei Behandlung kaum reversibel, und bei einigen Patienten kann eine weitere Verschlechterung des neurologischen Zustandes auftreten.

AMMONAPS muss unter Umständen lebenslang gegeben werden, sofern keine orthotope Lebertransplantation vorgenommen wird.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es ist bekannt, dass Phenylbutyrat zu Phenylacetat oxidiert wird, welches in Leber und Niere enzymatisch mit Glutamin konjugiert wird, wobei Phenylacetylglutamin entsteht. Phenylacetat wird daneben auch durch Esterasen in der Leber und im Blut hydrolysiert.

Die Konzentrationen von Phenylbutyrat und seiner Metaboliten in Plasma und Urin wurden nach Gabe einer Einzeldosis von 5 g Natriumphenylbutyrat bei nüchternen gesunden Erwachsenen und bei Patienten mit Störungen des Harnstoffzyklus, des Hämoglobinstoffwechsels und mit Leberzirrhose nach Einzelgabe sowie wiederholten Gaben von oralen Dosen von bis zu 20 g/Tag ermittelt (nicht kontrollierte Studien). Das Verhalten von Phenylbutyrat und seinen Metaboliten wurde ebenfalls bei Krebspatienten nach intravenöser Gabe von Natriumphenylbutyrat (bis zu 2 g/m<sup>2</sup>) oder Phenylacetat untersucht.

#### *Resorption*

Im nüchternen Zustand wird Phenylbutyrat schnell resorbiert. Nach einer oralen Einzeldosis von 5 g Natriumphenylbutyrat in Granulatform wurden 15 Minuten nach der Einnahme messbare Plasmakonzentrationen von Phenylbutyrat festgestellt. Zwischen der Einnahme und dem Erreichen des maximalen Plasmaspiegels verging im Mittel 1,0 Stunde, und die mittlere Höchstkonzentration betrug 195 µg/ml. Die Eliminationshalbwertszeit wurde auf 0,8 Stunden geschätzt. Der Einfluss von Nahrung auf die Resorption ist bisher nicht bekannt.

#### *Verteilung*

Das Verteilungsvolumen von Phenylbutyrat beträgt 0,2 l/kg.

#### *Biotransformation*

Nach einer Einzeldosis von 5 g Natriumphenylbutyrat in Granulatform wurden messbare Plasmakonzentrationen von Phenylacetat und Phenylacetylglutamin 30 bzw. 60 Minuten nach der Einnahme festgestellt. Von der Einnahme bis zum Erreichen der Höchstkonzentration vergingen durchschnittlich 3,55, bzw. 3,23 Stunden. Die mittleren Höchstkonzentrationen betragen 45,3, bzw. 62,8 µg/ml. Die Eliminationshalbwertszeit wurde auf 1,3, bzw. 2,4 Stunden geschätzt.

Studien mit hohen intravenösen Dosen Phenylacetat haben gezeigt, dass die Pharmakokinetik nicht linear ist. Die Verstoffwechslung zu Phenylacetylglutamin ist saturierbar. Bei wiederholter Gabe von Phenylacetat ergaben sich Hinweise auf eine Clearance-Induktion.

Bei der Mehrheit von Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen oder Hämoglobinopathien war nach unterschiedlichen Dosen Phenylbutyrat (300 - 650 mg/kg/Tag bis zu 20 g/Tag) am nächsten Morgen nach nächtlichem Fasten kein Phenylacetat im Plasma nachweisbar. Bei Patienten mit gestörter Leberfunktion kann die Umwandlung von Phenylacetat zu Phenylacetylglutamin verlangsamt sein. Bei drei von sechs Patienten mit Leberzirrhose, die wiederholt mit Natriumphenylbutyrat (20 g/Tag oral in drei Einzeldosen) behandelt wurden, lagen die mittleren Phenylacetatkonzentrationen im Plasmaspiegel am dritten Tag fünfmal höher als nach den ersten Gaben.

Bei gesunden Freiwilligen fanden sich geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der pharmakokinetischen Parameter von Phenylbutyrat und Phenylacetat (AUC und C<sub>max</sub> ca. 30 - 50 % größer bei Frauen). Für Phenylacetylglutamin fanden sich jedoch keine derartigen Unterschiede. Dies ist möglicherweise durch die Lipophilie von Natriumphenylbutyrat und die dadurch bedingten Unterschiede im Verteilungsvolumen zu erklären.

#### *Elimination*

Das Medikament wird innerhalb von 24 Stunden zu ungefähr 80 - 100 % in Form des konjugierten Produktes Phenylacetylglutamin über die Nieren ausgeschieden.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Natriumphenylbutyrat war negativ in zwei Mutagenitätstests, d.h. im Ames-Test und im Micronucleus-Test. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Natriumphenylbutyrat im Ames-Test mit bzw. ohne metabolische Aktivierung keine mutagenen Wirkungen induzierte.

Nach den Ergebnissen des Micronucleus-Tests hatte Natriumphenylbutyrat bei mit toxischen und nicht toxischen Dosen behandelten Ratten keine klastogenen Wirkungen (Untersuchung 24 und 48 h nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 878 bis 2800 mg/kg). Studien zur Kanzerogenität und Fertilität wurden mit Natriumphenylbutyrat +nicht durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Calciumstearat  
Hochdisperses Siliciumdioxid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

HDPE-Flaschen mit kindergesicherten Schnappdeckeln mit 266 g oder 532 g Granulat.

Drei Messlöffel mit verschiedenen Maßen werden mitgeliefert.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Zur genauen Abmessung ist ein gehäufte Messlöffel aus dem Behälter zu entnehmen. Danach streicht man mit einer geraden Kante (z.B. Messerrücken) über den Löffel, um das überschüssige Granulat zu entfernen. Bei diesem Vorgehen enthält der kleine Messlöffel 1,2 g, der mittlere Messlöffel 3,3 g und der große Messlöffel 9,7 g Natriumphenylbutyrat.

Wenn ein Patient das Medikament über eine Sonde erhalten muss, kann AMMONAPS vor dem Gebrauch auch in Wasser aufgelöst werden (die Löslichkeit von Natriumphenylbutyrat beträgt bis zu 5 g in 10 ml Wasser). Bitte beachten Sie, dass bei Auflösen von Granulat eine milchig weiße Suspension entsteht.

Wenn Ammonaps Granulat mit Lebensmitteln, Flüssigkeiten oder Wasser gemischt werden soll, muss die Einnahme unmittelbar nach dem Mischen erfolgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Schweden



**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/99/120/003 (266 g Granulat)

EU/1/99/120/004 (532 g Granulat)

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 08/12/1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08/12/2009

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST IST (SIND)**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Bioglan AB, Borrkatan 31, SE-211 24 Malmö, Schweden

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Der Inhaber der Zulassung von Ammonaps muss bis zum 30. Juni 2018 nachweisen, dass alle an der Herstellung des Arzneimittels Ammonaps beteiligten Herstellungsstätten die Anforderungen der Richtlinie 2003/94/EG der Kommission (in der geltenden Fassung), in der die Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP) gemäß Artikel 8 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG dargelegt sind, erfüllen.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**

**ÄUSSERE UMHÜLLUNG UND FLASCHENETIKETT FÜR TABLETTEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

AMMONAPS 500 mg Tabletten  
Natriumphenylbutyrat

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 500 mg Natriumphenylbutyrat.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Natrium, für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

250 Tabletten  
500 Tabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sweden

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Ammonaps 500 mg  
[nur äußere Umhüllung]

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**

**ÄUSSERE UMHÜLLUNG UND FLASCHENETIKETT FÜR GRANULAT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

AMMONAPS 940 mg/g Granulat  
Natriumphenylbutyrat

**2. WIRKSTOFF(E)**

1 g Granulat enthält 940 mg Natriumphenylbutyrat.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Natrium, für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

266 g Granulat  
532 g Granulat  
Drei Messlöffel mit verschiedenen Maßen werden mitgeliefert.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis



**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Sweden

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

[Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt]

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### AMMONAPS 500 mg Tabletten Natriumphenylbutyrat

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist AMMONAPS und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von AMMONAPS beachten?
3. Wie ist AMMONAPS einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist AMMONAPS aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist AMMONAPS und wofür wird es angewendet?**

AMMONAPS wird bei Störungen des Harnstoffzyklus verschrieben. Patienten mit diesen seltenen Erkrankungen haben einen Mangel an bestimmten Leberenzymen, so dass sie die stickstoffhaltigen Abfallprodukte nicht ausscheiden können. Stickstoff ist ein Proteinbaustein, daher kommt es nach dem Verzehr von Proteinen im Körper zu einer Stickstoffansammlung. Stickstoffhaltige Abfallprodukte in Form von Ammoniak wirken vor allem hirntoxisch und führen in schweren Fällen zu Bewusstseinsstörungen oder Koma.

AMMONAPS unterstützt den Körper dabei, stickstoffhaltige Abfallprodukte auszuscheiden und reduziert so den Ammoniakgehalt im Körper.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von AMMONAPS beachten?**

**AMMONAPS darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie schwanger sind
- wenn Sie stillen
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Natriumphenylbutyrat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie AMMONAPS anwenden,

- wenn Sie Schluckstörungen haben. AMMONAPS Tabletten können in der Speiseröhre hängen bleiben und dort zu Geschwürbildung führen. Wenn Sie an solchen Schluckstörungen leiden, empfiehlt es sich, stattdessen AMMONAPS Granulat zu verwenden.
- wenn Sie an Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz oder anderen Erkrankungen leiden, bei denen die Retention des Natriumsalzes in diesem Arzneimittel Ihren Zustand verschlechtern kann.
- wenn Sie an Nieren- oder Leberinsuffizienz leiden, da AMMONAPS über die Nieren und die Leber ausgeschieden wird.
- bei Kleinkindern, da diese möglicherweise nicht in der Lage sind, die Tabletten zu schlucken und ersticken könnten. Es wird empfohlen, stattdessen AMMONAPS Granulat zu verwenden.

AMMONAPS muss mit einer proteinreduzierten Diät kombiniert werden, die von Ihrem Arzt und einem Ernährungsberater speziell für Sie ausgearbeitet wird. Sie müssen diese Diät sorgfältig einhalten.

AMMONAPS kann das Auftreten eines akuten Ammoniaküberschusses im Blut nicht vollständig verhindern und ist kein geeignetes Mittel für die Behandlung dieses Zustandes, der ein medizinischer Notfall ist.

Wenn bei Ihnen Laboruntersuchungen vorgenommen werden, müssen Sie dem Arzt mitteilen, dass Sie AMMONAPS einnehmen, da Natriumphenylbutyrat die Ergebnisse bestimmter Laboruntersuchungen beeinflussen kann.

#### **Anwendung von AMMONAPS zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden..

Besonders wichtig ist es, Ihren Arzt über eine Einnahme von Arzneimitteln mit:

- Valproinsäure (Antiepileptikum)
- Haloperidol (Antipsychotikum)
- Kortikosteroiden (kortisonähnliche Arzneimittel zur Linderung von Entzündungen)
- Probenecid (zur Behandlung von mit Gicht assoziierter Hyperurikämie) zu informieren.

Diese Arzneimittel können die Wirkung von AMMONAPS verändern, so dass Sie sich in kürzeren Abständen Blutuntersuchungen unterziehen müssen. Wenn Sie unsicher sein sollten, ob Ihre Arzneimittel diese Wirkstoffe enthalten, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Verwenden Sie AMMONAPS nicht wenn Sie schwanger sind, da dieses Arzneimittel Ihr ungeborenes Baby schädigen kann. Wenn Sie eine Frau sind die schwanger werden könnte, müssen Sie eine zuverlässige Form der Empfängnisverhütung anwenden, solange Sie AMMONAPS einnehmen.

Während der Stillzeit dürfen Sie AMMONAPS nicht einnehmen, da das Arzneimittel in die Muttermilch übergehen und Ihrem Baby schaden kann.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen:**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

#### **AMMONAPS enthält Natrium**

Jede AMMONAPS Tablette enthält 62 mg Natrium. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

### **3. Wie ist AMMONAPS einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Dosierung**

Die passende tägliche Dosis AMMONAPS wird auf der Basis Ihrer Proteintoleranz, Ernährung und Körpergewicht bzw. Körperoberfläche berechnet. Sie werden daher regelmäßig Blutuntersuchungen benötigen, um die passende tägliche Dosis zu bestimmen. Ihr Arzt informiert Sie darüber, wie viele Tabletten Sie einnehmen sollten.

#### **Art der Verabreichung**

Sie sollten AMMONAPS verteilt auf gleiche Einzeldosen mit jeder Mahlzeit einnehmen (z.B. drei Mal pro Tag).

Die Tabletten sollen mit reichlich Wasser geschluckt werden.

AMMONAPS muss mit einer proteinreduzierten Diät kombiniert werden.

Kinder, die nicht in der Lage sind Tabletten zu schlucken sollten nicht mit AMMONAPS Tabletten behandelt werden. In diesem Fall wird die Verwendung von AMMONAPS Granulat empfohlen.

Ohne erfolgreiche Lebertransplantation müssen Sie während Ihres ganzen Lebens eine entsprechende Diät einhalten sowie sich behandeln lassen.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von AMMONAPS eingenommen haben, als Sie sollten**

Bei Patienten sind nach sehr hohen Dosen AMMONAPS folgende Symptome aufgetreten:

- Schläfrigkeit, Müdigkeit, Benommenheit, in seltenen Fällen Verwirrtheit,
- Kopfschmerzen,
- Geschmacksveränderungen (Geschmacksstörungen),
- Nachlassen des Gehörs,
- Desorientiertheit,
- Gedächtnisstörungen,
- Verschlechterung bestehender neurologischer Zustände.

Wenn Sie eines dieser Symptome bei sich feststellen, setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt oder mit der Notaufnahme Ihres Krankenhauses zwecks Einleitung einer entsprechenden Behandlung in Verbindung.

#### **Wenn Sie die Einnahme von AMMONAPS vergessen haben**

Nehmen Sie die entsprechende Dosis sobald wie möglich mit der nächsten Mahlzeit ein. Zwischen zwei Einnahmen müssen mindestens 3 Stunden liegen. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Häufigkeit möglicher Nebenwirkungen ist nachfolgend aufgelistet.

Sehr häufig:	Betrifft mehr als 1 Behandelten von 10.
Häufig:	Betrifft 1 bis 10 Behandelte von 100.
Gelegentlich:	Betrifft 1 bis 10 Behandelte von 1000.
Selten:	Betrifft 1 bis 10 Behandelte von 10.000.
Sehr selten:	Betrifft weniger als 1 Behandelten von 10.000.
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Sehr häufige Nebenwirkungen: Zyklusunregelmäßigkeiten oder Ausbleiben der Periode.

Wenn Sie sexuell aktiv sind und Ihre Periode ausbleibt, dürfen Sie nicht einfach voraussetzen, dass dies durch AMMONAPS bedingt ist. Es könnte auch eine Schwangerschaft vorliegen (siehe Abschnitt Schwangerschaft und Stillzeit weiter oben). Sprechen Sie in diesem Fall mit Ihrem Arzt.

Häufige Nebenwirkungen: Veränderungen des Blutbildes (rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen, Thrombozyten), verminderter Appetit, Depression, Reizbarkeit, Kopfschmerzen, Ohnmacht, Flüssigkeitsretention (Schwellungen), Geschmacksveränderungen

(Geschmacksstörungen), Bauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, unangenehmer Hautgeruch, Hautausschlag, Nierenfunktionsstörungen, Gewichtszunahme, anomale Laborwerte.

Gelegentliche Nebenwirkungen: Abnahme der roten Blutkörperchen infolge Knochenmarksdepression, Hämatome, Herzrhythmusstörungen, Rektalblutungen, Magenreizung, Magengeschwür, Bauchspeicheldrüsenentzündung.

Wenn unstillbares Erbrechen auftritt, setzen Sie sich bitte umgehend mit Ihrem Arzt in Verbindung.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist AMMONAPS aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was AMMONAPS enthält**

Der Wirkstoff ist:

- Natriumphenylbutyrat.

Jede Tablette AMMONAPS enthält 500 mg Natriumphenylbutyrat.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat und hochdisperses Siliciumdioxid.

### **Wie AMMONAPS aussieht und Inhalt der Packung**

AMMONAPS Tabletten sind von weißlicher Farbe und ovaler Form, und sie sind mit der Prägung "UCY 500" versehen.

Die Tabletten sind in Kunststoffflaschen mit kindersicherem Verschluss verpackt. Jede Flasche enthält 250 oder 500 Tabletten.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Schweden

### **Hersteller**

Bioglan AB  
PO Box 50310  
SE-202 13 Malmö

Schweden

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

### AMMONAPS 940 mg/g Granulat Natriumphenylbutyrat

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen..**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist AMMONAPS und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von AMMONAPS beachten?
3. Wie ist AMMONAPS einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist AMMONAPS aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist AMMONAPS und wofür wird es angewendet?**

AMMONAPS wird bei Störungen des Harnstoffzyklus verschrieben. Patienten mit diesen seltenen Erkrankungen haben einen Mangel an bestimmten Leberenzymen, so dass sie die stickstoffhaltigen Abfallprodukte, die sich nach dem Verzehr von Proteinen im Körper ansammeln, nicht ausscheiden können. Stickstoff ist ein Proteinbaustein, daher kommt es nach dem Verzehr von Proteinen im Körper zu einer Stickstoffansammlung. Stickstoffhaltige Abfallprodukte in Form von Ammoniak wirken vor allem hirntoxisch und führen in schweren Fällen zu Bewusstseinsstörungen oder Koma.

AMMONAPS unterstützt den Körper dabei, stickstoffhaltige Abfallprodukte auszuscheiden und reduziert so den Ammoniakgehalt im Körper.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von AMMONAPS beachten?**

##### **AMMONAPS darf nicht eingenommen werden:**

- wenn Sie schwanger sind
- wenn Sie stillen
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Natriumphenylbutyrat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie AMMONAPS anwenden,

- wenn Sie an Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz oder anderen Erkrankungen leiden, bei denen die Retention des Natriumsalzes in diesem Arzneimittel Ihren Zustand verschlechtern kann.
- wenn Sie an Nieren- oder Leberinsuffizienz leiden, da AMMONAPS über die Nieren und die Leber ausgeschieden wird.

AMMONAPS muss mit einer proteinreduzierten Diät kombiniert werden, die von Ihrem Arzt und einem Ernährungsberater speziell für Sie ausgearbeitet wird. Sie müssen diese Diät sorgfältig einhalten.



AMMONAPS kann das Auftreten eines akuten Ammoniaküberschusses im Blut nicht vollständig verhindern und ist kein geeignetes Mittel für die Behandlung dieses Zustandes, der ein medizinischer Notfall ist.

Wenn bei Ihnen Laboruntersuchungen vorgenommen werden, müssen Sie dem Arzt mitteilen, dass Sie AMMONAPS einnehmen, da Natriumphenylbutyrat die Ergebnisse bestimmter Laboruntersuchungen beeinflussen kann.

#### **Anwendung von AMMONAPS zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden..

Besonders wichtig ist es, Ihren Arzt über eine Einnahme von Arzneimitteln mit:

- Valproinsäure (Antiepileptikum)
- Haloperidol (Antipsychotikum)
- Kortikosteroiden (kortisonähnliche Arzneimittel zur Linderung von Entzündungen)
- Probenecid (zur Behandlung von mit Gicht assoziierter Hyperurikämie) zu informieren.

Diese Arzneimittel können die Wirkung von AMMONAPS verändern, so dass Sie sich in kürzeren Abständen Blutuntersuchungen unterziehen müssen. Wenn Sie unsicher sein sollten, ob Ihre Arzneimittel diese Wirkstoffe enthalten, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Verwenden Sie AMMONAPS nicht wenn Sie schwanger sind, da dieses Arzneimittel Ihr ungeborenes Baby schädigen kann. Wenn Sie eine Frau sind die schwanger werden könnte, müssen Sie eine zuverlässige Form der Empfängnisverhütung anwenden, solange Sie AMMONAPS einnehmen.

Während der Stillzeit dürfen Sie AMMONAPS nicht einnehmen, da das Arzneimittel in die Muttermilch übergehen und Ihrem Baby schaden kann.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

#### **AMMONAPS enthält Natrium**

Ein kleiner weißer Messlöffel AMMONAPS Granulat enthält 149 mg Natrium.

Ein mittelgroßer gelber Messlöffel AMMONAPS Granulat enthält 408 mg Natrium.

Ein großer blauer Messlöffel AMMONAPS Granulat enthält 1200 mg Natrium.

Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

### **3. Wie ist AMMONAPS einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arztes ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

#### **Dosierung**

Die passende tägliche Dosis AMMONAPS wird auf der Basis Ihrer Proteintoleranz, Ernährung und Körpergewicht bzw. Körperoberfläche berechnet. Sie werden daher regelmäßig Blutuntersuchungen benötigen, um die passende tägliche Dosis zu bestimmen. Ihr Arzt informiert Sie darüber, wieviel Granulat Sie einnehmen sollten.

#### **Art der Verabreichung**

Sie sollten AMMONAPS verteilt auf gleiche Einzeldosen oral einnehmen oder über eine Magenfistel (Schlauch, der durch die Bauchwand direkt in den Magen verläuft) bzw. eine Nasensonde (Schlauch, der durch die Nase in den Magen geführt wird) zuführen.

AMMONAPS muss mit einer proteinreduzierten Diät kombiniert werden.

Nehmen Sie AMMONAPS mit jeder Mahlzeit oder Fütterung, bei Kleinkindern kann dies 4 bis 6 Mal täglich sein.

Zur Abmessung der Dosis:

- Schütteln Sie die Flasche leicht vor dem Öffnen.
- Nehmen Sie den geeigneten Messlöffel, um die entsprechende Menge an Ammonaps aufzulösen wie folgt: 1,2 g = kleiner weißer Löffel, 3,3 g = mittelgroßer gelber Löffel, 9,7 g = großer blauer Löffel.
- Entnehmen Sie aus der Flasche einen gehäuften Messlöffel Granulat.
- Streichen Sie einer geraden Kante, z.B. einem Messerrücken über den Oberrand des Messlöffels, um überschüssiges Granulat zu entfernen.
- Die im Messlöffel verbleibende Menge entspricht einem Messlöffel.
- Entnehmen Sie die empfohlene Anzahl von Messlöffel Granulat aus dem Behälter.

*Bei oraler Einnahme*

Mischen Sie die abgemessene Menge mit festen Lebensmitteln (z.B. Kartoffelpüree oder Apfelmus) oder flüssigen Lebensmitteln (z.B. Wasser, Apfel- und Orangensaft oder eiweißfreie Kinderfertiernahrung) und nehmen Sie diese Zubereitung unmittelbar nach dem Mischen ein.

*Patienten mit einer Magenfistel oder Nasensonde*

Mischen Sie das Granulat mit Wasser, bis kein trockenes Granulat mehr sichtbar ist (durch Umrühren lässt sich das Granulat besser lösen). Beim Auflösen des Granulats in Wasser entsteht eine milchig weiße Lösung. Führen Sie die Lösung sofort nach dem Mischen zu.

Ohne erfolgreiche Lebertransplantation müssen Sie während Ihres ganzen Lebens eine entsprechende Diät einhalten sowie sich behandeln lassen.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von AMMONAPS eingenommen haben, als Sie sollten**

Bei Patienten sind nach sehr hohen Dosen AMMONAPS folgende Symptome aufgetreten:

- Schläfrigkeit, Müdigkeit, Benommenheit, in seltenen Fällen Verwirrtheit,
- Kopfschmerzen,
- Geschmacksveränderungen (Geschmacksstörungen),
- Nachlassen des Gehörs,
- Desorientiertheit,
- Gedächtnisstörungen,
- Verschlechterung bestehender neurologischer Zustände.

Wenn Sie eines dieser Symptome bei sich feststellen, setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt oder mit der Notaufnahme Ihres Krankenhauses zwecks Einleitung einer entsprechenden Behandlung in Verbindung.

#### **Wenn Sie die Einnahme von AMMONAPS vergessen haben**

Nehmen Sie die entsprechende Dosis sobald wie möglich mit der nächsten Mahlzeit ein. Zwischen zwei Einnahmen müssen mindestens 3 Stunden liegen. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Häufigkeit möglicher Nebenwirkungen ist nachfolgend aufgelistet.

Sehr häufig:	Betrifft mehr als 1 Behandelten von 10.
Häufig:	Betrifft 1 bis 10 Behandelte von 100.
Gelegentlich:	Betrifft 1 bis 10 Behandelte von 1000.
Selten:	Betrifft 1 bis 10 Behandelte von 10.000.
Sehr selten:	Betrifft weniger als 1 Behandelten von 10.000.
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Sehr häufige Nebenwirkungen: Zyklusunregelmäßigkeiten oder Ausbleiben der Periode.  
Wenn Sie sexuell aktiv sind und Ihre Periode ausbleibt, dürfen Sie nicht einfach voraussetzen, dass dies durch AMMONAPS bedingt ist. Es könnte auch eine Schwangerschaft vorliegen (siehe Abschnitt Schwangerschaft und Stillzeit weiter oben). Sprechen Sie in diesem Fall mit Ihrem Arzt.

Häufige Nebenwirkungen: Veränderungen des Blutbildes (rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen, Thrombozyten), verminderter Appetit, Depression, Reizbarkeit, Kopfschmerzen, Ohnmacht, Flüssigkeitsretention (Schwellungen), Geschmacksveränderungen (Geschmacksstörungen), Bauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, unangenehmer Hautgeruch, Hautausschlag, Nierenfunktionsstörungen, Gewichtszunahme, anomale Laborwerte.

Gelegentliche Nebenwirkungen: Abnahme der roten Blutkörperchen infolge Knochenmarksdepression, Hämatome, Herzrhythmusstörungen, Rektalblutungen, Magenreizung, Magengeschwür, Bauchspeicheldrüsenentzündung.

Wenn unstillbares Erbrechen auftritt, setzen Sie sich bitte umgehend mit Ihrem Arzt in Verbindung.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist AMMONAPS aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was AMMONAPS enthält**

Der Wirkstoff ist:

- Natriumphenylbutyrat.

1 Gramm AMMONAPS Granulat enthält 940 mg Natriumphenylbutyrat.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Calciumstearat und hochdisperses Siliciumdioxid.

**Wie AMMONAPS aussieht und Inhalt der Packung**

AMMONAPS Granulat ist von weißlicher Farbe.

Das Granulat ist in Kunststoffflaschen mit kindersicherem Verschluss verpackt. Jede Flasche enthält 266 g oder 532 g Granulat. Es werden drei Löffel (ein kleiner weißer Löffel, ein mittelgroßer gelber Löffel und ein großer blauer Löffel) zur Abmessung der Tagesdosis mitgeliefert.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
SE-112 76 Stockholm  
Schweden

**Hersteller**

Bioglan AB  
PO Box 50310  
SE-202 13 Malmö  
Schweden

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.