

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AMMONAPS 500 mg tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 500 mg natriumfenylbutyraat.

Elke tablet AMMONAPS bevat 62 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

De tabletten zijn gebroken wit, ovaal en gegraveerd met "UCY 500".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

AMMONAPS is geïndiceerd als bijkomende therapie in de behandeling van chronische ureumcyclusstoornissen, veroorzaakt door deficiënties in carbamylfosfaatsynthetase, ornithinetranscarbamylyase of argininosuccinaatsynthetase.

Het wordt voorgeschreven bij alle *neonatale vormen* (volledige enzymtekorten manifesteren zich binnen de eerste 28 levensdagen) en eveneens bij patiënten waarbij de aandoening pas *later* optreedt (gedeeltelijke enzymtekorten, vastgesteld na de eerste levensmaand) en met antecedenten van hyperammonemische encefalopathie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met AMMONAPS dient te gebeuren onder toezicht van een arts die ervaring heeft in de behandeling van ureumcyclusstoornissen.

Het gebruik van AMMONAPS-tabletten is geschikt voor volwassenen en kinderen die tabletten kunnen slikken.

AMMONAPS is ook verkrijgbaar als granulaat voor zuigelingen, kinderen die geen tabletten kunnen doorslikken en voor patiënten met dysfagie.

De dagelijkse dosis dient individueel te worden aangepast aan de eiwitolerantie van de patiënt en aan de dagelijkse eiwithoeveelheid die nodig is voor groei en ontwikkeling.

De gebruikelijke totale dagelijkse dosis natriumfenylbutyraat in klinisch onderzoek is:

- 450 - 600 mg/kg/dag voor kinderen van minder dan 20 kg.
- 9,9 - 13,0 g/m²/dag voor kinderen van meer dan 20 kg, jongeren en volwassenen.

De veiligheid en doeltreffendheid van doses van meer dan 20 g/dag (40 tabletten) is niet aangetoond.

Therapeutische controle: De plasmaspiegels van ammonia, arginine, essentiële aminozuren (met name vertakte keten aminozuren), carnitine en eiwitserum dienen binnen de normale grenzen te blijven; het plasmaglutamineniveau dient onder 1.000 µmol/l gehouden te worden.

Voedingcontrole: AMMONAPS dient gecombineerd te worden met een eiwitarm dieet en, in sommige gevallen, aangevuld met essentiële aminozuren en carnitine.

Citruline- of argininesupplementen van 0,17 g/kg/dag of 3,8 g/m²/dag zijn nodig bij patiënten met een *neonatale vorm* van carbamylfosfaatsynthetase of ornithinetranscarbamylase deficiënties. Een supplement van 0,4 - 0,7 g/kg/dag of 8,8 - 15,4 g/m²/dag in arginine is nodig voor patiënten met argininosuccinaatsynthetase deficiëntie.

Indien extra calorieën nodig zijn, is een eiwitvrij product aan te bevelen.

De totale dagelijkse dosis AMMONAPS dient in gelijke doses verdeeld te worden ingenomen bij elke maaltijd (bv. 3 maal daags). De tabletten dienen met een ruime hoeveelheid water te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Zwangerschap.
- Borstvoeding.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In verband met het mogelijke risico van oesofageale ulceratie wanneer de tabletten niet snel worden doorgevoerd naar de maag, mogen AMMONAPS-tabletten niet worden ingenomen door patiënten met dysfagie.

Elke AMMONAPS-tablet bevat 62 mg (2,7 mmol) natrium, overeenstemmend met 2,5 g (108 mmol) natrium per 20 g natriumfenylbutyraat, de maximale dagelijkse dosis. Voorzichtigheid is daarom geboden bij patiënten met een congestieve hartinsufficiëntie of ernstige nierinsufficiëntie en in klinische situaties die natriumretentie met oedeem inhouden.

Daar natriumfenylbutyraat gemetaboliseerd en uitgescheiden wordt via de lever en de nieren, dient AMMONAPS met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

Daar renale uitscheiding van fenylacetylglutamine een urinekaliumverlies kan induceren, dient serumkalium tijdens de therapie gecontroleerd te worden.

Zelfs tijdens behandeling kan acute hyperammonemische encefalopatie bij een aantal patiënten voorkomen.

Daar acute hyperammonemie een medische noodsituatie is, wordt behandeling met AMMONAPS afgeraden.

Voor kinderen die niet in staat zijn om tabletten door te slikken wordt aangeraden in plaats daarvan AMMONAPS-granulaat te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van probenecide kan een invloed hebben op de renale uitscheiding van het conjugatieproduct van natriumfenylbutyraat.

Gevallen van hyperammonemie, veroorzaakt door haloperidol en valproaat, werden gepubliceerd. Corticosteroiden kunnen lichaamseiwitten afbreken en zodoende de ammoniaplasmapijegel verhogen. Een frequentere controle van de ammoniaplasmapijegel wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen ingenomen dienen te worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van dit geneesmiddel bij het innemen tijdens de zwangerschap werd niet vastgesteld. Experimenteel onderzoek bij dieren toonde een reproductieve toxiciteit aan, d.w.z. invloed op de ontwikkeling van de embryo of foetus. Prenatale blootstelling van jonge ratten aan fenylacetaat (de werkzame metaboliet van fenylbutyraat) veroorzaakte laesies in de piramidale cellen van de cortex; de dendritische uitsteeksels werden langer en dunner dan normaal en verminderden in aantal. Gezien het belang van deze resultaten in zwangere vrouwen niet bekend is, dient AMMONAPS niet tijdens de zwangerschap te worden ingenomen (zie rubriek 4.3).

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd MOETEN een doeltreffend voorbehoedmiddel gebruiken.

Borstvoeding

Bij de subcutane toediening van hoge doses fenylacetaat (190-474 mg/kg) aan jonge ratten, werd een verminderde groei en toenemend verlies van neuronen vastgesteld, evenals een afname van myeline in het CZS. De rijping van de cerebrale synapsen was vertraagd en het aantal functionerende zenuwuiteinden in het cerebrum werd gereduceerd, hetgeen resulteerde in een verzwakte hersengroei. Het werd niet vastgesteld of fenylacetaat wordt uitgescheiden in de moedermelk, daarom dient AMMONAPS niet te worden ingenomen bij het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bij klinisch onderzoek met AMMONAPS ondervond 56% van de patiënten minstens één neveneffect en 78% van deze neveneffecten was niet verwant met AMMONAPS.

Neveneffecten hadden hoofdzakelijk betrekking op het voortplantingsstelsel en het maag-darmstelsel. In onderstaande lijst zijn ze samengevat, volgens orgaanstelsel, klasse en volgens frequentie. De frequentie is als volgt bepaald: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$) niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: Anemie, thrombocytopenie, leucopenie, leucocytose, thrombocythemie

Soms: Aplastische anemie, ecchymose

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Metabole acidose, alkalose, afname van eetlust

Psychische stoornissen

Vaak: Depressie, prikkelbaarheid

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Syncope, hoofdpijn

Hartaandoeningen

Vaak: Oedeem

Soms: Aritmie

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Buikpijn, braken, misselijkheid, constipatie, dysgeusie

Soms: Pancreatitis, maagzweer, rectale hemorrhagie, gastritis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Huiduitslag, abnormale lichaamsgeur

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: Renale acidose

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: Amenorroe, onregelmatige menstruatie

Onderzoeken

Vaak: Verlaagde bloed kalium, albumine, totaal proteïne en fosfaat. Verhoogde bloed alkaline fosfatase, transaminase, bilirubine, urinezuur, chloride, fosfaat en natrium. Gewichtstoename.

Een mogelijk geval van toxische reactie op AMMONAPS (450 mg/kg/d) werd gemeld bij een meisje van 18 jaar met anorexia dat een metabole encefalopathie ontwikkelde in verband met lactacidase, ernstige hypokaliëmie, pancytopenie, perifere neuropathie en pancreatitis. Na verlaging van de dosis herstelde ze op terugkerende episodes met pancreatitis na dat er tenslotte toe leidde dat de behandeling werd gestaakt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er deed zich slechts één geval van overdosering voor bij een kind van 5 maanden oud, een accidenteel en uniek toegediende doses van 10 g (1370 mg/kg). De patiënt vertoonde hierna diarree, geprikkeldheid en metabolische acidose met hypokaliëmie. De patiënt genas binnen 48 uur na een symptomatische behandeling.

Deze symptomen zijn consistent met de accumulatie van fenylacetaat, hetgeen een doses beperkende neurotoxiciteit toonde bij intraveneuze toediening aan doses tot 400 mg/kg/dag. De uitingen van neurotoxiciteit waren overwegend slaperigheid, vermoeidheid en licht gevoel in het hoofd. Minder voorkomende uitingen waren confusie, hoofdpijn, dysgeusie, hypacousie, desoriëntatie, verzwakt geheugen en verslechtering van een preëxistente neuropathie.

In het geval van overdosering dient de behandeling stopgezet te worden en dienen maatregelen genomen te worden ter ondersteuning van de vitale functies. Hemodialyse of peritoneale dialyse kunnen hulp bieden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: verschillende producten voor spijsverteringskanaal en stofwisseling, ATC-code: A16A X03.

Natriumfenylbutyraat is een *pro-drug* en wordt snel gemetaboliseerd tot fenylacetaat. Fenylacetaat is een metabolisch actief bestanddeel dat via acetylatie met glutamine conjugeert en fenylacetylglutamine vormt, dat vervolgens wordt uitgescheiden door de nieren. Op molair vlak is fenylacetylglutamine vergelijkbaar met ureum (ze bevatten elk 2 mol stikstof) en biedt daarom een alternatieve route voor de uitscheiding van stikstofafval. Op basis van studies naar de uitscheiding van fenylacetylglutamine bij patiënten met ureumcyclusstoornissen, kan geschat worden dat voor elke toegediende gram natriumfenylbutyraat tussen 0,12 en 0,15 g stikstof in de vorm van fenylacetylglutamine geproduceerd wordt. Zodoende verlaagt natriumfenylbutyraat hoge ammonia- en glutamineplasma'spiegels bij patiënten met ureumcyclusstoornissen. Een vroegtijdige diagnose en het

onmiddellijk starten van de behandeling zijn belangrijk teneinde de overlevingskansen en de klinische prognose te verbeteren.

Vroeger waren de *neonatale vormen* van ureumcyclusstoornissen bijna altijd fataal binnen het eerste levensjaar, zelfs bij behandeling met peritoneale dialyse en essentiële aminozuren of hun stikstofvrije analogen. Hemodialyse, het gebruik van alternatieve uitscheidingswegen voor stikstofafval (natriumfenylbutyraat, natriumbenzoaat en natriumfenylacetaat), een eiwitarm dieet en, in sommige gevallen, een supplement aan essentiële aminozuren, deed de overlevingskansen van pasgeborenen, waarbij de diagnose na de geboorte (doch binnen de eerste levensmaand) gesteld werd, toenemen tot ongeveer 80%. De meeste sterfgevallen kwamen voor tijdens een aanval van acute hyperammonemische encefalopatie. Een mentale achterstand kwam vaak voor bij patiënten met een neonatale vorm van de aandoening.

Bij patiënten waarbij de diagnose gesteld werd tijdens de zwangerschapsperiode en die behandeld werden vóór enige aanval van hyperammonemische encefalopatie, was de overleving 100%, maar zelfs deze patiënten vertoonden achteraf vaak een cognitieve verzwakking of andere neurologische gebreken.

Bij patiënten waarbij de aandoening pas *later* optrad, inclusief vrouwen heterozygotisch voor ornithinetranscarbamylase deficiëntie, en die herstelden van een aanval van hyperammonemische encefalopatie en daarna chronisch behandeld werden met een eiwitarm dieet en natriumfenylbutyraat, was de overlevingskans 98%. De meerderheid van de onderzochte patiënten had een IQ gaande van gemiddeld tot laag gemiddeld/op de rand van mentale achterstand. Hun cognitieve prestaties bleven relatief stabiel gedurende de fenylbutyraattherapie.

Een omkering van eerder bestaande neurologische beschadiging bij behandeling is onwaarschijnlijk en sommige patiënten blijven neurologisch achteruitgaan.

AMMONAPS kan levenslang noodzakelijk zijn, tenzij voor orthotopische levertransplantatie gekozen wordt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Fenylbutyraat wordt geoxideerd tot fenylacetaat, dat enzymatisch conjugeert met glutamine tot fenylacetylglutamine in lever en nieren. Fenylacetaat wordt ook gehydrolyseerd door esterasen in de lever en het bloed.

Plasma- en urineconcentraties van fenylbutyraat en zijn metabolieten werden verkregen na toediening van één enkele dosis natriumfenylbutyraat van 5 g aan nuchtere, gezonde volwassenen en na toediening van één enkele of herhaalde doses tot 20 g per dag bij patiënten met ureumcyclusstoornissen, hemoglobiнопaties en cirrose (ongecontroleerd onderzoek). De verdeling van fenylbutyraat en zijn metabolieten werd eveneens onderzocht bij kankerpatiënten na intraveneuze infusie van natriumfenylbutyraat (tot 2 g/m²) of fenylacetaat.

Absorptie

Fenylbutyraat wordt snel geabsorbeerd in nuchtere toestand. 15 Minuten na toediening van een enkele orale dosis natriumfenylbutyraat van 5 g, in tabletvorm, worden meetbare plasmaspiegels fenylbutyraat waargenomen. De gemiddelde tijd tot de maximale concentratie is 1,35 uur en de gemiddelde maximale concentratie bedraagt 218 µg/ml. De eliminatiehalfwaardetijd werd geschat op 0,8 uur.

De invloed van voedsel op de absorptie is onbekend.

Distributie

Het distributievolume van fenylbutyraat is 0,2 l/kg.

Biotransformatie

Meetbare plasmaspiegels fenylacetaat en fenylacetylglutamine werden waargenomen respectievelijk 30 en 60 minuten na toediening van een enkele dosis natriumfenylbutyraat van 5 g, in tabletvorm. De gemiddelde tijd tot maximale concentratie, gemiddeld respectievelijk 48,5 en 68,5 µg/ml, bedraagt respectievelijk 3,74 en 3,43 uur. De eliminatiehalfwaardetijd werd geschat op respectievelijk 1,2 en 2,4 uur.

Onderzoek met hoge intraveneuze doses fenylacetaat vertoonde een niet-lineaire farmacokinetiek, gekenmerkt door een verzadigbaar metabolisme tot fenylacetylglutamine met eliminatie-inductie. Herhaalde toediening van fenylacetaat toonde het bewijs van een inductie van de klaring. Bij de meerderheid van de patiënten met een ureumcyclusstoornis of hemoglobinopatie werden echter, na verscheidene doses fenylbutyraat (300-650 mg/kg/dag tot 20 g/dag), geen plasmaspiegels fenylacetaat waargenomen na een nuchtere nacht. Bij patiënten met een gestoorde leverfunctie kan de omzetting van fenylacetaat tot fenylacetylglutamine relatief trager verlopen. Na herhaalde orale toediening van natriumfenylbutyraat (20 g per dag in drie doses), vertoonden drie (van de 6) cirrosepatiënten op de derde dag van de behandeling blijvende fenylacetaat-plasmaspiegels die vijf maal hoger waren dan deze bekomen na de eerste dosis.

In gezonde vrijwilligers werden, naargelang het geslacht, verschillen waargenomen in de farmacokinetische parameters van fenylbutyraat en fenylacetaat (AUC en C_{max} ongeveer 30 - 50% hoger bij vrouwen) maar niet in deze van fenylacetylglutamine. Dit zou te wijten kunnen zijn aan de lipofiliciteit van natriumfenylbutyraat en de daaruit volgende verschillen in distributievolume.

Eliminatie

Ongeveer 80 - 100% van het medicijn wordt binnen 24 uur door de nieren uitgescheiden in de vorm van het conjugatieproduct, fenylacetylglutamine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Natriumfenylbutyraat was negatief in twee mutageniciteitstudies, de Ames-test en micronucleustest. Resultaten wijzen uit dat natriumfenylbutyraat geen mutageen effect uitoefent in de Ames-test, met en zonder metabolische activering.

De resultaten van de micronucleus test tonen aan dat natriumfenylbutyraat niet geacht wordt enig clastogeen effect uit te oefenen bij ratten, behandeld met toxische of niet-toxische doses (onderzocht 24 en 48 uur na één enkele orale toediening van 878 tot 2800 mg/kg). Carcinogeniteits- en vruchtbaarheidsstudies werden niet uitgevoerd met natriumfenylbutyraat.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijn cellulose
Magnesiumstearaat
Colloïdaal watervrij silica

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-flacons voorzien van een kindveilige dop met 250 of 500 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte geneesmiddelen of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08/12/1999

Datum van laatste hernieuwing: 08/12/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AMMONAPS 940 mg/g granulaat

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke gram granulaat bevat 940 mg natriumfenylbutyraat.

Eén kleine lepel AMMONAPS-granulaat bevat 149 mg natrium.

Eén middelgrote lepel AMMONAPS-granulaat bevat 408 mg natrium.

Eén grote lepel AMMONAPS-granulaat bevat 1200 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat.

Het granulaat is gebroken wit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

AMMONAPS is geïndiceerd als bijkomende therapie in de behandeling van chronische ureumcyclusstoornissen, veroorzaakt door deficiënties in carbamylfosfaatsynthetase, ornithinetranscarbamylase of argininosuccinaatsynthetase.

Het wordt voorgeschreven bij alle *neonatale vormen* (volledige enzymtekorten manifesteren zich binnen de eerste 28 levensdagen) en eveneens bij patiënten waarbij de aandoening pas *later* optreedt (gedeeltelijke enzymtekorten, vastgesteld na de eerste levensmaand) en met antecedenten van hyperammonemische encefalopathie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met AMMONAPS dient te gebeuren onder toezicht van een arts die ervaring heeft in de behandeling van ureumcyclusstoornissen.

AMMONAPS-granulaat dient oraal te worden toegediend (bij zuigelingen en kinderen die geen tabletten kunnen slikken en bij patiënten met dysfagie) of via een gastrostomie of nasogastrische sonde.

De dagelijkse dosis dient individueel te worden aangepast aan de eiwittolerantie van de patiënt en aan de dagelijkse eiwithoeveelheid die nodig is voor groei en ontwikkeling.

De gebruikelijke totale dagelijkse dosis natriumfenylbutyraat in klinisch onderzoek is:

- 450 - 600 mg/kg/dag voor pasgeborenen, zuigelingen en kinderen van minder dan 20 kg.
- 9,9 - 13,0 g/m²/dag voor kinderen van meer dan 20 kg, jongeren en volwassenen.

De veiligheid en doeltreffendheid van doses van meer dan 20 g/dag is niet aangetoond.

Therapeutische controle: De plasmaspiegels van ammonia, arginine, essentiële aminozuren (met name vertakte keten aminozuren), carnitine en eiwitserum dienen binnen de normale grenzen te blijven; het plasmaglutamineniveau dient onder 1.000 µmol/l gehouden te worden.

Voedingcontrole: AMMONAPS dient gecombineerd te worden met een eiwitarm dieet en, in sommige gevallen, aangevuld met essentiële aminozuren en carnitine.

Citruline- of argininesupplementen van 0,17 g/kg/dag of 3,8 g/m²/dag zijn nodig bij patiënten met een *neonatale vorm* van carbamylfosfaatsynthetase of ornithinetranscarbamylase deficiënties.

Een supplement van 0,4 - 0,7 g/kg/dag of 8,8 - 15,4 g/m²/dag in arginine is nodig voor patiënten met argininosuccinaatsynthetase deficiëntie.

Indien extra calorieën nodig zijn, is een eiwitvrij product aan te bevelen.

De totale dagelijkse dosis dient in gelijke doses verdeeld te worden en te worden ingenomen bij elke maaltijd of voeding (bv. 4-6 maal daags bij kleine kinderen). Bij orale toediening dient het granulaat gemengd te worden met vast voedsel (zoals aardappelpuree of appelmoes) of met vloeistof (zoals water, appelsap, sinaasappelsap of proteïnevrije flesvoeding voor zuigelingen).

Drie doseerlepels voor het afmeten van 1,2 g, 3,3 g of 9,7 g natriumfenylbutyraat zijn ingesloten. Schud de flacon lichtjes voor gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Zwangerschap.
- Borstvoeding.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

AMMONAPS-granulaat bevat 124 mg (5,4 mmol) natrium per gram natriumfenylbutyraat, overeenstemmend met 2,5 g (108 mmol) natrium per 20 g natriumfenylbutyraat, de maximale dagelijkse dosis. Voorzichtigheid is daarom geboden bij patiënten met een congestieve hartinsufficiëntie of ernstige nierinsufficiëntie en in klinische situaties die natriumretentie met oedeem inhouden.

Daar natriumfenylbutyraat gemetaboliseerd en uitgescheiden wordt via de lever en de nieren, dient AMMONAPS met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

Daar renale uitscheiding van fenylacetylglutamine een urinekaliumverlies kan induceren, dient serumkalium tijdens de therapie gecontroleerd te worden.

Zelfs tijdens behandeling kan acute hyperammonemische encefalopatie bij een aantal patiënten voorkomen.

Daar acute hyperammonemie een medische noodsituatie is, wordt behandeling met AMMONAPS afgeraden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van probenecide kan een invloed hebben op de renale uitscheiding van het conjugatieproduct van natriumfenylbutyraat.

Gevallen van hyperammonemie, veroorzaakt door haloperidol en valproaat, werden gepubliceerd. Corticosteroiden kunnen lichaamseiwitten afbreken en zodoende de ammoniaplasmaspiegel verhogen. Een frequentere controle van de ammoniaplasmaspiegel wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen ingenomen dienen te worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van dit geneesmiddel bij het innemen tijdens de zwangerschap werd niet vastgesteld. Experimenteel onderzoek bij dieren toonde een reproductieve toxiciteit aan, d.w.z. invloed op de ontwikkeling van de embryo of foetus. Prenatale blootstelling van jonge ratten aan fenylacetaat (de werkzame metaboliet van fenylbutyraat) veroorzaakte laesies in de piramidale cellen van de cortex; de dendritische uitsteeksels werden langer en dunner dan normaal en verminderden in aantal. Gezien het belang van deze resultaten in zwangere vrouwen niet bekend is, dient AMMONAPS niet tijdens de zwangerschap te worden ingenomen (zie rubriek 4.3).

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd MOETEN een doeltreffend voorbehoedmiddel gebruiken.

Borstvoeding

Bij de subcutane toediening van hoge doses fenylacetaat (190-474 mg/kg) aan jonge ratten, werd een verminderde groei en toenemend verlies van neuronen vastgesteld, evenals een afname van myeline in het CZS. De rijping van de cerebrale synapsen was vertraagd en het aantal functionerende zenuwuiteinden in het cerebrum werd gereduceerd, hetgeen resulteerde in een verzwakte hersengroei. Het werd niet vastgesteld of fenylacetaat wordt uitgescheiden in de moedermelk, daarom dient AMMONAPS niet te worden ingenomen bij het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bij klinisch onderzoek met AMMONAPS ondervond 56% van de patiënten minstens één neveneffect en 78% van deze neveneffecten was niet verwant met AMMONAPS.

Neveneffecten hadden hoofdzakelijk betrekking op het voortplantingsstelsel en het maag-darmstelsel. In onderstaande lijst zijn ze samengevat, volgens orgaanstelsel, klasse en volgens frequentie. De frequentie is als volgt bepaald: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$) niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: Anemie, thrombocytopenie, leucopenie, leucocytose, thrombocythemie

Soms: Aplastische anemie, ecchymose

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Metabole acidose, alkalose, afname van eetlust

Psychische stoornissen

Vaak: Depressie, prikkelbaarheid

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Syncope, hoofdpijn

Hartaandoeningen

Vaak: Oedeem

Soms: Aritmie

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Buikpijn, braken, misselijkheid, constipatie, dysgeusie

Soms: Pancreatitis, maagzweer, rectale hemorrhagie, gastritis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Huiduitslag, abnormale lichaamsgeur

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: Renale acidose

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: Amenorroe, onregelmatige menstruatie

Onderzoeken

Vaak: Verlaagde bloed kalium, albumine, totaal proteïne en fosfaat. Verhoogde bloed alkaline fosfatase, transaminase, bilirubine, urinezuur, chloride, fosfaat en natrium. Gewichtstoename.

Een mogelijk geval van toxische reactie op AMMONAPS (450 mg/kg/d) werd gemeld bij een meisje van 18 jaar met anorexia dat een metabole encefalopathie ontwikkelde in verband met lactacidase, ernstige hypokaliëmie, pancytopenie, perifere neuropathie en pancreatitis. Na verlaging van de dosis herstelde ze op terugkerende episodes met pancreatitis na dat er tenslotte toe leidde dat de behandeling werd gestaakt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er deed zich slechts één geval van overdosering voor bij een kind van 5 maanden oud, een accidenteel en uniek toegediende doses van 10 g (1370 mg/kg). De patiënt vertoonde hierna diarree, geprikkeldheid en metabolische acidose met hypokaliëmie. De patiënt genas binnen 48 uur na een symptomatische behandeling.

Deze symptomen zijn consistent met de accumulatie van fenylacetaat, hetgeen een doses beperkende neurotoxiciteit toonde bij intraveneuze toediening aan doses tot 400 mg/kg/dag. De uitingen van neurotoxiciteit waren overwegend slaperigheid, vermoeidheid en licht gevoel in het hoofd. Minder voorkomende uitingen waren confusie, hoofdpijn, dysgeusie, hypacousie, desoriëntatie, verzwakt geheugen en verslechtering van een preëxistente neuropathie.

In het geval van overdosering dient de behandeling stopgezet te worden en dienen maatregelen genomen te worden ter ondersteuning van de vitale functies. Hemodialyse of peritoneale dialyse kunnen hulp bieden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: verscheidene producten voor spijsverteringskanaal en stofwisseling, ATC-code: A16A X03.

Natriumfenylbutyraat is een *pro-drug* en wordt snel gemetaboliseerd tot fenylacetaat. Fenylacetaat is een metabolisch actief bestanddeel dat via acetylatie met glutamine conjugeert en fenylacetylglutamine vormt, dat vervolgens wordt uitgescheiden door de nieren. Op molair vlak is fenylacetylglutamine vergelijkbaar met ureum (ze bevatten elk 2 mol stikstof) en biedt daarom een alternatieve route voor de uitscheiding van stikstofafval. Op basis van studies naar de uitscheiding van fenylacetylglutamine bij patiënten met ureumcyclusstoornissen, kan geschat worden dat voor elke toegediende gram natriumfenylbutyraat tussen 0,12 en 0,15 g stikstof in de vorm van fenylacetylglutamine geproduceerd wordt. Zodoende verlaagt natriumfenylbutyraat hoge ammonia- en glutamineplasmaspiegels bij patiënten met ureumcyclusstoornissen. Een vroegtijdige diagnose en het

onmiddellijk starten van de behandeling zijn belangrijk teneinde de overlevingskansen en de klinische prognose te verbeteren.

Vroeger waren de *neonatale vormen* van ureumcyclusstoornissen bijna altijd fataal binnen het eerste levensjaar, zelfs bij behandeling met peritoneale dialyse en essentiële aminozuren of hun stikstofvrije analogen. Hemodialyse, het gebruik van alternatieve uitscheidingswegen voor stikstofafval (natriumfenylbutyraat, natriumbenzoaat en natriumfenylacetaat), een eiwitarm dieet en, in sommige gevallen, een supplement aan essentiële aminozuren, deed de overlevingskansen van pasgeborenen, waarbij de diagnose na de geboorte (doch binnen de eerste levensmaand) gesteld werd, toenemen tot ongeveer 80%. De meeste sterfgevallen kwamen voor tijdens een aanval van acute hyperammonemische encefalopatie. Een mentale achterstand kwam vaak voor bij patiënten met een neonatale vorm van de aandoening.

Bij patiënten waarbij de diagnose gesteld werd tijdens de zwangerschapsperiode en die behandeld werden vóór enige aanval van hyperammonemische encefalopatie, was de overleving 100%, maar zelfs deze patiënten vertoonden achteraf vaak een cognitieve verzwakking of andere neurologische gebreken.

Bij patiënten waarbij de aandoening pas *later* optrad, inclusief vrouwen heterozygotisch voor ornithinetranscarbamylase deficiëntie, en die herstelden van een aanval van hyperammonemische encefalopatie en daarna chronisch behandeld werden met een eiwitarm dieet en natriumfenylbutyraat, was de overlevingskans 98%. De meerderheid van de onderzochte patiënten had een IQ gaande van gemiddeld tot laag gemiddeld/op de rand van mentale achterstand. Hun cognitieve prestaties bleven relatief stabiel gedurende de fenylbutyraattherapie.

Een omkering van eerder bestaande neurologische beschadiging bij behandeling is onwaarschijnlijk en sommige patiënten blijven neurologisch achteruitgaan.

AMMONAPS kan levenslang noodzakelijk zijn, tenzij voor orthotopische levertransplantatie gekozen wordt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Fenylbutyraat wordt geoxideerd tot fenylacetaat, dat enzymatisch conjugeert met glutamine tot fenylacetylglutamine in lever en nieren. Fenylacetaat wordt ook gehydrolyseerd door esterasen in de lever en het bloed.

Plasma- en urineconcentraties van fenylbutyraat en zijn metabolieten werden verkregen na toediening van één enkele dosis natriumfenylbutyraat van 5 g aan nuchtere, gezonde volwassenen en na toediening van één enkele of herhaalde doses tot 20 g per dag bij patiënten met ureumcyclusstoornissen, hemoglobinopaties en cirrose (ongecontroleerd onderzoek). De verdeling van fenylbutyraat en zijn metabolieten werd eveneens onderzocht bij kankerpatiënten na intraveneuze infusie van natriumfenylbutyraat (tot 2 g/m²) of fenylacetaat.

Absorptie

Fenylbutyraat wordt snel geabsorbeerd in nuchtere toestand. 15 Minuten na toediening van een enkele orale dosis natriumfenylbutyraat van 5 g, in granulaatvorm, worden meetbare plasmaspiegels fenylbutyraat waargenomen. De gemiddelde tijd tot de maximale concentratie is 1 uur en de gemiddelde maximale concentratie bedraagt 195 µg/ml. De eliminatiehalfwaardetijd werd geschat op 0,8 uur.

De invloed van voedsel op de absorptie is onbekend.

Distributie

Het distributievolume van fenylbutyraat is 0,2 l/kg.

Biotransformatie

Meetbare plasmaspiegels fenylacetaat en fenylacetylglutamine werden waargenomen respectievelijk 30 en 60 minuten na toediening van een enkele dosis natriumfenylbutyraat van 5 g, in granulaatvorm. De gemiddelde tijd tot maximale concentratie, gemiddeld respectievelijk 45,3 en 62,8 µg/ml, bedraagt respectievelijk 3,55 en 3,23 uur. De eliminatiehalfwaardetijd werd geschat op respectievelijk 1,3 en 2,4 uur.

Onderzoek met hoge intraveneuze doses fenylacetaat vertoonde een niet-lineaire farmacokinetiek, gekenmerkt door een verzadigbaar metabolisme tot fenylacetylglutamine met eliminatie-inductie. Herhaalde toediening van fenylacetaat toonde het bewijs van een inductie van de klaring. Bij de meerderheid van de patiënten met een ureumcyclusstoornis of hemoglobinopatie werden echter, na verscheidene doses fenylbutyraat (300-650 mg/kg/dag tot 20 g/dag), geen plasmaspiegels fenylacetaat waargenomen na een nuchtere nacht. Bij patiënten met een gestoorde leverfunctie kan de omzetting van fenylacetaat tot fenylacetylglutamine relatief trager verlopen. Na herhaalde orale toediening van natriumfenylbutyraat (20 g per dag in drie doses), vertoonden drie (van de 6) cirrosepatiënten op de derde dag van de behandeling blijvende fenylacetaat-plasmaspiegels die vijf maal hoger waren dan deze bekomen na de eerste dosis.

In gezonde vrijwilligers werden, naargelang het geslacht, verschillen waargenomen in de farmacokinetische parameters van fenylbutyraat en fenylacetaat (AUC en C_{max} ongeveer 30 - 50% hoger bij vrouwen) maar niet in deze van fenylacetylglutamine. Dit zou te wijten kunnen zijn aan de lipofiliciteit van natriumfenylbutyraat en de daaruit volgende verschillen in distributievolume.

Eliminatie

Ongeveer 80 - 100% van het medicijn wordt binnen 24 uur door de nieren uitgescheiden in de vorm van het conjugatieproduct, fenylacetylglutamine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Natriumfenylbutyraat was negatief in twee mutageniciteitstudies, de Ames-test en micronucleustest. Resultaten wijzen uit dat natriumfenylbutyraat geen mutageen effect uitoefent in de Ames-test, met en zonder metabolische activering.

De resultaten van de micronucleus test tonen aan dat natriumfenylbutyraat niet geacht wordt enig clastogeen effect uit te oefenen bij ratten, behandeld met toxische of niet-toxische doses (onderzocht 24 en 48 uur na één enkele orale toediening van 878 tot 2800 mg/kg). Carcinogeniteits- en vruchtbaarheidsstudies werden niet uitgevoerd met natriumfenylbutyraat.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumstearaat
Colloïdaal watervrij silica

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-flacons voorzien van een kindveilige dop met 266 g of 532 g granulaat.
Er zijn drie maatlepels van verschillende maten bijgeleverd.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Aanbevolen wordt een opgehoopt doseerlepeltje uit de flacon te nemen en dit met een vlak oppervlak, bv. het lemmet van een mes, af te strijken. Dit geeft de volgende dosis natriumfenylbutyraat: kleine doseerlepel: 1,2 g, middelgrote doseerlepel: 3,3 g en grote doseerlepel: 9,7 g.

Wanneer de toediening via een sonde dient te gebeuren, is het mogelijk om AMMONAPS vóór gebruik op te lossen in water (oplosbaarheid van natriumfenylbutyraat is tot 5 g in 10 ml water). Het opgeloste granulaat vormt normaal gezien een melkwitte suspensie.

Wanneer AMMONAPS-granulaat gemengd dient te worden met voedsel (vast of vloeibaar) of water, is het belangrijk dat het mengsel onmiddellijk na het mengen ingenomen wordt.

Alle ongebruikte geneesmiddelen of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08/12/1999
Datum van laatste hernieuwing: 08/12/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

Niet van toepassing.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

BUITENVERPAKKING EN FLACONLABEL VOOR TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AMMONAPS 500 mg tabletten
natriumfenylbutyraat

2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL

Elke tablet bevat 500 mg natriumfenylbutyraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natrium, zie bijsluiter voor bijkomende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

250 tabletten
500 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ammonaps 500 mg
[alleen buitenverpakking]

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

BUITENVERPAKKING EN FLACONLABEL VOOR GRANULAAT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AMMONAPS 940 mg/g granulaat.
natriumfenylbutyraat

2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL

1 g granulaat bevat 940 mg natriumfenylbutyraat

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natrium, zie bijsluiter voor bijkomende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

266 g granulaat
532 g granulaat
Er zijn drie maatlepels van verschillende maten bijgeleverd.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar]

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor gebruikers

AMMONAPS 500 mg tabletten

Natriumfenylbutyraat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is AMMONAPS en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is AMMONAPS en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

AMMONAPS wordt voorgeschreven aan patiënten met stoornissen in de ureumcyclus. Patiënten met deze zeldzame aandoeningen hebben een gebrek aan bepaalde leverenzymen en kunnen daardoor geen stikstofafval verwijderen. Stikstof is een bouwstof van eiwitten en om die reden kan stikstof zich in het lichaam opstapelen na het eten van eiwitten. Stikstofafval, in de vorm van ammonia, is vooral giftig voor de hersenen en leidt in ernstige gevallen tot een vermindering in bewustzijn en tot coma.

AMMONAPS helpt het lichaam het stikstofafval te verwijderen, waardoor de hoeveelheid ammonia in uw lichaam minder wordt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- als u zwanger bent
- als u borstvoeding geeft
- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

- als u problemen heeft met slikken. AMMONAPS-tabletten kunnen klem komen te zitten in de slokdarm en kunnen zweren veroorzaken. Als u problemen heeft met slikken, kunt u beter AMMONAPS-granulaat gebruiken.
- als u een verminderde hartfunctie, een vermindering van uw nierfunctie of andere aandoening heeft, waarbij het natriumzoutgehalte van in dit geneesmiddel uw toestand kan verergeren.
- als u een verminderde nier- of leverfunctie heeft, omdat AMMONAPS via de nieren en de lever uit het lichaam verwijderd wordt.
- bij kleine kinderen, omdat ze de tabletten misschien niet kunnen doorslikken en dus kunnen stikken. Het gebruik van AMMONAPS-granulaat wordt hier aangeraden.

AMMONAPS dient gecombineerd te worden met een dieet met minder eiwitten dat door uw arts of diëtist voor u wordt opgesteld. U dient dit dieet nauwkeurig te volgen.

AMMONAPS kan het voorkomen van een acute verhoging van ammonia in het bloed niet volledig voorkomen en is niet geschikt voor deze behandeling, daar dit een medische noodsituatie is.

Indien u laboratoriumtesten nodig heeft, is het belangrijk dat u uw arts eraan herinnert dat u AMMONAPS gebruikt, omdat natriumfenylbutyraat bepaalde laboratoriumtestresultaten kan beïnvloeden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast AMMONAPS nog andere geneesmiddelen in, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het is vooral belangrijk uw arts op de hoogte te brengen als u medicijnen neemt die het volgende bevatten:

- valproïnezuur (een geneesmiddel tegen epilepsie),
- haloperidol (dat gebruikt wordt bij bepaalde psychotische stoornissen),
- corticosteroiden (geneesmiddelen die op cortison lijken en die gebruikt worden om pijn te bestrijden bij ontsteking),
- probenecide (voor het behandelen van hyperuricemie, teveel urinezuur in het bloed, wat voorkomt bij jicht).

Deze geneesmiddelen kunnen invloed hebben op de werking van AMMONAPS en u moet meer bloedonderzoeken laten uitvoeren. Als u niet zeker weet of uw medicijnen deze stoffen bevatten, moet u contact opnemen met uw dokter of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik AMMONAPS niet indien u zwanger bent, omdat dit geneesmiddel uw ongeboren baby kan beïnvloeden. Als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent, moet u tijdens de behandeling met AMMONAPS een doeltreffend voorbehoedmiddel gebruiken.

Gebruik AMMONAPS niet indien u borstvoeding geeft, omdat dit geneesmiddel in de moedermelk opgenomen kan worden en zo uw baby kan beïnvloeden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

AMMONAPS bevat natrium

Elke tablet AMMONAPS bevat 62 mg natrium. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdieet.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dosering

De dagelijkse dosis AMMONAPS wordt berekend op basis van uw eiwittolerantie, dieet en lichaamsgewicht of -oppervlak. U heeft daarom regelmatig een bloedonderzoek nodig, om de juiste dagelijkse dosis te bepalen. Uw arts zal u vertellen hoeveel tabletten u moet innemen.

Toedieningsmethode

AMMONAPS dient tijdens elke maaltijd in gelijk verdeelde doses te worden ingenomen via de mond (bijvoorbeeld driemaal daags). U dient AMMONAPS met een ruime hoeveelheid water in te nemen.

AMMONAPS moet ingenomen worden in combinatie met een speciaal eiwitarm dieet,

AMMONAPS-tabletten dienen niet aan kinderen gegeven te worden die geen tabletten kunnen doorslikken. In dit geval wordt AMMONAPS-granulaat aangeraden.

Het volgen van een dieet en van een behandeling zijn levenslang noodzakelijk, tenzij u een geslaagde levertransplantatie ondergaan heeft.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Patiënten die zeer hoge doses AMMONAPS hebben ingenomen, hebben het volgende ondervonden:

- slaperigheid, vermoeidheid, licht gevoel in het hoofd en minder vaak, confusie,
- hoofdpijn,
- veranderingen van smaak (smaakverstoringen),
- vermindering van het gehoor,
- desoriëntatie,
- aangetast geheugen,
- verergering van bestaande neurologische problemen.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of met de dienst spoedgevallen van het dichtstbijzijnde ziekenhuis voor een gepaste behandeling wanneer u één van deze symptomen ervaart.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem de volgende dosis zo snel mogelijk bij de volgende maaltijd. Zorg ervoor dat er ten minste drie (3) uur tussen twee doses zit. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De frequentie van mogelijke bijwerkingen staat hieronder vermeld.

Zeer vaak:	komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
Vaak:	komt voor bij meer dan 1 op de 100 en minder dan 1 op de 10 gebruikers
Soms:	komt voor bij meer dan 1 op de 1000 en minder dan 1 op de 100 gebruikers
Zelden:	komt voor bij meer dan 1 op de 10.000 en minder dan 1 op de 1000 gebruikers
Zeer zelden:	komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers
Onbekend:	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Bijwerkingen die zeer vaak voorkomen: onregelmatige menstruatiecyclus of uitblijven van de menstruatie. Indien u seksueel actief bent en uw menstruatiecyclus plotseling stopt, ga er dan niet direct vanuit dat dit door het gebruik van AMMONAPS komt; u kunt ook zwanger zijn (zie “Zwangerschap en borstvoeding” hierboven).

Bijwerkingen die vaak voorkomen: veranderingen in de bloedceltelling (rode cellen, witte cellen, bloedplaatjes), verminderde eetlust, depressie, prikkelbaarheid, hoofdpijn, flauwvallen, vloeistofretentie (vasthouden van vocht, waardoor zwelling optreedt), veranderingen van smaak (smaakverstoringen) buikpijn, braken, misselijkheid, constipatie, onaangename lichaamsgeur, huiduitslag, abnormale nierfunctie, gewichtstoename afwijkende laboratoriumtestwaarden.

Bijwerkingen die soms voorkomen: tekort aan rode bloedcellen als gevolg van beenmergdepressie, blauwe plekken, hartritmestoornis, rectale bloeding, maagirritatie, maagzweer, ontsteking van de alvleesklier.

Bij aanhoudend braken of bij onverwachte symptomen moet u onmiddellijk contact op nemen met uw arts.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via nationale meldsysteem zoals vermeld in **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangse V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de fles na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is natriumfenylbutyraat.
Elke tablet AMMONAPS bevat 500 mg natriumfenylbutyraat.
- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijn cellulose, magnesiumstearaat en colloïdaal watervrij silica.

Hoe ziet AMMONAPS eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

AMMONAPS-tabletten zijn gebroken wit, ovaal en gegraveerd met “UCY 500”.

De tabletten zijn verpakt in een plastic flacon met kindveilige dop. Elke flacon bevat 250 of 500 tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Zweden

Fabrikant

Bioglan AB
PO Box 50310
SE-202 13 Malmö
Zweden

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: informatie voor de gebruikers

AMMONAPS 940 mg/g granulaat Natriumfenylbutyraat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is AMMONAPS en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is AMMONAPS en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

AMMONAPS wordt voorgeschreven aan patiënten met stoornissen in de ureumcyclus. Patiënten met deze zeldzame aandoeningen hebben een gebrek aan bepaalde leverenzymen en kunnen daardoor geen stikstofafval verwijderen. Stikstof is een bouwstof van eiwitten en om die reden kan stikstof zich in het lichaam opstapelen na het eten van eiwitten. Stikstofafval, in de vorm van ammonia, is vooral giftig voor de hersenen en leidt in ernstige gevallen tot een vermindering in bewustzijn en tot coma.

AMMONAPS helpt het lichaam het stikstofafval te verwijderen, waardoor de hoeveelheid ammonia in uw lichaam minder wordt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- als u zwanger bent
- als u borstvoeding geeft
- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

- als u een verminderde hartfunctie, en vermindering van uw nierfunctie of andere aandoening heeft, waarbij het natriumzoutgehalte van dit geneesmiddel uw toestand kan verergeren.
- als u een verminderde nier- of leverfunctie heeft, omdat AMMONAPS via de nieren en de lever uit het lichaam verwijderd wordt.

AMMONAPS dient gecombineerd te worden met een dieet met minder eiwitten dat door uw arts of diëtist voor u wordt opgesteld. U dient dit dieet nauwkeurig te volgen.

AMMONAPS kan het voorkomen van een acute verhoging van ammonia in het bloed niet volledig voorkomen en is niet geschikt voor deze behandeling, daar dit een medische noodsituatie is.

Indien u laboratoriumtesten nodig heeft, is het belangrijk dat u uw arts eraan herinnert dat u AMMONAPS gebruikt, omdat natriumfenylbutyraat bepaalde laboratoriumtestresultaten kan beïnvloeden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast AMMONAPS nog andere geneesmiddelen in, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het is vooral belangrijk uw arts op de hoogte te brengen als u medicijnen neemt die het volgende bevatten:

- valproïnezuur (een geneesmiddel tegen epilepsie)
- haloperidol (dat gebruikt wordt bij bepaalde psychotische stoornissen)
- corticosteroiden (geneesmiddelen die op cortison lijken en die gebruikt worden om pijn te bestrijden bij ontsteking)
- probenecide (voor het behandelen van hyperuricemie, teveel urinezuur in het bloed, wat voorkomt bij jicht)

Deze geneesmiddelen zouden invloed kunnen hebben op de werking van AMMONAPS en u moet meer bloedonderzoeken laten uitvoeren. Als u niet zeker weet of uw medicijnen deze stoffen bevatten, moet u contact opnemen met uw dokter of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik AMMONAPS niet indien u zwanger bent, omdat dit geneesmiddel uw ongeboren baby kan beïnvloeden. Als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent, moet u tijdens de behandeling met AMMONAPS een doeltreffend voorbehoedmiddel gebruiken.

Gebruik AMMONAPS niet indien u borstvoeding geeft, omdat dit geneesmiddel in de moedermelk opgenomen kan worden en zo uw baby kan beïnvloeden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

AMMONAPS bevat natrium

Een kleine witte doseerlepel AMMONAPS-granulaat bevat 149 mg natrium.

Een middelgrote gele doseerlepel AMMONAPS-granulaat bevat 408 mg natrium.

Een grote blauwe doseerlepel AMMONAPS-granulaat bevat 1200 mg natrium.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dosering

De dagelijkse dosis AMMONAPS wordt berekend op basis van uw eiwittolerantie, dieet en lichaamsgewicht of -oppervlak. U heeft daarom regelmatig een bloedonderzoek nodig, om de juiste dagelijkse dosis te bepalen. Uw arts zal u vertellen hoeveel granulaat u moet innemen.

Toedieningsmethode

AMMONAPS dient in gelijk verdeelde doses te worden ingenomen via de mond, via een maagkatheter (een buisje dat door de onderbuik naar de maag) of via een neussonde (een buisje dat door de neus naar de maag gaat).

AMMONAPS moet gebruikt worden in combinatie met een speciaal eiwitarm dieet.

U dient AMMONAPS bij elke maaltijd of voeding in te nemen. Bij kleine kinderen kan dit 4 tot 6 keer per dag zijn.

Om de dosis af te meten:

- Schud de flacon lichtjes voor het openen
- Neem de juiste doseerlepel om de volgende hoeveelheid Ammonaps af te meten: 1,2 g = kleine witte lepel; 3,3 g = middelgrote gele lepel; 9,7 g = grote blauwe lepel
- Neem een opgehoopt doseerlepeltje uit de flacon
- Strijk dit met een glad oppervlak, bv. het lemmet van een mes, af om het overtollige granulaat te verwijderen
- Het granulaat dat in de doseerlepel achterblijft, is één volle doseerlepel
- Neem het juiste aantal doseerlepels granulaat uit de flacon

Inname via de mond

- Meng de afgemeten dosis met vast voedsel (zoals aardappelpuree of appelmoes) of vloeistof (zoals water, appelsap, sinaasappelsap of proteïnevrije flesvoeding voor zuigelingen) en neem het onmiddellijk na het mengen in.

Inname via een maagkatheter of neussonde

- Meng het granulaat met water totdat er geen droog granulaat meer over is (roeren versnelt de opname van granulaat). Wanneer het granulaat opgelost is in water, vormt dit een melkwitte vloeistof. Neem de oplossing onmiddellijk na het mengen in.

Het volgen van een dieet en van een behandeling zijn levenslang noodzakelijk, tenzij u een geslaagde levertransplantatie ondergaan heeft.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Patiënten die zeer hoge doses AMMONAPS hebben ingenomen, hebben het volgende ondervonden:

- slaperigheid, vermoeidheid, licht gevoel in het hoofd en minder vaak, confusie
- hoofdpijn
- veranderingen van smaak (smaakverstoringen)
- vermindering van het gehoor
- desoriëntatie
- aangetast geheugen
- verergering van bestaande neurologische problemen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of met de dienst spoedgevallen van het dichtstbijzijnde ziekenhuis voor een gepaste behandeling wanneer u één van deze symptomen ervaart.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem de volgende dosis zo snel mogelijk bij de volgende maaltijd. Zorg ervoor dat er ten minste drie (3) uur tussen twee doses zit. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De frequentie van mogelijke bijwerkingen staat hieronder vermeld.

Zeer vaak: komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

Vaak: komt voor bij meer dan 1 op de 100 en minder dan 1 op de 10 gebruikers

Soms: komt voor bij meer dan 1 op de 1000 en minder dan 1 op de 100 gebruikers

Zelden: komt voor bij meer dan 1 op de 10.000 en minder dan 1 op de 1000 gebruikers
Zeer zelden: komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers
Onbekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Bijwerkingen die zeer vaak voorkomen: onregelmatige menstruatiecyclus of uitblijven van de menstruatie. Indien u seksueel actief bent en uw menstruatiecyclus plotseling stopt, ga er dan niet direct vanuit dat dit door het gebruik van AMMONAPS komt; u kunt ook zwanger zijn (zie “Zwangerschap en borstvoeding” hierboven).

Bijwerkingen die vaak voorkomen: veranderingen van bloedceltelling (rode cellen, witte cellen, bloedplaatjes) verminderde eetlust depressie prikkelbaarheid hoofdpijn flauwvallen vloeistofretentie (vasthouden van vocht, waardoor zwelling optreedt) verstoringen van de smaak buikpijn braken, misselijkheid constipatie onaangename lichaamsgeur, huiduitslag abnormale nierfunctie - gewichtstoename afwijkende laboratoriumtestwaarden.

Bijwerkingen die soms voorkomen: gebrek aan rode bloedcellen als gevolg van beenmergdepressie blauwe plekken, hartritmestoornis, rectale bloeding, maagirritatie, maagzweer, ontsteking van de alvleesklier.

Bij aanhoudend braken of bij onverwachte symptomen moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts of apotheker.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de fles na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is natriumfenylbutyraat.
Eén gram AMMONAPS bevat 940 mg natriumfenylbutyraat.
- De andere stoffen in dit middel zijn calciumstearaat en colloïdaal watervrij silica.

Hoe ziet AMMONAPS eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

AMMONAPS-granulaat is gebroken wit.

Het granulaat is verpakt in een plastic flacon met kindveilige dop. Elke flacon bevat 266 g of 532 g granulaat. Er zijn drie lepels (een kleine witte lepel, een middelgrote gele lepel en grote blauwe lepel) meegeleverd voor het afmeten van uw dagelijkse dosis.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Zweden

Fabrikant

Bioglan AB
PO Box 50310
SE-202 13 Malmö
Zweden

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).