

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AMMONAPS 500 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 500 mg натриев фенилбутират.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка таблетка съдържа 2,7 mmol (62 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Таблетките са почти-бели, овални с изпъкнало релефно означение “UCY 500”.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

AMMONAPS е показан като помощна терапия при продължителното лечение на нарушения в урейния цикъл, включващи недостиг на карбамил-фосфатсинтетаза, орнитин-транскарбамилаза или аргинин-сукцинатсинтетаза.

Показан е при всички пациенти с неонатално начало на заболяването (пълен ензимен дефицит, изявяващ се през първите 28 дни от живота). Също така е показан при пациенти с късно начало на заболяването (частичен ензимен дефицит, проявяващ се след първия месец от раждането), при които има анамнеза за хиперамонемична енцефалопатия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с AMMONAPS трябва да се провежда от лекар с опит в лечението на нарушения в цикъла на уреята.

Приложението на AMMONAPS таблетки е показано при възрастни и деца, които могат да поглъщат таблетки и при възрастни. AMMONAPS се предлага и под формата на гранули за кърмачета, деца които не са в състояние да поглъщат таблетки и при пациенти с дисфагия.

Дневната доза трябва да се определя индивидуално според поносимостта на пациента към протеини и дневния прием на белтъчини в диетата, необходим за стимулиране на растежа и развитието.

Обичайната обща дневна доза натриев фенилбутират според клиничния опит е:

- 450 – 600 mg/kg/ден за деца с тегло под 20 kg
 - 9,9 – 13,0 g/m²/ден за деца с тегло над 20 kg, юноши и възрастни.
- Не е установена безопасността и ефикасността на дози, превишаващи 20 g/ден (40 таблетки).

Терапевтично наблюдение: Плазмените нива на амоняка, аргинина, есенциалните аминокиселини (особено аминокиселините с разклонени вериги), карнитина и серумните протеини трябва да се поддържат в нормалните граници. Глутаминът в плазмата трябва да се поддържа на нива под 1 000 µmol/l.

Хранителен режим: AMMONAPS трябва да се комбинира с ограничения в приеманите с храната протеини и в някои случаи с добавки на есенциални аминокиселини и карнитин.

Допълнителен прием на цитрулин или аргинин се изисква за пациенти с *неонатална форма* на карбамил-фосфатсинтезна или орнитин-транскарбамилазна недостатъчност с дозировка от 0,17 g/kg/ден или 3,8 g/m²/ден.

Допълнителен прием на аргинин се изисква за пациенти с диагноза дефицит на аргинин-сукцинатсинтезата с дозировка от 0,4 – 0,7 g/kg/ден или 8,8 – 15,4 g/m²/ден.

Ако се назначава допълнителен прием на калории, препоръчително е да се използва продукт без протеини.

Общата дневна доза AMMONAPS трябва да се разделя на равни количества и да се дава с всяко хранене (т.е. – три пъти дневно). Таблетките трябва да се приемат с голямо количество вода.

4.3 Противопоказания

- Бременност.
- Кърмене.
- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Таблетките AMMONAPS не трябва да се използват при пациенти с дисфагия заради потенциалния риск от улцерации на хранопровода, ако таблетките не преминат веднага в стомаха.

Този лекарствен продукт съдържа 62 mg натрий на таблетка, което е еквивалентно на 3% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием на натрий.

Максималната препоръчителна дневна доза на този продукт съдържа 2,5 g натрий, което е еквивалентно на 124% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием на натрий.

За AMMONAPS се счита, че е с високо съдържание на натрий. Това трябва да се вземе предвид, при пациенти, които са на диета с ниско съдържание на сол.

Следователно AMMONAPS трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност или тежка бъбречна недостатъчност, както и при клинични състояния, при които има задръжка на натрий с отоци.

Тъй като метаболизмът и екскрецията на натриевия фенилбутират се извършват от черния дроб и бъбреците, AMMONAPS трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност.

По време на лечението трябва да се наблюдава нивото на калия в серума, тъй като бъбречната екскреция на фенилацетилглутамин може да предизвика загуба на калий с урината.

Дори и по време на терапията при определен брой пациенти може да се появи остра хиперамонемична енцефалопатия.

AMMONAPS не се препоръчва за терапия на остра хиперамонемия, която изисква спешна интензивна медицинска помощ.

Ако децата не са в състояние да поглъщат таблетките, вместо това се препоръчва да се използва AMMONAPS гранули.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приемане с пробенцид може да засегне бъбречната екскреция на конюгирания метаболит на натриевия фенилбутират.

Публикувани са съобщения за предизвикана от халоперидол и валпроат хиперамонемия. Кортикостероидите могат да повишат разграждането на протеините в организма, като по този начин увеличат нивата на амоняка в плазмата. Когато прилагането на тези лекарства е наложително, се препоръчва по-често наблюдение на нивата на амоняка в плазмата.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не е установена безопасността на този лекарствен продукт за употреба при бременни жени. Оценката на експерименталните изпитвания върху животни показва репродуктивна токсичност, т.е. ефекти върху развитието на ембриона или плода. Пренаталната експозиция на малки пълхове на фенилацетат (активният метаболит на фенилбутирата) довежда до лезии в пирамидалните клетки на мозъчната кора. Дендритните израстъци са по-дълги и по-тънки от нормалните и с намален брой. Значението на тези данни при бременни жени не е известно, затова употребата на AMMONAPS по време на бременност е противопоказана (вж. точка 4.3). **Жените с детероден потенциал трябва да вземат ефективни мерки за контрацепция.**

Кърмене

При подкожно прилагане на високи дози фенилацетат (190 – 474 mg/kg) на малки пълхове са наблюдавани намалена пролиферация и увеличена загуба на неврони, както и намаляване на миелина в ЦНС. Забавено е узряването на синапсите в главния мозък, а броя на функциониращите нервни окончания е намален, което довежда до увреден растеж на мозъка. Не е изяснено дали фенилацетатът се секретира в майчиното мляко, поради което употребата на AMMONAPS по време на кърмене е противопоказана (вж. точка 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При клиничните изпитвания с AMMONAPS 56 % от пациентите са имали поне една нежелана лекарствена реакция, като 78 % от тези нежелани реакции са преценени като неотнасящи се към AMMONAPS. Нежеланите лекарствени реакции касаят основно репродуктивната и гастроинтестиналната системи.

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу в системно-органната класификация и по честота. Честотата се определя като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: анемия, тромбоцитопения, левкопения, левкоцитоза, тромбоцитоза

Нечести: апластична анемия, екхимоза

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: метаболитна ацидоза, алкалоза, намален апетит

Психични нарушения

Чести: депресия, раздразнителност

Нарушения на нервната система

Чести: синкоп, главоболие

Сърдечни нарушения

Чести: едем

Нечести: аритмия

Стомашино-чревни нарушения

Чести: коремни болки, повръщане, гадене, запек, дисгеузия.

Нечести: панкреатит, пептична язва, ректален кръвоизлив, гастрит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: обрив, патологична кожна миризма

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: ренална тубуларна ацидоза

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много чести: аменорея, нередовна менструация

Изследвания

Чести: намалени стойности в кръвта на калия, албумина, общия белтък и фосфатите. Увеличени нива в кръвта на алкалната фосфатаза, трансминазите, билирубина, пикочната киселина, хлоридите, фосфатите и натрия. Увеличено тегло.

Вероятен случай на токсична реакция към AMMONAPS (450 mg/kg/ден) беше съобщен при 18-годишна пациентка с анорексия, която разви метаболитна енцефалопатия, свързана с лактоацидоза, тежка хипокалиемия, панцитопения, периферна невропатия и панкреатит. Тя се възстанови след намаляване на дозировката, с изключение на пристъпи на рекурентен панкреатит, което в крайна сметка води до прекъсване на терапията.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Един случай на свръхдоза е наблюдаван при 5-месечно бебе с инцидентно приета единична доза от 10 g (1370 mg/kg). Пациентът развива диария, раздразнителност, метаболитна ацидоза с хипокалиемия. Пациентът се възстановява в рамките на 48 часа след симптоматично лечение.

Тези симптоми са в резултат на натрупването на фенилацетат, който показва ограничаваша дозировката невротоксичност при интравенозно приложение на дози до 400 mg/kg/ден. Проявите на невротоксичност са главно сънливост, умора и леко замаяване. По-редки прояви са обърканост, главоболие, променено вкусово усещане, хипакузис, дезориентация, намалена памет и влошаване на отпреди съществуваща невропатия.

В случай на предозиране прекъснете лечението и приложете палиативни средства.

Хемодиализата или перитонеалната диализа могат да са от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: различни продукти за храносмилателния тракт и метаболизма, АТС код: A16A X03.

Натриевият фенилбутират е предлекарство и бързо се метаболизира до фенилацетат. Фенилацетатът е метаболитно активно вещество, което се конюгира с глутамин чрез ацетилиране, за да образува фенилацетилглутамин, който след това се отделя от бъбреците. На моларна основа фенилацетилглутаминът е сравним с уреята (и двете съединения съдържат по 2 мола азот) и затова осигурява алтернативен път за екскрецията на отпадъчния азот. Въз основа на проучванията върху екскрецията на фенилацетилглутамин при пациенти с разстройство в цикъла на уреята е възможно да се изчисли, че на всеки приет грам натриев фенилбутират се произвеждат между 0,12 и 0,15 g азотен фенилацетилглутамин.

Като следствие, натриевият фенилбутират намалява повишените плазмени нива на амоняк и глутамин при пациенти с разстройство в цикъла на уреята.

Важно е да се отбележи, че ранната диагноза и незабавното започване на лечението подобряват преживяемостта и крайния изход.

В миналото *неонаталното проявление* на разстройство в цикъла на уреята е било почти винаги с летален изход през първата година от живота на новородените, дори след лечение с перитонеална диализа и есенциални аминокиселини или техните безазотни аналози. С въвеждане на хемодиализата, употребата на алтернативните пътища за екскреция на отпадъчния азот (натриев фенилбутират, натриев бензоат и натриев фенилацетат), ограничаването на приема на протеини в храната и, в някои случаи, допълнителният прием на есенциални аминокиселини, процента на преживяемост при новородените диагностицирани след раждането (но през първия месец от живота) нараства до почти 80 %, като повечето смъртни случаи настъпват при остра хиперамонемична енцефалопатия. Сред пациентите с неонатално проявление обаче се наблюдава висока честота на забавено умствено развитие.

При пациентите, диагностицирани по време на бременността и лекувани преди появата на пристъп на хиперамонемична енцефалопатия, преживяемостта е 100 %, но дори и сред тези пациенти, впоследствие при голям брой от тях, се проявяват нарушения в познавателните способности или други неврологични дефекти.

При пациентите с *късно проявена недостатъчност*, включително при жени, хетерозиготни по отношение на орнитин-гранскарбамилазната недостатъчност, които са се възстановили от хиперамонемична енцефалопатия и след това са лекувани продължително време чрез ограничение в хранителния прием на протеин и с натриев фенилбутират, процентът на преживяемост е 98 %. Мнозинството от тези пациенти, които са тествани, имат коефициент на интелигентност в границите на средна до нискостепенна/гранична умствена изостаналост. Познавателната им способност остава относително стабилна по време на лечението с фенилбутират.

Малко вероятно е терапията да доведе до обратно развитие на вече съществуващо неврологично увреждане, а при някои пациенти влошаването на неврологичния статус може да продължи.

Може да се наложи приемането на AMMONAPS да продължи пожизнено, освен ако не се избере провеждане на ортотопна трансплантация на черен дроб.

5.2 Фармакокинетични свойства

За фенилбутирата е известно, че се окислява до фенилацетат, който се конюгира ензимно с глутамин, за да образува фенилацетилглутамин в черния дроб и бъбреците. Също така фенилацетатът се хидролизира от естерази в черния дроб и кръвта.

Концентрациите на фенилбутират и неговите метаболити в плазмата и урината са определени при здрави възрастни, приели на гладно единична доза от 5 g натриев фенилбутират, и при пациенти с разстройство в цикъла на уреята, хемоглобинопатии и цироза, приели единична и

многократни перорални дози до 20 g/ден (неконтролирани изпитвания). Диспозицията на фенилбутирата и неговите метаболити са проучени и при раково болни пациенти след интравенозна инфузия на натриев фенилбутират (до 2 g/m²) или фенилацетат.

Абсорбция

Фенилбутиратът се абсорбира бързо при прием на гладно. След единична доза от 5 g натриев фенилбутират, приет перорално под формата на таблетки, се откриват измерими нива на фенилбутирата в плазмата 15 минути след приема на дозата. Средното време до пиковата концентрация е 1,35 часа, а средната пикова концентрация е 218 µg/ml. Периодът на полуелиминиране е приблизително 0,8 часа.

Не е известен ефектът, който приемът на храна има върху абсорбцията.

Разпределение

Обемът на разпределение на фенилбутирата е 0,2 l/kg.

Биотрансформация

След единична доза от 5 g натриев фенилбутират под формата на таблетка, измерими нива на фенилацетат и фенилацетилглутамин в плазмата се откриват съответно на 30 и 60 минути след приемане на дозата. Средното време до пиковата концентрация е съответно 3,74 и 3,43 часа, а средната пикова концентрация е съответно 48,5 и 68,5 µg/ml. Периодът на полуелиминиране се изчислява съответно на 1,2 и 2,4 часа.

Проучвания с високи интравенозни дози фенилбутират показват нелинейна фармакокинетика, характеризираща се с метаболизъм на насищане до фенилацетилглутамин. Има доказателства за индуциране на клирънс при приемане на повтарящи се дози фенилацетат.

При многократни дози фенилацетат има доказателства за индукция на клирънс.

При мнозинството пациенти с нарушения на урейния цикъл или хемоглобинопатии, приемащи различни дози фенилбутират (300 - 650 mg/kg/ден до 20 g/ден), обаче, не се откриват плазмени нива на фенилацетат при сутрешни изследвания на гладно. При пациенти с нарушена чернодробна функция преобразуването на фенилацетата във фенилацетилглутамин може да протече сравнително по-бавно. Трина пациенти с цироза (от 6 изследвани), приели многократни перорални дози натриев фенилбутират (20 g/ден разделени в три приема), на третия ден показват постоянни нива на фенилацетат в плазмата, които са пет пъти по-високи от достигнатите след първата доза.

При здрави доброволци са открити свързани с пола различия във фармакокинетичните параметри на фенилбутирата и фенилацетата (AUC и C_{max} около 30 - 50 % по-високи при жените), но не и при фенилацетилглутамин. Това може да се дължи на липофилността на натриевия фенилбутират и разликите в обема на разпределение вследствие на това.

Елиминиране

Приблизително 80 - 100 % от лекарственият продукт се отделя през бъбреците в рамките на 24 часа като конюгиран продукт – фенилацетилглутамин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Натриевият фенилбутират показва отрицателни резултати в 2 теста за мутагенност, т.е. – тест на Ames и микроядрен тест. Резултатите показват, че натриевият фенилбутират не предизвиква никакви мутагенни ефекти при теста по Ames с или без метаболитна активация.

Резултатите от микроядрения тест показват, че няма данни натриевия фенилбутират да има кластогенен ефект при плъхове, третирани с токсични или нетоксични дози (изследвани 24 до 48 часа след единична перорална доза от 878 до 2800 mg/kg). Не са провеждани изследвания с натриев фенилбутират за карциногенност и увреждане на фертилитета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Бутилки от полиетилен с висока плътност, с капачки със защита срещу отваряне от деца, съдържащи 250 или 500 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Швеция

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 08/12/1999
Дата на последно подновяване: 08/12/2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AMMONAPS 940 mg/g гранули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един грам гранули съдържа 940 mg натриев фенилбутират

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Една малка мерителна лъжичка гранули съдържа 6,5 mmol (149 mg) натрий.

Една средна мерителна лъжичка гранули съдържа 17,7 mmol (408 mg) натрий.

Една голяма мерителна лъжичка гранули съдържа 52,2 mmol (1200 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули

Гранулите са почти бели.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

AMMONAPS е показан като помощна терапия при продължителното лечение на нарушения в урейния цикъл, включващи недостиг на карбамил-фосфатсинтетаза, орнитин-транскарбамилаза или аргинин-сукцинатсинтетаза.

Показан е при всички пациенти с неонатално начало на заболяването (пълен ензимен дефицит, изявяващ се през първите 28 дни от живота). Също така е показан при пациенти с късно начало на заболяването (частичен ензимен дефицит, проявяващ се след първия месец от раждането), при които има анамнеза за хиперамонемична енцефалопатия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с AMMONAPS трябва да се провежда от лекар с опит в лечението на нарушения в цикъла на уреята.

Лекарственият продукт AMMONAPS на гранули трябва да се приема перорално (при кърмачета и деца, които не са в състояние да поглъщат таблетки, както и при пациенти с дисфагия), или да се прилага през гастростома или назогастрална сонда.

Дневната доза трябва да се определя индивидуално според поносимостта на пациента към протеини и дневния прием на белтъчини в диетата, необходим за стимулиране на растежа и развитието.

Обичайната обща дневна доза натриев фенилбутират според клиничния опит е:

- 450 – 600 mg/kg/ден за новородени, кърмачета и деца с тегло под 20 kg.
- 9,9 – 13,0 g/m²/ден за деца с тегло над 20 kg, юноши и възрастни.

Не е установена безопасността и ефикасността на дози, превишаващи 20 g/ден.

Терапевтично наблюдение: Плазмените нива на амоняка, аргинина, есенциалните аминокиселини (особено аминокиселините с разклонени вериги), карнитина и серумните

протеини трябва да се поддържат в нормалните граници. Глутаминът в плазмата трябва да се поддържа на нива под 1 000 $\mu\text{mol/l}$.

Хранителен режим: AMMONAPS трябва да се комбинира с ограничения в приеманите с храната протеини и в някои случаи с добавки на есенциални аминокиселини и карнитин.

Допълнителен прием на цитрулин или аргинин се изисква за пациенти с *неонатална форма* на карбамил-фосфатсинтетазна или орнитин-транскарбамилазна недостатъчност с дозировка от 0,17 g/kg/ден или 3,8 g/m²/ден.

Допълнителен прием на аргинин се изисква за пациенти с диагноза дефицит на аргинин-сукцинатсинтетазата с дозировка от 0,4 – 0,7 g/kg/ден или 8,8 – 15,4 g/m²/ден.

Ако се назначава допълнителен прием на калории, препоръчително е да се използва продукт без протеини.

Общата дневна доза трябва да бъде разделена на равни количества, приемани по време на всяко хранене (например, 4-6 пъти дневно при малки деца). Когато се приемат перорално, гранулите трябва да се смесват с нетечни храни (като картофено пюре или пасирани ябълки) или течни храни (като вода, ябълков сок, портокалов сок или свободни от белтъчини течни храни за кърмачета).

В опаковката са включени три дозиращи лъжички, които измерват съответно 1,2 g, 3,3 g или 9,7 g натриев фенилбутират. Леко разклатете бутилката преди отмерване.

4.3 Противопоказания

- Бременност.
- Кърмене.
- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка б.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Този лекарствен продукт съдържа 124 mg (5,4 mmol) натрий за грам натриев фенилбутират, еквивалентно на 6% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием на натрий.

Максималната препоръчителна дневна доза на този продукт съдържа 2,5 g натрий, което е еквивалентно на 124% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием на натрий.

За AMMONAPS се счита, че е с високо съдържание на натрий. Това трябва да се вземе предвид, при пациенти, които са на диета с ниско съдържание на сол. Следователно AMMONAPS трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност или тежка бъбречна недостатъчност, както и при клинични състояния, при които има задръжка на натрий с отоци.

Тъй като метаболизмът и екскрецията на натриевия фенилбутират се извършват от черния дроб и бъбреците, AMMONAPS трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност.

По време на лечението трябва да се наблюдава нивото на калия в серума, тъй като бъбречната екскреция на фенилацетилглутамин може да предизвика загуба на калий с урината.

Дори и по време на терапията при определен брой пациенти може да се появи остра хиперамонемична енцефалопатия.

AMMONAPS не се препоръчва за терапия на остра хиперамонемия, която изисква спешна интензивна медицинска помощ.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приемане с пробенецид може да засегне бъбречната екскреция на конюгирания метаболит на натриевия фенилбутират.

Публикувани са съобщения за предизвикана от халоперидол и валпроат хиперамонемия. Кортикостероидите могат да повишат разграждането на протеините в организма, като по този начин увеличат нивата на амоняка в плазмата. Когато прилагането на тези лекарства е наложително, се препоръчва по-често наблюдение на нивата на амоняка в плазмата.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не е установена безопасността на този лекарствен продукт за употреба при бременни жени. Оценката на експерименталните изпитвания върху животни показва репродуктивна токсичност, т.е. ефекти върху развитието на ембриона или плода. Пренаталната експозиция на малки пълхове на фенилацетат (активният метаболит на фенилбутирата) довежда до лезии в пирамидалните клетки на мозъчната кора. Дендритните израстъци са по-дълги и по-тънки от нормалните и с намален брой. Значението на тези данни при бременни жени не е известно, затова употребата на AMMONAPS по време на бременност е противопоказана (вж. точка 4.3). **Жените с детероден потенциал трябва да вземат ефективни мерки за контрацепция.**

Кърмене

При подкожно прилагане на високи дози фенилацетат (190 – 474 mg/kg) на малки пълхове са наблюдавани намалена пролиферация и увеличена загуба на неврони, както и намаляване на миелина в ЦНС. Забавено е узряването на синапсите в главния мозък, а броя на функциониращите нервни окончания е намален, което довежда до увреден растеж на мозъка. Не е изяснено дали фенилацетатът се секретира в майчиното мляко, поради което употребата на AMMONAPS по време на кърмене е противопоказана (вж. точка 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При клиничните изпитвания с AMMONAPS 56 % от пациентите са имали поне една нежелана лекарствена реакция, като 78 % от тези нежелани реакции са преценени като неотнасящи се към AMMONAPS. Нежеланите лекарствени реакции касаят основно репродуктивната и гастроинтестиналната системи.

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу в системно-органичната класификация и по честота. Честотата се определя като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: анемия, тромбоцитопения, левкопения, левкоцитоза, тромбоцитоза

Нечести: апластична анемия, екхимоза

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: метаболитна ацидоза, алкалоза, намален апетит

Психични нарушения

Чести: депресия, раздразнителност

Нарушения на нервната система

Чести: синкоп, главоболие

Сърдечни нарушения

Чести: едем

Нечести: аритмия

Стомашино-чревни нарушения

Чести: коремни болки, повръщане, гадене, запек, дисгезия

Нечести: панкреатит, пептична язва, ректален кръвоизлив, гастрит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: обрив, патологична кожна миризма

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: ренална тубуларна ацидоза

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много чести: аменорея, нередовна менструация

Изследвания

Чести: намалени стойности в кръвта на калия, албумина, общия белтък и фосфатите. Увеличени нива в кръвта на алкалната фосфатаза, трансаминазите, билирубина, пикочната киселина, хлоридите, фосфатите и натрия. Увеличено тегло.

Вероятен случай на токсична реакция към AMMONAPS (450 mg/kg/ден) беше съобщен при 18-годишна пациентка с анорексия, която разви метаболитна енцефалопатия, свързана с лактоацидоза, тежка хипокалиемия, панцитопения, периферна невропатия и панкреатит. Тя се възстанови след намаляване на дозировката, с изключение на пристъпи на рекурентен панкреатит, което в крайна сметка води до прекъсване на терапията.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Един случай на свръхдоза е наблюдаван при 5-месечно бебе с инцидентно приета единична доза от 10 g (1370 mg/kg). Пациентът развива диария, раздразнителност, метаболитна ацидоза с хипокалиемия. Пациентът се възстановява в рамките на 48 часа след симптоматично лечение.

Тези симптоми са в резултат на натрупването на фенилацетат, който показва ограничаваща дозировката невротоксичност при интравенозно приложение на дози до 400 mg/kg/ден. Проявите на невротоксичност са главно сънливост, умора и леко замайване. По-редки прояви са обърканост, главоболие, променено вкусово усещане, хипокализис, дезориентация, намалена памет и влошаване на отпреди съществуваща невропатия. В случай на предозиране прекъснете лечението и приложете палиативни средства. Хемодиализата или перитонеалната диализа могат да са от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: различни продукти за храносмилателния тракт и метаболизма, АТС код: A16A X03.

Натриевият фенилбутират е предлекарство и бързо се метаболизира до фенилацетат. Фенилацетатът е метаболитно активно вещество, което се конюгира с глутамин чрез ацетилиране, за да образува фенилацетилглутамин, който след това се отделя от бъбреците. На моларна основа фенилацетилглутаминът е сравним с уреята (и двете съединения съдържат по 2 мола азот) и затова осигурява алтернативен път за екскрецията на отпадъчния азот. Въз основа на проучванията върху екскрецията на фенилацетилглутамин при пациенти с разстройство в цикъла на уреята е възможно да се изчисли, че на всеки приет грам натриев фенилбутират се произвеждат между 0,12 и 0,15 g азотен фенилацетилглутамин. Като следствие, натриевият фенилбутират намалява повишените плазмени нива на амоняк и глутамин при пациенти с разстройство в цикъла на уреята.

Важно е да се отбележи, че ранната диагноза и незабавното започване на лечението подобряват преживяемостта и крайния изход.

В миналото *неонаталното проявление* на разстройства в цикъла на уреята е било почти винаги с летален изход през първата година от живота на новородените, дори след лечение с перитонеална диализа и есенциални аминокиселини или техните безазотни аналози. С въвеждане на хемодиализата, употребата на алтернативните пътища за екскреция на отпадъчния азот (натриев фенилбутират, натриев бензоат и натриев фенилацетат), ограничаването на приема на протеини в храната и, в някои случаи, допълнителният прием на есенциални аминокиселини, процента на преживяемост при новородените диагностицирани след раждането (но през първия месец от живота) нараства до почти 80 %, като повечето смъртни случаи настъпват при остра хиперамонемична енцефалопатия. Сред пациентите с неонатално проявление обаче се наблюдава висока честота на забавено умствено развитие.

При пациентите, диагностицирани по време на бременността и лекувани преди появата на пристъп на хиперамонемична енцефалопатия, преживяемостта е 100 %, но дори и сред тези пациенти, впоследствие при голям брой от тях, се проявяват нарушения в познавателните способности или други неврологични дефекти.

При пациентите с *късно проявена недостатъчност*, включително при жени, хетерозиготни по отношение на орнитин-транскарбамилазната недостатъчност, които са се възстановили от хиперамонемична енцефалопатия и след това са лекувани продължително време чрез ограничение в хранителния прием на протеин и с натриев фенилбутират, процентът на преживяемост е 98 %. Мнозинството от тези пациенти, които са тествани, имат коефициент на интелигентност в границите на средна до нискостепенна/гранична умствена изостаналост. Познавателната им способност остава относително стабилна по време на лечението с фенилбутират.

Малко вероятно е терапията да доведе до обратно развитие на вече съществуващо неврологично увреждане, а при някои пациенти влошаването на неврологичния статус може да продължи.

Може да се наложи приемането на AMMONAPS да продължи пожизнено, освен ако не се избере провеждане на ортотопна трансплантация на черен дроб.

5.2 Фармакокинетични свойства

За фенилбутирата е известно, че се окислява до фенилацетат, който се конюгира ензимно с глутамин, за да образува фенилацетилглутамин в черния дроб и бъбреците. Също така фенилацетатът се хидролизира от естерази в черния дроб и кръвта.

Концентрациите на фенилбутират и неговите метаболити в плазмата и урината са определени при здрави възрастни, приели на гладно единична доза от 5 g натриев фенилбутират, и при пациенти с разстройства в цикъла на уреята, хемоглобинопатии и цироза, приели единична и многократни перорални дози до 20 g/ден (неконтролирани изпитвания). Диспозицията на фенилбутирата и неговите метаболити са проучени и при раково болни пациенти след интравенозна инфузия на натриев фенилбутират (до 2 g/m²) или фенилацетат.

Абсорбция

Фенилбутиратът се абсорбира бързо при прием на гладно. След единична доза от 5 g натриев фенилбутират, приет перорално под формата на гранули, се откриват измерими нива на фенилбутирата в плазмата 15 минути след приема на дозата. Средното време до пиковата концентрация е 1 час, а средната пикова концентрация е 195 µg/ml. Периодът на полуелиминиране е приблизително 0,8 часа.

Не е известен ефектът, който приемът на храна има върху абсорбцията.

Разпределение

Обемът на разпределение на фенилбутирата е 0,2 l/kg.

Биотрансформация

След единична доза от 5 g натриев фенилбутират под формата на гранули, измерими нива на фенилацетат и фенилацетилглутамин в плазмата се откриват съответно на 30 и 60 минути след приемане на дозата. Средното време до пиковата концентрация е съответно 3,55 и 3,23 часа, а средната пикова концентрация е съответно 45,3 и 62,8 µg/ml. Периодът на полуелиминиране се изчислява съответно на 1,3 и 2,4 часа.

Проучвания с високи интравенозни дози фенилбутират показват нелинейна фармакокинетика, характеризираща се с метаболизъм на насищане до фенилацетилглутамин. Има доказателства за индуциране на клирънс при приемане на повтарящи се дози фенилацетат. При многократни дози фенилацетат има доказателства за индукция на клирънс.

При мнозинството пациенти с нарушения на урейнния цикъл или хемоглобинопатии, приемащи различни дози фенилбутират (300 – 650 mg/kg/ден до 20 g/ден), обаче, не се откриват плазмени нива на фенилацетат при сутрешни изследвания на гладно. При пациенти с нарушена чернодробна функция преобразуването на фенилацетата във фенилацетилглутамин може да протече сравнително по-бавно.

Трима пациенти с цироза (от 6 изследвани), приели многократни перорални дози натриев фенилбутират (20 g/ден разделени в три приема), на третия ден показват постоянни нива на фенилацетат в плазмата, които са пет пъти по-високи от достигнатите след първата доза.

При здрави доброволци са открити свързани с пола различия във фармакокинетичните параметри на фенилбутирата и фенилацетата (AUC и C_{max} около 30 – 50 % по-високи при жените), но не и при фенилацетилглутамин. Това може да се дължи на липофилността на натриевия фенилбутират и разликите в обема на разпределение вследствие на това.

Елиминиране

Приблизително 80 - 100 % от лекарственият продукт се отделя през бъбреците в рамките на 24 часа като конюгиран продукт - фенилацетилглутамин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Натриевият фенилбутират показва отрицателни резултати в 2 теста за мутагенност, т.е. – тест на Ames и микроядрен тест. Резултатите показват, че натриевият фенилбутират не предизвиква никакви мутагенни ефекти при теста по Ames с или без метаболитна активация.

Резултатите от микроядрения тест показват, че няма данни натриевия фенилбутират да има кластогенен ефект при плъхове, третирани с токсични или нетоксични дози (изследвани 24 до 48 часа след единична перорална доза от 878 до 2800 mg/kg). Не са провеждани изследвания с натриев фенилбутират за карциногенност и увреждане на фертилитета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Калциев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Бутилки от полиетилен с висока плътност, с капачка със защита срещу отваряне от деца, съдържащи 266 g или 532 g гранули.
Включени са три мерителни лъжички с различна вместимост.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Препоръчва се от бутилката да се извади една пълна мерителна лъжичка, която след това да се заравни с помощта на плоска повърхност, например острието на нож. Това осигурява следните дози: малка мерителна лъжичка – 1,2 g, средна мерителна лъжичка – 3,3 g и голяма мерителна лъжичка – 9,7 g натриев фенилбутират.

Когато лекарството трябва да бъде въведено чрез сонда е възможно AMMONAPS да се разтвори във вода непосредствено преди употреба (разтворимостта на натриевия фенилбутират е до 5 g в 10 ml вода). Моля обърнете внимание, че разтворените гранули обикновено образуват млечнобяла на цвят суспензия.

Когато AMMONAPS гранули трябва да бъдат добавени към храни, вода или други течности, получената смес трябва да бъде приета веднага.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Швеция

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/120/003 (266 g гранули)

EU/1/99/120/004 (532 g гранули)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 08/12/1999

Дата на последно подновяване: 08/12/2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

PATHEON France – BOURGOIN JALLIEU
40 boulevard de Champaret
BOURGOIN JALLIEU
38300
Франция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарствен продукт на ограничен режим на отпускане (Вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, раздел 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Неприложимо.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Неприложимо.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА ЗА ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AMMONAPS 500 mg таблетки
натриев фенилбутират

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка таблетка съдържа 500 mg натриев фенилбутират.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа натрий, вж. листовката в опаковката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

250 таблетки
500 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/120/001 200 таблетки
EU/1/99/120/002 500 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

AMMONAPS 500 mg
/само на външната опаковка/

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер}
SN: {номер}
NN: {номер}

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА ЗА ГРАНУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AMMONAPS 940 mg/g гранули
натриев фенилбутират

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 g гранули съдържа 940 mg натриев фенилбутират.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа натрий, вж. листовката в опаковката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

266 g гранули
532 g гранули
Включени са три мерителни лъжички с различна вместимост.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

/Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука./

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер}
SN: {номер}
NN: {номер}

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

AMMONAPS 500 mg таблетки натриев фенилбутират (Sodium phenylbutyrate)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява AMMONAPS и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете AMMONAPS
3. Как да приемате AMMONAPS
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате AMMONAPS
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява AMMONAPS и за какво се използва

AMMONAPS се предписва на пациенти с разстройства в цикъла на уреята. В организма на пациентите с тези редки заболявания има недостиг на определени чернодробни ензими и затова те не могат да елиминират отпадъчния азот. Азотът е градивен елемент на протеините и затова има натрупване на азот в тялото след консумация на протеини. Отпадъчният азот е под формата на амоняк, който е особено токсичен за мозъка и в тежките случаи води до нарушения на съзнанието и кома.

AMMONAPS помага на организма да елиминира отпадъчния азот, като намалява количеството амоняк във Вашето тяло.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете AMMONAPS

Не приемайте AMMONAPS:

- ако сте бременна;
- ако сте кърмачка;
- ако сте алергични към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете AMMONAPS:

- ако имате затруднения в гълтането, защото таблетките AMMONAPS биха могли да заседнат в хранопровода и да причинят язви. Ако имате затруднения в гълтането се препоръчва употреба на AMMONAPS на гранули.
- ако страдате от сърдечна недостатъчност, нарушена бъбречна функция или други заболявания, при които задръжката на натриевите соли, съдържащи се в това лекарство, може да влоши Вашето състояние.
- ако имате намалена функция на черния дроб или бъбреците, тъй като AMMONAPS се елиминира от тялото чрез черния дроб и бъбреците.
- когато се дава на малки деца, защото те могат да не са способни да глътнат таблетките и да се задавят. Вместо това се препоръчва да се използва AMMONAPS на гранули.

AMMONAPS трябва да се комбинира с бедна на протеини диета, назначена специално за Вас от лекар и специалист-диетолог. Трябва да спазвате тази диета старателно.

AMMONAPS не предотвратява напълно появата на остро повишаване на концентрацията на амоняка в кръвта и не е подходящ за лечение на това състояние, което изисква спешна интензивна медицинска помощ.

Ако се нуждаете от лабораторни изследвания е важно да напомните на Вашия лекар, че вземате AMMONAPS, защото натриевият фенилбутират може да повлияе на резултатите от определени лабораторни изследвания.

Други лекарства и AMMONAPS

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Особено важно е да уведомите Вашия лекар, ако приемате лекарства, съдържащи:

- валпроева киселина (антиепилептично лекарство),
- халоперидол (използван за някои психични нарушения),
- кортикостероиди (подобни на кортизон лекарства, употребявани за облекчение на възпалени части от тялото)
- пробенецид (за лечение на хиперурикемия, свързана с подагра).

Тези лекарства могат да променят ефектите на AMMONAPS и Вие ще се нуждаете от по-чести кръвни контролни изследвания. Ако не сте сигурни дали лекарствата Ви съдържат тези съставки, допитайте се за това до Вашия лекар или фармацевт.

Бременност и кърмене

Не използвайте AMMONAPS, ако сте бременна, защото това лекарство може да увреди плода Ви. Ако сте жена, която би могла да забременее, непременно използвайте надеждна контрацепция по време на лечението с AMMONAPS.

Не използвайте AMMONAPS, ако сте кърмачка, защото това лекарство може да премине в майчината кърма и да засегне бебето Ви.

Шофиране и работа с машини

Не са провеждани изследвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

AMMONAPS съдържа натрий

Всяка таблетка AMMONAPS съдържа 62 mg натрий.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако се нуждаете от 6 или повече таблетки дневно за продължителен период, особено ако Ви е препоръчано да спазвате диета с ниско съдържание на сол (натрий).

3. Как да приемате AMMONAPS

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка

Дневната доза на AMMONAPS се изчислява според Вашата поносимост към протеини, диета и телесно тегло или повърхност на тялото. Вие ще се нуждаете от редовни кръвни изследвания за определяне на точната дневна доза. Вашият лекар ще Ви каже по колко таблетки трябва да приемате.

Начин на приложение

Трябва да приемате AMMONAPS през устата на разпределени по равно дози по време на всяко хранене (например, три пъти дневно). Трябва да приемате AMMONAPS с голямо количество вода.

AMMONAPS трябва да се приема, като се спазва специална, бедна на протеини диета.

Таблетките AMMONAPS не трябва да се дават на деца, които не са в състояние да ги преглътнат. В тези случаи се препоръчва вместо таблетки да се използва AMMONAPS на гранули.

Необходимо е да бъдете на лечение и да спазвате диета през целия си живот освен, ако не бъдете подложен/а на успешна трансплантация на черен дроб.

Ако сте приели повече от необходимата доза AMMONAPS

Пациентите, приели много високи дози AMMONAPS, изпитват:

- сънливост, уморямост, замаяност и по-рядко – обърканост,
- главоболие,
- промени във вкуса (нарушения на вкуса),
- намален слух,
- дезориентация,
- отслабена памет,
- влошаване на съществуващи неврологични състояния.

Ако изпитате някой от тези симптоми трябва незабавно да се обърнете към Вашия лекар или към най-близкото спешно болнично отделение за провеждане на поддържащо лечение.

Ако сте пропуснали да приемете AMMONAPS

Трябва да вземете дозата при първа възможност при следващото Ви хранене.

Спазвайте изискването между две приети дози да са минали най-малко три (3) часа.

Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможните нежеланите реакции са изброени по-долу в зависимост от тяхната честота.

Много чести:	Засягат повече от 1 на 10
Чести:	Засягат 1 до 10 потребители на 100
Нечести:	Засягат 1 до 10 потребители на 1 000
Редки:	Засягат 1 до 10 потребители на 10 000
Много редки:	Засягат по-малко от 1 потребител на 10 000
С неизвестна честота	От наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата

Много чести нежелани реакции: нередовен менструален цикъл и спиране на менструалния цикъл. Ако сте жена, която води полов живот и цикълът Ви спре, не приемайте безрезервно, че това се дължи на приема на AMMONAPS. Ако това се случи, обсъдете го с Вашия лекар, защото липсата на менструация може да е в резултат на настъпила бременност (вижте раздела “Бременност и кърмене” по-горе).

Чести нежелани реакции: промени в броя на кръвните клетки (червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити), понижен апетит, депресия, раздразнителност, главоболие,

прималвяване, задръжка на течности (отоци), промени във вкуса (нарушения на вкуса), коремни болки, повръщане, гадене, запек, кожна миризма, обрив, нарушена бъбречна функция, повишаване на теллото, променени стойности на лабораторните изследвания.

Нечести нежелани реакции: намален брой на червените кръвни клетки поради подтискане на костния мозък, образуване на синини, промени в сърдечния ритъм, ректално кървене, дразнене на стомаха, язва на стомаха, възпаление на панкреаса.

Ако се появи упорито повръщане, трябва да се обърнете веднага към Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате AMMONAPS

Да се съхранява място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка и върху етикета на бутилката след надписа “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 30°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа AMMONAPS

- Активната съставка е натриев фенилбутират.
Всяка таблетка AMMONAPS съдържа 500 mg натриев фенилбутират.
- Другите съставки са микрокристална целулоза, магнезиев стеарат и силициев диоксид, колоиден безводен.

Как изглежда AMMONAPS и какво съдържа опаковката

Таблетките AMMONAPS са почти бели, овални с изпъкнало релефно означение “UCY 500”.

Таблетките са поставени в пластмасови бутилки с капачки със защита срещу отваряне от деца. Всяка бутилка съдържа 250 или 500 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Швеция

Производител

PATHEON France – BOURGOIN JALLIEU
40 boulevard de Champaret
BOURGOIN JALLIEU
38300

Франция

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Листовка: информация за потребителя

AMMONAPS 940 mg/g гранули

натриев фенилбутират (Sodium phenylbutyrate)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

В тази листовка:

1. Какво представлява AMMONAPS и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете AMMONAPS
3. Как да приемате AMMONAPS
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате AMMONAPS
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява AMMONAPS и за какво се използва

AMMONAPS се предписва на пациенти с разстройства в цикъла на уреята. В организма на пациентите с тези редки заболявания има недостиг на определени чернодробни ензими и затова те не могат да елиминират отпадъчния азот. Азотът е градивен елемент на протеините и затова има натрупване на азот в тялото след консумация на протеини. Отпадъчният азот е под формата на амоняк, който е особено токсичен за мозъка и в тежките случаи води до нарушения на съзнанието и кома.

AMMONAPS помага на организма да елиминира отпадъчния азот, като намалява количеството амоняк във Вашето тяло.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете AMMONAPS

Не приемайте AMMONAPS:

- ако сте бременна;
- ако сте кърмачка;
- ако сте алергични към активното вещество или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете AMMONAPS:

- ако страдате от сърдечна недостатъчност, нарушена бъбречна функция или други заболявания, при които задръжката на натриевите соли, съдържащи се в това лекарство може да влоши Вашето състояние.
- ако имате намалена функция на черния дроб или бъбреците, тъй като AMMONAPS се елиминира от тялото чрез черния дроб и бъбреците.

AMMONAPS трябва да се комбинира с бедна на протеини диета, назначена специално за Вас от лекар и специалист-диетолог. Трябва да спазвате тази диета старателно.

AMMONAPS не предотвратява напълно появата на остро повишаване на концентрацията на амоняка в кръвта и не е подходящ за лечение на това състояние, което изисква спешна интензивна медицинска помощ.

Ако се нуждаете от лабораторни изследвания е важно да напомните на Вашия лекар, че вземате AMMONAPS, защото натриевият фенилбутират може да повлияе на резултатите от определени лабораторни изследвания.

Други лекарства и AMMONAPS

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Особено важно е да уведомите Вашия лекар, ако приемате лекарства, съдържащи:

- валпроева киселина (антиепилептично лекарство),
- халоперидол (използван за някои психични нарушения),
- кортикостероиди (подобни на кортизон лекарства, употребявани за облекчение на възпалени части от тялото),
- пробенецид (за лечение на хиперурикемия, свързана с подагра)

Тези лекарства могат да променят ефектите на AMMONAPS и Вие ще се нуждаете от по-чести кръвни контролни изследвания. Ако не сте сигурни дали лекарствата Ви съдържат тези съставки, допитайте се за това до Вашия лекар или фармацевт.

Бременност и кърмене

Не използвайте AMMONAPS, ако сте бременна, защото това лекарство може да увреди плода Ви. Ако сте жена, която би могла да забременее, непременно използвайте надеждна контрацепция по време на лечението с AMMONAPS.

Не използвайте AMMONAPS, ако сте кърмачка, защото това лекарство може да премине в майчината кърма и да засегне бебето Ви.

Шофиране и работа с машини

Не са провеждани изследвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

AMMONAPS съдържа натрий

Една малка бяла мерителна лъжичка AMMONAPS гранули съдържа 149 mg натрий.

Една средна жълта мерителна лъжичка AMMONAPS гранули съдържа 408 mg натрий.

Една голяма синя мерителна лъжичка AMMONAPS гранули съдържа 1200 mg натрий.

Говорете с Вашия фармацевт или лекар, ако имате нужда от 2 или повече малки бели лъжички или 1 или повече средни жълти или големи сини лъжички дневно за продължителен период, особено ако Ви е препоръчано да спазвате диета с ниско съдържание на сол (натрий).

3. Как да премате AMMONAPS

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка

Дневната доза на AMMONAPS се изчислява според Вашата поносимост към протеини, диета и телесно тегло или повърхност на тялото. Вие ще се нуждаете от редовни кръвни изследвания за

определяне на точната дневна доза. Вашият лекар ще Ви каже какво количество гранули трябва да приемате.

Начин на приложение

Трябва да приемате AMMONAPS на разпределени по равно дози през устата, през гастростома (тръба, въведена през коремната стена и достигаща до стомаха) или назогастрална сонда (тръба, въведена през носа и достигаща до стомаха).

AMMONAPS трябва да се приема, като се спазва специална, бедна на протеини диета.

Трябва да приемате AMMONAPS по време на всяко хранене. При малки деца това може да става 4 до 6 пъти дневно.

За да измерите дозата:

- Разклатете леко бутилката, преди да я отворите;
- Използвайте подходящата лъжичка, за да пригответе следното количество Ammonaps: 1,2 g = малка бяла лъжичка, 3,3 g = средна жълта лъжичка и 9,7 g = голяма синя лъжичка;
- Извадете от бутилката една пълна лъжичка гранули с връх;
- Прекарайте плоска повърхност, напр. тъпата страна на нож, през горната част на лъжичката за отстраняване на излишъка от гранули;
- Останалите в лъжичката гранули представляват една пълна лъжичка;
- Извадете точно назначен брой така напълнени мерителни лъжички с гранули от бутилката.

При приемане през устата

Смесете измерената доза с твърди храни (като картофено пюре или пасирани ябълки) или течни храни (като вода, ябълков сок, портокалов сок или изкуствено мляко (течни храни) без протеини за кърмачета) и я приемете веднага след смесване.

За пациенти с гастростома или назогастрална сонда

Смесете с вода, докато не останат сухи гранули (разбъркването на разтвора помага за разтваряне на гранулите).

След разтваряне на гранулите във вода се получава млечно-бяла течност. Приемете разтвора веднага след смесване.

Необходимо е да бъдете на лечение и да спазвате диета през целия си живот освен, ако не бъдете подложен/а на успешна трансплантация на черен дроб.

Ако сте приели повече от необходимата доза AMMONAPS

Пациентите, приели много високи дози AMMONAPS, изпитват:

- сънливост, уморяемост, замаяност и по-рядко – обърканост,
- главоболие,
- промяна във вкуса (нарушения на вкуса),
- намален слух,
- дезориентация,
- отслабена памет,
- влошаване на съществуващи неврологични състояния.

Ако изпитате някой от тези симптоми трябва незабавно да се обърнете към Вашия лекар или към най-близкото спешно болнично отделение за провеждане на поддържащо лечение.

Ако сте пропуснали да приемете AMMONAPS

Трябва да вземете дозата при първа възможност при следващото Ви хранене.

Спазвайте изискването между две приети дози да са минали най-малко три (3) часа.

Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможните нежеланите реакции са изброени по-долу в зависимост от тяхната честота.

Много чести:	Засягат повече от 1 на 10
Чести:	Засягат 1 до 10 потребители на 100
Нечести:	Засягат 1 до 10 потребители на 1 000
Редки:	Засягат 1 до 10 потребители на 10 000
Много редки:	Засягат по-малко от 1 потребители на 10 000
С неизвестна честота:	От наличните данни не може да бъде направена оценка

Много чести нежелани реакции: нередовен менструален цикъл и спиране на менструалния цикъл. Ако сте жена, която води полов живот и цикълът Ви спре, не приемайте безрезервно, че това се дължи на приема на AMMONAPS. Ако това се случи, обсъдете го с Вашия лекар, защото липсата на менструация може да е в резултат на настъпила бременност (вж. раздела “Бременност и кърмене” по-горе).

Чести нежелани реакции: промени в броя на кръвните клетки (червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити), понижен апетит, депресия, раздразнителност, главоболие, прималяване, задръжка на течности (отоци), промени във вкуса (нарушения на вкуса), коремни болки, повръщане, гадене, запек, кожна миризма, обрив, нарушена бъбречна функция, повишаване на теллото, променени стойности на лабораторните изследвания.

Нечести нежелани реакции: намален брой на червените кръвни клетки поради подтискане на костния мозък, образуване на синини, промени в сърдечния ритъм, ректално кървене, дразнене на стомаха, язва на стомаха, възпаление на панкреаса.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Ако се появи упорито повръщане, трябва да се обърнете веднага към Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате AMMONAPS

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху етикета на бутилката след надписа “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 25°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа AMMONAPS

- Активната съставка е натриев фенилбутират.
Един грам AMMONAPS гранули съдържа 940 mg натриев фенилбутират.
- Другите съставки са калциев стеарат и силициев диоксид, колоиден безводен.

Как изглежда AMMONAPS и какво съдържа опаковката

Гранулите AMMONAPS са почти бели на цвят.

Гранулите са поставени в пластмасови бутилки с капачки със защита срещу отваряне от деца. Всяка бутилка съдържа 266 g или 532 g гранули. Включени са три мерителни лъжички (малка бяла лъжичка, средна жълта лъжичка и голяма синя лъжичка) за измерване на Вашата дневна доза.

Притежател на разрешението за употреба

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Швеция

Производител

PATHEON France – BOURGOIN JALLIEU
40 boulevard de Champaret
BOURGOIN JALLIEU
38300
Франция

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>