

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AMMONAPS 500 mg tablety.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje natrii phenylbutyras 500 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 2,7 mmol (62 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Téměř bílé oválné tablety označené „UCY 500“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

AMMONAPS je indikován jako pomocná léčba v průběhu chronické terapie poruch metabolismu močoviny, zahrnujících deficit karbamoylfosfátsyntetázy, ornitin-karbamoyltransferázy nebo argininosukcinátsyntetázy.

Je indikován u všech pacientů s *časnou/neonatální formou* tohoto onemocnění (kompletní deficit enzymu, objevující se v průběhu prvních 28 dnů života). Je také indikován u pacientů s *pozdní formou* tohoto onemocnění (částečný deficit enzymu, který se objevuje po prvním měsíci života), kteří mají v anamnéze hyperamonemickou encefalopatii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem AMMONAPS by měla být prováděna pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou poruch metabolismu močoviny.

Použití přípravku AMMONAPS tablety je indikováno u dospělých a dětí, které jsou schopny polknout tablety. AMMONAPS je rovněž k dispozici jako granule pro kojence a děti které nejsou schopny polykat tablety a pro pacienty s dysfagií.

Denní dávka by měla být upravena podle individuálních potřeb na základě tolerance bílkovin a takového denního příjmu bílkovin v potravě, který je nutný pro podporu růstu a vývoje.

Obvyklá celková denní dávka natrium-fenylbutyrátu v klinické praxi je:

- 450 - 600 mg/kg/den u dětí s tělesnou hmotností do 20 kg,
- 9,9 - 13,0 g/m²/den u dětí s tělesnou hmotností vyšší než 20 kg, dospívajících a dospělých.

Bezpečnost a účinnost dávek nad 20 g/den (40 tablet) nebyla stanovena.

Monitorování léčby: Plazmatické hladiny amoniaku, argininu, esenciálních aminokyselin (zejména aminokyselin s rozvětveným řetězcem), karnitinu a sérových proteinů by měly být udržovány v normálním rozmezí. Hladina glutaminu v plazmě by měla být udržována na hladinách pod 1 000 μmol/l.

Péče o výživu: Přípravek AMMONAPS musí být užíván v kombinaci s omezením příjmu bílkovin ve stravě, a v některých případech se suplementací esenciálních aminokyselin a karnitinu.

Suplementace citrulinem a argininem je nutná u pacientů s diagnózou *neonatální formy* deficitu karbamoylfosfátsyntetázy nebo ornitin-karbamoyltransferázy v dávkách 0,17 g/kg/den nebo 3,8 g/m²/den.

Suplementace argininem je nutná u pacientů s diagnózou deficitu argininosukcinátsyntetázy v dávkách 0,4 - 0,7 g/kg/den nebo 8,8 - 15,4 g/m²/den.

Je-li indikována nízkokalorická suplementace, je doporučován produkt neobsahující bílkoviny.

Celková denní dávka tablet AMMONAPS by měla být rozdělena do stejných dávek a užívána s každým jídlem (např. třikrát denně). Tablety se zapíjejí velkým množstvím vody.

4.3 Kontraindikace

- těhotenství,
- kojení,
- hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

AMMONAPS tablety se nesmí používat u pacientů s dysfagií vzhledem k možnému riziku jícnových vředů, pokud se tablety nedostanou rychle do žaludku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 62 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá 3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO.

Maximální doporučená denní dávka tohoto přípravku obsahuje 2,5 g sodíku, což odpovídá 124 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO.

AMMONAPS je považován za přípravek s vysokým obsahem sodíku. To je třeba obzvláště zohlednit u jedinců, kteří mají předepsanou dietu s nízkým obsahem soli.

Jelikož v metabolismu a vylučování natrium-fenylbutyrátu se účastní játra a ledviny, měl by být přípravek AMMONAPS užíván s opatrností u pacientů s nedostatečností funkce jater a ledvin.

Během léčby se mají monitorovat hladiny kalía v séru, protože vylučování fenylacetylglutaminu ledvinami může indukovat ztráty kalía močí.

U řady pacientů se může objevit akutní hyperamonemická encefalopatie, i když jsou léčeni.

AMMONAPS se nedoporučuje k léčbě akutní hyperamonemie, která představuje naléhavý zdravotní stav.

Pokud děti nechtějí polykat tablety, doporučujeme jim místo toho podávat granule AMMONAPS

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání probenecidu může ovlivnit vylučování konjugátu natrium-fenylbutyrátu ledvinami.

Byly publikovány zprávy o hyperamonemii indukované haloperidolem a valproátem. Kortikosteroidy mohou vyvolat rozpad tělesných proteinů a zvýšení plazmatických hladin amoniaku. Je doporučováno častější monitorování plazmatických hladin amoniaku při užívání těchto léků.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost tohoto léčivého přípravku v průběhu těhotenství nebyla stanovena. Hodnocení experimentálních studií u zvířat prokázalo reprodukční toxicitu, tj. účinky na vývoj embrya nebo plodu. Působení fenylacetátu (účinný metabolit fenylbutyrátu) na mláďata krys v prenatalní fázi vývoje mělo za následek léze kortikálních pyramidových buněk; dendritické trny byly delší a tenčí oproti normálu a vyskytovaly se v nižším počtu. Význam těchto údajů pro těhotné ženy není znám; užívání přípravku AMMONAPS je tedy v průběhu těhotenství kontraindikováno (viz bod 4.3).

Ženy, u kterých existuje možnost otěhotnění, musí používat účinnou metodu antikoncepce.

Kojení

U mláďat potkanů, kterým byly podávány podkožně vysoké dávky fenylacetátu (190 – 474 mg/kg), byla pozorována snížená proliferace a zvýšený úbytek neuronů, a rovněž snížení myelinu v CNS. Dozrávání mozkových synapsí bylo zpomalené a byl snížen počet funkčních nervových zakončení v mozku, což mělo za následek poruchu růstu mozku. Jelikož nebylo stanoveno, zda je fenylacetát vylučován do mateřského mléka, je použití přípravku AMMONAPS kontraindikováno v průběhu kojení (viz bod 4.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích s přípravkem AMMONAPS mělo 56 % pacientů nejméně jednu nežádoucí příhodu a 78 % těchto nežádoucích příhod bylo považováno za nesouvisející s přípravkem AMMONAPS.

Nežádoucí účinky postihovaly převážně reprodukční a gastrointestinální systém.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v následující tabulce podle tělesných systémů a jejich výskytu. Výskyt je definovaný jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), neznámé (na základě dostupných dat nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: anémie, trombocytopenie, leukopenie, leukocytóza, trombocytóza

Méně časté: aplastická anémie, ekchymóza

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: metabolická acidóza, alkalóza, snížení chuti k jídlu

Psychiatrické poruchy

Časté: deprese, podrážděnost

Poruchy nervového systému

Časté: synkopa, bolest hlavy

Srdeční poruchy

Časté: otoky

Méně časté: arytmie

Gastrointestinální poruchy

Časté: bolesti břicha, zvracení, nevolnost, zácpa, dysgeusie

Méně časté: pankreatitida, peptický vřed, krvácení z konečníku, gastritida

Poruchy kůže a podkoží

Časté: vyrážka, abnormální pach kůže

Poruchy ledvin a močových cest

Časté: renální tubulární acidóza

Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů

Velmi časté: amenorea, nepravidelné menstruační krvácení

Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde

Časté: snížení hladiny draslíku, albuminu, celkové bílkoviny a fosfátu. Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, transamináz, bilirubinu, kyseliny močové, chloridů, fosfátu a sodíku. Zvýšení tělesné hmotnosti.

Byl popsán případ pravděpodobné toxické reakce na přípravek AMMONAPS (450 mg/kg/den) u 18leté pacientky s anorexií, u které se vyvinula metabolická encefalopatie s laktátovou acidózou, těžkou hypokalemií, pancytopenií, periferní neuropatií a pankreatitidou. Po snížení dávky se pacientka uzdravila s výjimkou epizod recidivující pankreatitidy, která nakonec urychlila vysazení léčby.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Vyskytl se jeden případ předávkování u 5měsíčního dítěte jako náhodné požití dávky 10 g (1370 mg/kg). U pacienta se vyskytl průjem, podrážděnost a metabolická acidóza s hypokalémií. Tyto příznaky u pacienta vymizely během 48 hodin po symptomatické terapii.

Tyto příznaky odpovídají akumulaci fenylacetátu, která se projevila jako neurotoxicita limitovaná dávkou při intravenózním podávání v dávkách do 400 mg/kg/den. Mezi projevy neurotoxicity patřily hlavně somnolence, únava a omámení; méně častými projevy neurotoxicity byly zmatenost, bolesti hlavy, porucha chuti, snížení sluchu, dezorientace, porucha paměti a exacerbace přítomné neuropatie. V případě předávkování je nutno přerušit léčbu a zahájit podpůrná opatření. Hemodialýza nebo peritoneální dialýza může být prospěšná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: přípravky pro léčbu různých poruch trávicího traktu a metabolismu, ATC kód: A16AX03.

Natrium-fenylbutyrát je prekurzor a je rychle metabolizován na fenylacetát. Fenylacetát je metabolicky aktivní sloučenina, jež se acetylací konjuguje s glutaminem a tvoří fenylacetylglutamin, který je vylučován ledvinami. Molární množství fenylacetylglutaminu je srovnatelné s močovinou (každý obsahuje 2 mol dusíku), a poskytuje tedy alternativní prostředek pro vylučování odpadního dusíku. Na základě studií sledujících vylučování fenylacetylglutaminu u pacientů s poruchami metabolismu močoviny je možno odhadnout, že na každý podaný gram natrium-fenylbutyrátu se vytvoří mezi 0,12 a 0,15 g fenylacetylglutaminu.

Výsledkem toho je, že natrium-fenylbutyrát snižuje zvýšené plasmatické hladiny amoniaku a glutaminu u pacientů s poruchami metabolismu močoviny.

Je důležité stanovit diagnózu v časně fázi a zahájit léčbu okamžitě, aby došlo ke zlepšení přežívání a klinického výsledku.

Dříve měla *neonatální forma* poruchy metabolismu močovininy během prvního roku života téměř vždy fatální průběh, a to i v případech, že byla léčena peritoneální dialýzou a esenciálními aminokyselinami, nebo pomocí jejich analog neobsahujících dusík. Při hemodialýze došlo při použití alternativních metabolických cest vylučování odpadního dusíku (natrium-fenylbutyrát, natrium-benzoát a natrium-fenylacetát), omezení bílkovin ve stravě a v některých případech suplementace esenciálními aminokyselinami ke zvýšení přežívání na téměř 80 % u novorozenců, u nichž byla diagnóza stanovena po porodu (ale v průběhu prvního měsíce života), a většina úmrtí se vyskytla v průběhu ataky akutní hyperamonemické encefalopatie. U pacientů s neonatální formou onemocnění byl zaznamenán vysoký výskyt mentální retardace.

U pacientů, u nichž byla stanovena diagnóza v průběhu těhotenství a kteří byli léčeni před výskytem ataky hyperamonemické encefalopatie, bylo přežívání 100 %, ale i u těchto pacientů došlo k mnoha následným poruchám kognitivních funkcí a k neurologickým výpadkům.

U pacientů s *pozdní formou deficitu*, včetně žen s heterozygotní formou deficitu ornitin-karbamoyltransferázy, kteří překonali hyperamonemickou encefalopatii a byli dlouhodobě léčeni omezením bílkovin ve stravě a natrium-fenylbutyrátem, byl výskyt přežívání 98 %. Většina pacientů měla výsledky IQ testů v průměru odpovídajícímu nízkému průměru/hraničnímu rozmezí mentální retardace. Výkonnost jejich rozpoznávacích funkcí zůstala relativně stabilní v průběhu užívání fenylbutyrátu.

Exacerbace existujícího neurologického postižení není během léčby pravděpodobná a u některých pacientů může perzistovat neurologická porucha.

Je možné, že přípravek AMMONAPS bude nutno užívat po celý život, jestliže nedojde k provedení ortotopické transplantace jater.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Je známo, že fenylbutyrát je oxidován na fenylacetát, který pomocí enzymatické konjugace s glutaminem v játrech a ledvinách tvoří fenylacetylglutamin. Fenylacetát je také hydrolyzován pomocí esteráz v játrech a krvi.

Koncentrace fenylbutyrátu a jeho metabolitů v plazmě a moči byly získány u normálních dospělých jedinců nalačno, kteří dostávali natrium-fenylbutyrát v jednotlivých dávkách 5 g, a u pacientů s poruchou metabolismu močovininy, hemoglobinopatiemi a cirhózou, kteří dostávali natrium-fenylbutyrát v jednotlivých a opakovaných perorálních dávkách do 20 g/den (nekontrolované studie). Farmakokinetika fenylbutyrátu a jeho metabolitů byla také sledována u pacientů s nádorovým onemocněním po intravenózní aplikaci natrium-fenylbutyrátu (do 2 g/m²) nebo fenylacetátu v infuzi.

Absorpce

Fenylbutyrát se rychle vstřebává při podmínkách nalačno. Po jednorázové perorální dávce 5 g natrium-fenylbutyrátu v tabletách byly zaznamenány měřitelné plazmatické hladiny fenylbutyrátu 15 minut po podání dávky. Průměrná doba pro dosažení maximální koncentrace je 1,35 hodiny a průměrná maximální koncentrace je 218 µg/ml. Eliminační poločas byl přibližně 0,8 hodiny. Účinek potravy na absorpci není známý.

Distribuce

Distribuční objem fenylbutyrátu je 0,2 l/kg.

Biotransformace

Po jednotlivé dávce 5 g natrium-fenylbutyrátu v tabletách byly zaznamenány měřitelné plazmatické hladiny fenylacetátu 30 minut a fenylacetylglutaminu 60 minut po podání dávky. Průměrná doba pro dosažení maximální koncentrace je 3,74 hodiny, respektive 3,43 hodiny, a průměrná maximální koncentrace je 48,5 µg/ml, respektive 68,5 µg/ml. Eliminační poločas byl přibližně 1,2 hodiny, respektive 2,4 hodiny.

Studie u vysokých dávek fenylacetátu podaného intravenózně prokázaly nelineární farmakokinetiku charakterizovanou saturabilním metabolismem u fenylacetylglutaminu. Opakované dávkování fenylacetátu prokázalo indukci clearance.

U většiny pacientů s poruchou metabolismu močoviny nebo s hemoglobinopatiemi, kteří dostávali různé dávky fenylbutyrátu (300 – 650 mg/kg/den až do 20 g/den), nebyla zaznamenána žádná plasmatická hladina fenylacetátu ráno nalačno. U pacientů s poruchou funkce jater může být přeměna fenylacetátu na fenylacetylglutamin relativně pomalejší. Tři pacienti s cirhózou jater (z celkem 6 pacientů), kteří užívali opakované perorální dávky natrium-fenylbutyrátu (20 g/den ve třech dávkách), měli ustálené plasmatické hladiny fenylacetátu třetí den, které byly pětikrát vyšší než hladiny dosažené po první dávce.

U zdravých dobrovolníků byly nalezeny rozdíly u pohlaví ve farmakokinetických parametrech fenylbutyrátu a fenylacetátu (AUC a C_{max} byly přibližně o 30 - 50 % vyšší u žen), ale tyto rozdíly se neobjevily u fenylacetylglutaminu. To může být způsobeno lipofilitou natrium-fenylbutyrátu a následnými rozdíly v distribučním objemu.

Eliminace

Přibližně 80-100 % léčivého přípravku je vyloučeno ledvinami v průběhu 24 hodin ve formě konjugátu – fenylacetylglutaminu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Natrium-fenylbutyrát byl negativní ve dvou testech na mutagenní vlastnosti, tj. Amesově testu a mikronukleárním testu. Výsledky naznačují, že natrium-fenylbutyrát nevyvolal žádné mutagenní účinky u Amesova testu s metabolickou aktivací nebo bez ní.

Výsledky mikronukleárního testu naznačují, že natrium-fenylbutyrát neměl žádné klastogenní účinky u potkanů, kteří dostávali toxické nebo netoxické dávky (24 a 48 hodin po jednorázovém podání dávek od 878 do 2 800 mg/kg). Studie sledující kancerogenní vlastnosti a účinky na fertilitu nebyly u natrium-fenylbutyrátu provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Láhve z polyetylénu vysoké hustoty (HDPE) s bezpečnostními víčky, která zabraňují otevření dětmi, obsahující 250 nebo 500 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Immedica Pharma AB
SE-113 29 Stockholm
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/99/120/001 (250 tablety)
EU/1/99/120/002 (500 tablet)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. prosince 1999
Datum posledního prodloužení registrace: 8. prosince 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AMMONAPS 940 mg/g granule

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram granulí obsahuje natrii phenylbutyras 940 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna malá lžička granulí obsahuje 6,5 mmol (149 mg) sodíku.

Jedna středně velká lžička granulí obsahuje 17,7 mmol (408 mg) sodíku.

Jedna velká lžička granulí obsahuje 52,2 mmol (1200 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Granule.

Granule špinavě bílé barvy.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

AMMONAPS je indikován jako pomocná léčba v průběhu chronické terapie poruch metabolismu močoviny, zahrnujících deficit karbamoylfosfátsyntetázy, ornitin-karbamoyltransferázy nebo argininosukcinátsyntetázy.

Je indikován u všech pacientů s *časnou/neonatální formou* tohoto onemocnění (kompletní deficit enzymu, objevující se v průběhu prvních 28 dnů života). Je také indikován u pacientů s *pozdní formou* tohoto onemocnění (částečný deficit enzymu, který se objevuje po prvním měsíci života), kteří mají v anamnéze hyperamonemickou encefalopatii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem AMMONAPS by měla být prováděna pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou poruch metabolismu močoviny.

AMMONAPS granule se podává ústy (kojencům a dětem, které nejsou schopny polknout tablety a pacientům s dysfagií) nebo prostřednictvím gastrostomie nebo nasogastrické sondy.

Denní dávka by měla být upravena podle individuálních potřeb na základě tolerance bílkovin a takového denního příjmu bílkovin v potravě, který je nutný pro podporu růstu a vývoje.

Obvyklá celková denní dávka natrium-fenylbutyrátu v klinické praxi je:

- 450 - 600 mg/kg/den u novorozenců, kojenců a dětí s tělesnou hmotností do 20 kg,
- 9,9 - 13,0 g/m²/den u dětí s tělesnou hmotností vyšší než 20 kg, dospívajících a dospělých.

Bezpečnost a účinnost dávek nad 20 g/den nebyla stanovena.

Monitorování léčby: Plazmatické hladiny amoniaku, argininu, esenciálních aminokyselin (zejména aminokyselin s rozvětveným řetězcem), karnitinu a sérových proteinů by měly být udržovány v normálním rozmezí. Hladina glutaminu v plazmě by měla být udržována na hladinách pod 1 000 μmol/l.

Péče o výživu: Přípravek AMMONAPS musí být užíván v kombinaci s omezením příjmu bílkovin ve stravě, a v některých případech se suplementací esenciálních aminokyselin a karnitinu.

Suplementace citrulinem a argininem je nutná u pacientů s diagnózou *neonatální formy* deficitu karbamoylfosfát-syntetázy nebo ornitin-karbamoyltransferázy v dávkách 0,17 g/kg/den nebo 3,8 g/m²/den.

Suplementace argininem je nutná u pacientů s diagnózou deficitu argininosukcinát-syntetázy v dávkách 0,4 - 0,7 g/kg/den nebo 8,8 - 15,4 g/m²/den.

Je-li indikována nízkokalorická suplementace, je doporučován produkt neobsahující bílkoviny.

Celková denní dávka by měla být stejnoměrně rozdělena a podávána s každým jídlem nebo krmením (např. 4 – 6krát denně u malých dětí). Při podávání ústy mají být granule smíchány s jídlem v pevné formě (např. bramborová kaše nebo jablečné pyré) nebo s tekutinami (např. voda, jablečný džus, pomerančový džus nebo dětské výživy bez obsahu bílkovin).

K dispozici jsou tři odměrné lžičky, které umožňují dávkování 1,2 g, 3,3 g, nebo 9,7 g natrium-fenylbutyrátu. Před dávkováním lahvičku lehce protřepejte.

4.3 Kontraindikace

- těhotenství,
- kojení,
- hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tento léčivý přípravek obsahuje 124 mg (5,4 mmol) sodíku na gram natrium-fenylbutyrátu, což odpovídá 6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO.

Maximální doporučená denní dávka tohoto přípravku obsahuje 2,5 g sodíku, což odpovídá 124 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO.

AMMONAPS je považován za přípravek s vysokým obsahem sodíku. To je třeba obzvláště zohlednit u jedinců, kteří mají předepsanou dietu s nízkým obsahem soli.

Přípravek AMMONAPS by měl být tedy užíván s opatrností u pacientů s městnavým srdečním selháním nebo těžkou formou renální insuficience a u klinických stavů s retencí sodíku s otoky.

Jelikož v metabolismu a vylučování natrium-fenylbutyrátu se účastní játra a ledviny, měl by být přípravek AMMONAPS užíván s opatrností u pacientů s nedostatečností funkce jater a ledvin.

Během léčby se mají monitorovat hladiny kalía v séru, protože vylučování fenylacetylglutaminu ledvinami může indukovat ztráty kalía močí.

U řady pacientů se může objevit akutní hyperamonemická encefalopatie, i když jsou léčeni.

AMMONAPS se nedoporučuje k léčbě akutní hyperamonemie, která představuje naléhavý zdravotní stav.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání probenecidu může ovlivnit vylučování konjugátu natrium-fenylbutyrátu ledvinami.

Byly publikovány zprávy o hyperamonemii indukované haloperidolem a valproátem. Kortikosteroidy mohou vyvolat rozpad tělesných proteinů a zvýšení plazmatických hladin amoniaku. Je doporučováno častější monitorování plazmatických hladin amoniaku při užívání těchto léků.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost tohoto léčivého přípravku v průběhu těhotenství nebyla stanovena. Hodnocení experimentálních studií u zvířat prokázalo reprodukční toxicitu, tj. účinky na vývoj embrya nebo plodu. Působení fenylacetátu (účinný metabolit fenylbutyrátu) na mláďata krys v prenatální fázi vývoje mělo za následek léze kortikálních pyramidových buněk; dendritické trny byly delší a tenčí oproti normálu a vyskytovaly se v nižším počtu. Význam těchto údajů pro těhotné ženy není znám; užívání přípravku AMMONAPS je tedy v průběhu těhotenství kontraindikováno (viz bod 4.3).

Ženy, u kterých existuje možnost otěhotnění, musí používat účinnou metodu antikoncepce.

Kojení

U mláďat potkanů, kterým byly podávány podkožně vysoké dávky fenylacetátu (190 – 474 mg/kg), byla pozorována snížená proliferace a zvýšený úbytek neuronů, a rovněž snížení myelinu v CNS. Dozrívání mozkových synapsí bylo zpomalené a byl snížen počet funkčních nervových zakončení v mozku, což mělo za následek poruchu růstu mozku. Jelikož nebylo stanoveno, zda je fenylacetát vylučován do mateřského mléka, je použití přípravku AMMONAPS kontraindikováno v průběhu kojení (viz bod 4.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích s přípravkem AMMONAPS mělo 56 % pacientů nejméně jednu nežádoucí příhodu a 78 % těchto nežádoucích příhod bylo považováno za nesouvisející s přípravkem AMMONAPS.

Nežádoucí účinky postihovaly převážně reprodukční a gastrointestinální systém.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v následující tabulce podle tělesných systémů a jejich výskytu. Výskyt je definovaný jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), neznámé (na základě dostupných dat nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: anémie, trombocytopenie, leukopenie, leukocytóza, trombocytóza

Méně časté: aplastická anémie, ekchymóza

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: metabolická acidóza, alkalóza, snížení chuti k jídlu

Psychiatrické poruchy

Časté: deprese, podrážděnost

Poruchy nervového systému

Časté: synkopa, bolesti hlavy

Srdeční poruchy

Časté: otoky

Méně časté: arytmie

Gastrointestinální poruchy

Časté: bolesti břicha, zvracení, nevolnost, zácpa, dysgeusie

Méně časté: pankreatitida, peptický vřed, krvácení z konečníku, gastritida

Poruchy kůže a podkoží

Časté: vyrážka, abnormální pach kůže

Poruchy ledvin a močových cest

Časté: renální tubulární acidóza

Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů

Velmi časté: amenorea, nepravidelné menstruační krvácení

Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde

Časté: snížení hladiny draslíku, albuminu a celkové bílkoviny a fosfátu. Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, transamináz, bilirubinu, kyseliny močové, chloridů, fosfátu a sodíku. Zvýšení tělesné hmotnosti.

Byl popsán případ pravděpodobné toxické reakce na přípravek AMMONAPS (450 mg/kg/den) u 18leté pacientky s anorexií, u které se vyvinula metabolická encefalopatie s laktátovou acidózou, těžkou hypokalemií, pancytopenií, periferní neuropatií a pankreatitidou. Po snížení dávky se pacientka uzdravila s výjimkou epizod recidivující pankreatitidy, která nakonec urychlila vysazení léčby.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Vyskytl se jeden případ předávkování u 5měsíčního dítěte jako náhodné požití dávky 10 g (1 370 mg/kg). U pacienta se vyskytl průjem, podrážděnost a metabolická acidóza s hypokalemií. Tyto příznaky u pacienta vymizely během 48 hodin po symptomatické terapii.

Tyto příznaky odpovídají akumulaci fenylacetátu, která se projevila jako neurotoxicita limitovaná dávkou při intravenózním podávání v dávkách do 400 mg/kg/den. Mezi projevy neurotoxicity patřily hlavně somnolence, únava a omámení; méně častými projevy neurotoxicity byly zmatenost, bolesti hlavy, porucha chuti, snížení sluchu, dezorientace, porucha paměti a exacerbace přítomné neuropatie. V případě předávkování je nutno přerušit léčbu a zahájit podpůrná opatření. Hemodialýza nebo peritoneální dialýza může být prospěšná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: přípravek pro léčbu různých poruch trávicího traktu a metabolismu, ATC kód: A16AX03.

Natrium-fenylbutyrát je prekurzor a je rychle metabolizován na fenylacetát. Fenylacetát je metabolicky aktivní sloučenina, jež se acetylací konjuguje s glutaminem a tvoří fenylacetylglutamin, který je vylučován ledvinami. Molární množství fenylacetylglutaminu je srovnatelné s močovinou (každý obsahuje 2 mol dusíku), a poskytuje tedy alternativní prostředek pro vylučování odpadního dusíku. Na základě studií sledujících vylučování fenylacetylglutaminu u pacientů s poruchami metabolismu močoviny je možno odhadnout, že na každý podaný gram natrium-fenylbutyrátu se vytvoří mezi 0,12 a 0,15 g fenylacetylglutaminu.

Výsledkem toho je, že natrium-fenylbutyrát snižuje zvýšené plasmatické hladiny amoniaku a glutaminu u pacientů s poruchami metabolismu močoviny.

Je důležité stanovit diagnózu v časně fázi a zahájit léčbu okamžitě, aby došlo ke zlepšení přežívání a klinického výsledku.

Dříve měla *neonatální forma* poruchy metabolismu močoviny během prvního roku života téměř vždy fatální průběh, a to i v případech, že byla léčena peritoneální dialýzou a esenciálními aminokyselinami, nebo pomocí jejich analog neobsahujících dusík. Při hemodialýze došlo při použití alternativních metabolických cest vylučování odpadního dusíku (natrium-fenylbutyrát, natrium-benzoát a natrium-fenylacetát), omezení bílkovin ve stravě a v některých případech suplementace esenciálními aminokyselinami ke zvýšení přežívání na téměř 80 % u novorozenců, u nichž byla diagnóza stanovena po porodu (ale v průběhu prvního měsíce života), a většina úmrtí se vyskytla v průběhu ataky akutní hyperamonemické encefalopatie. U pacientů s neonatální formou onemocnění byl zaznamenán vysoký výskyt mentální retardace.

U pacientů, u nichž byla stanovena diagnóza v průběhu těhotenství a kteří byli léčeni před výskytem ataky hyperamonemické encefalopatie, bylo přežívání 100 %, ale i u těchto pacientů došlo k mnoha následným poruchám kognitivních funkcí a k neurologickým výpadkům.

U pacientů s *pozdní formou deficitu*, včetně žen s heterozygotní formou deficitu ornitin-karbamoyltransferázy, kteří překonali hyperamonemickou encefalopatii a byli dlouhodobě léčeni omezením bílkovin ve stravě a natrium-fenylbutyrátem, byl výskyt přežívání 98 %. Většina pacientů měla výsledky IQ testů v průměru odpovídajícímu nízkému průměru/hraničnímu rozmezí mentální retardace. Výkonnost jejich rozpoznávacích funkcí zůstala relativně stabilní v průběhu užívání fenylbutyrátu.

Exacerbace existujícího neurologického postižení není během léčby pravděpodobná a u některých pacientů může perzistovat neurologická porucha.

Je možné, že přípravek AMMONAPS bude nutno užívat po celý život, jestliže nedojde k provedení ortotopické transplantace jater.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Je známo, že fenylbutyrát je oxidován na fenylacetát, který pomocí enzymatické konjugace s glutaminem v játrech a ledvinách tvoří fenylacetylglutamin. Fenylacetát je také hydrolyzován pomocí esteráz v játrech a krvi.

Koncentrace fenylbutyrátu a jeho metabolitů v plazmě a moči byly získány u normálních dospělých jedinců nalačno, kteří dostávali natrium-fenylbutyrát v jednotlivých dávkách 5 g, a u pacientů s poruchou metabolismu močoviny, hemoglobinopatiemi a cirhózou, kteří dostávali natrium-fenylbutyrát v jednotlivých a opakovaných perorálních dávkách do 20 g/den (nekontrolované studie). Farmakokinetika fenylbutyrátu a jeho metabolitů byla také sledována u pacientů s nádorovým onemocněním po intravenózní aplikaci natrium-fenylbutyrátu (do 2 g/m²) nebo fenylacetátu v infuzi.

Absorpce

Fenylbutyrát se rychle vstřebává při podmínkách nalačno. Po jednorázové perorální dávce 5 g natrium-fenylbutyrátu ve formě granulí byly zaznamenány měřitelné plazmatické hladiny fenylbutyrátu 15 minut po podání dávky. Průměrná doba pro dosažení maximální koncentrace je 1 hodina a průměrná maximální koncentrace je 195 µg/ml. Eliminační poločas byl přibližně 0,8 hodiny. Účinek potravy na absorpci není známý.

Distribuce

Distribuční objem fenylbutyrátu je 0,2 l/kg.

Biotransformace

Po jednotlivé dávce 5 g natrium-fenylbutyrátu ve formě granulí byly zaznamenány měřitelné plazmatické hladiny fenylacetátu 30 minut a fenylacetylglutaminu 60 minut po podání

dávky. Průměrná doba pro dosažení maximální koncentrace je 3,55 hodiny, respektive 3,23 hodiny, a průměrná maximální koncentrace je 45,3 µg/ml, respektive 62,8 µg/ml. Eliminační poločas byl přibližně 1,3 hodiny, respektive 2,4 hodiny.

Studie u vysokých dávek fenylacetátu podané intravenózně prokázaly nelineární farmakokinetiku charakterizovanou saturabilním metabolismem u fenylacetylglutaminu. Opakované dávkování fenylacetátu prokázalo indukci clearance.

U většiny pacientů s poruchou metabolismu močoviny nebo s hemoglobinopatiemi, kteří dostávali různé dávky fenylbutyrátu (300 – 650 mg/kg/den až do 20 g/den), nebyla zaznamenána žádná plasmatická hladina fenylacetátu ráno nalačno. U pacientů s poruchou funkce jater může být přeměna fenylacetátu na fenylacetylglutamin relativně pomalejší. Tři pacienti s cirhózou jater (z celkem 6 pacientů), kteří užívali opakované perorální dávky natrium-fenylbutyrátu (20 g/den ve třech dávkách), měli ustálené plasmatické hladiny fenylacetátu třetí den, které byly pětikrát vyšší než hladiny dosažené po první dávce.

U zdravých dobrovolníků byly nalezeny rozdíly u pohlaví ve farmakokinetických parametrech fenylbutyrátu a fenylacetátu (AUC a C_{max} byly přibližně o 30 – 50 % vyšší u žen), ale tyto rozdíly se neobjevily u fenylacetylglutaminu. To může být způsobeno lipofilitou natrium-fenylbutyrátu a následnými rozdíly v distribučním objemu.

Eliminace

Přibližně 80 – 100 % léčivého přípravku je vyloučeno ledvinami v průběhu 24 hodin ve formě konjugátu – fenylacetylglutaminu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Natrium-fenylbutyrát byl negativní ve dvou testech na mutagenní vlastnosti, tj. Amesově testu a mikronukleárním testu. Výsledky naznačují, že natrium-fenylbutyrát nevyvolal žádné mutagenní účinky u Amesova testu s metabolickou aktivací nebo bez ní.

Výsledky mikronukleárního testu naznačují, že natrium-fenylbutyrát neměl žádné klastogenní účinky u potkanů, kteří dostávali toxické nebo netoxické dávky (24 a 48 hodin po jednorázovém podání dávek od 878 do 2 800 mg/kg). Studie sledující kancerogenní vlastnosti a účinky na fertilitu nebyly u natrium-fenylbutyrátu provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kalcium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Láhve z polyetylénu vysoké hustoty (HDPE) s bezpečnostními víčky, která zabraňují otevření dětmi, obsahující 266 g nebo 532 g granulí.

K dispozici jsou tři různé velké odměrné lžičky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Doporučuje se nabrat granule z láhve dávkovací odměrnou lžičkou a pomocí ploché hrany, např. nože, zarovnat obsah s okrajem odměrné lžičky. Toto umožní následující dávky natrium-fenylbutyrátu: malá odměrka 1,2 g, středně velká odměrka 3,3 g a velká odměrka 9,7 g.

V případě, že pacient vyžaduje podání přípravku sondou, je možno rozpustit před použitím přípravek AMMONAPS ve vodě (rozpuštěnost natrium-fenylbutyrátu je až 5 g v 10 ml vody). Rozpuštěním granulí normálně vznikne mléčně bílá suspenze.

Přípravek AMMONAPS granule musí být po přidání do jídla, tekutiny nebo vody ihned spotřebován.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Immedica Pharma AB
SE-113 29 Stockholm
Švédsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. prosince 1999
Datum posledního prodloužení registrace: 8. prosince 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

Neuplatňují se.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Neuplatňují se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU
KRABIČKA A ŠTÍTEK LÁHVE PRO TABLETY**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AMMONAPS 500 mg tablety
natrii phenylbutyras

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje natrii phenylbutyras 500 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sodík, další informace viz příbalová informace pro pacienta.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

250 tablet
500 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVNICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Immedica Pharma AB
SE-113 29 Stockholm
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ammonaps 500 mg
[pouze vnější obal]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

<2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.>

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN: {číslo}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

KRABIČKA A ŠTÍTEK LÁHVE PRO GRANULE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AMMONAPS 940 mg/g granule
natrii phenylbutyras

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden g granulí obsahuje natrii phenylbutyras 940 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sodík, další informace viz příbalová informace pro pacienta.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

266 g granulí
532 g granulí
K dispozici jsou tři různé velké odměrné lžičky.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Immedica Pharma AB
SE-113 29 Stockholm
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

[Nevyžaduje se – odůvodnění přijato]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

<2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.>

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN: {číslo}

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

AMMONAPS 500 mg tablety natrii phenylbutyras

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je AMMONAPS a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek AMMONAPS užívat
3. Jak se přípravek AMMONAPS užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek AMMONAPS uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je AMMONAPS a k čemu se používá

Přípravek AMMONAPS je určen pro pacienty s poruchami metabolismu močoviny. U pacientů s těmito vzácnými poruchami se projevuje deficiencie určitých jaterních enzymů, a nejsou tudíž schopni vylučovat odpadní dusík. Dusík je stavebním prvkem proteinů, z tohoto důvodu dochází k hromadění dusíku v těle po příjmu bílkovin. Odpadní dusík ve formě amoniaku má zvlášť toxické účinky na mozek a v závažných případech vede ke sníženému stavu vědomí a kómatu.

Přípravek AMMONAPS pomáhá tělu vylučovat odpadní dusík, přičemž snižuje množství amoniaku v těle.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek AMMONAPS užívat

Neužívejte přípravek AMMONAPS, jestliže

- jste těhotná,
- kojíte,
- jste alergický(á) na natrium-fenylbutyrát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku AMMONAPS se poraďte se svým lékařem

- jestliže máte polykací obtíže. Tablety přípravku AMMONAPS mohou uvíznout v jícnu a způsobit vředy. Pokud máte obtíže při polykání tablety, je doporučeno používat místo tablet přípravek AMMONAPS granule.
- jestliže máte srdeční selhání, sníženou funkci ledvin nebo jiné onemocnění, při kterém může zadržení sodné soli obsažené v tomto léku zhoršit Váš zdravotní stav;
- u snížené funkce ledvin nebo jater, protože přípravek AMMONAPS je vylučován z těla ledvinami a játry;
- u malých dětí, protože nedokáží polknout celou tabletu a mohou se při polykání udusit. V tomto případě je doporučeno používat přípravek AMMONAPS granule.

Přípravek AMMONAPS musí být užíván v kombinaci se stravou se sníženým obsahem bílkovin, kterou pro Vás navrhne lékař nebo dietolog. Tuto dietu musíte striktně dodržovat.

Přípravek AMMONAPS nezabrání zcela opakovanému výskytu epizody akutního nadbytku dusíku v krvi a není vhodný pro léčbu tohoto onemocnění, protože se jedná o naléhavý zdravotní stav.

Pokud je u Vás nutné provést laboratorní vyšetření, je důležité upozornit lékaře, že užíváte přípravek AMMONAPS, protože natrium-fenylbutyrát může ovlivnit některé laboratorní výsledky.

Další léčivé přípravky a AMMONAPS

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Je zvláště důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud užíváte léky obsahující:

- kyselinu valproovou (antiepileptika),
- haloperidol (používaný k léčbě některých psychotických poruch),
- kortikosteroidy (léky kortizonového typu ke zmírnění bolesti v zanícených částech těla),
- probenecid (k léčbě hyperurikémie, která bývá přítomna u dny).

Tyto léky mohou ovlivnit účinek přípravku AMMONAPS a bude nutné provádět častější kontroly Vaší krve. Pokud si nejste jistý(á), zda Vaše léky obsahují tyto látky, měl(a) byste se poradit se svým lékařem nebo lékárníkem.

Těhotenství a kojení

Neužívejte přípravek AMMONAPS pokud jste těhotná, protože tento přípravek může ovlivnit Vaše nenarozené dítě. Pokud jste žena, která by mohla otěhotnět, musíte v průběhu léčby přípravkem AMMONAPS užívat spolehlivou antikoncepci.

Neužívejte přípravek AMMONAPS, pokud kojíte, protože tento přípravek může přecházet do mateřského mléka a mohl by poškodit Vaše dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo používat stroje nebyly provedeny.

Přípravek AMMONAPS obsahuje sodík

Jedna tableta přípravku AMMONAPS obsahuje 62 mg sodíku.

Jestliže potřebujete užívat delší dobu 6 nebo více tablet denně, poraďte se předtím se svým lékařem nebo lékárníkem, obzvláště pokud máte doporučenou dietu s nízkým obsahem soli.

3. Jak se přípravek AMMONAPS užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování

Denní dávka přípravku AMMONAPS se vypočítá na základě Vaší tolerance bílkovin, stravy a tělesné hmotnosti nebo tělesného povrchu. Bude tedy nutné provádět u Vás pravidelné kontroly krve pro stanovení správné denní dávky. Počet tablet, které máte užívat, Vám sdělí Váš lékař.

Způsob podání

Přípravek AMMONAPS byste měl(a) užívat ústy v odpovídajících rozdělených dávkách při každém jídle (například třikrát denně). Přípravek AMMONAPS byste měl(a) zapít velkým množstvím vody.

Přípravek AMMONAPS musíte užívat se zvláštní stravou s nízkým obsahem bílkovin.

Přípravek AMMONAPS tablety by neměl být podáván dětem, které nejsou schopné polykat tablety. V tomto případě je doporučeno používat přípravek AMMONAPS granule.

Bude nutné, abyste celoživotně dodržoval(a) dietu, pokud u Vás nebude provedena úspěšná transplantace jater.

Jestliže jste užil(a) více přípravku AMMONAPS, než jste měl(a)

U pacientů, kteří požili velmi vysoké dávky přípravku AMMONAPS, se vyskytly:

- ospalost, únava, závratě a méně často zmatenost,
- bolesti hlavy,
- změny chuti (poruchy chuti),
- pokles sluchu,
- dezorientace,
- zhoršení paměti
- zhoršení stávajících neurologických onemocnění.

Pokud se u Vás vyskytnou některé výše uvedené příznaky, informujte okamžitě svého lékaře nebo kontaktujte nejbližší lékařskou pohotovost nebo nemocnici, kde bude zahájena podpůrná léčba.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek AMMONAPS

Měl(a) byste užít dávku co nejdříve s dalším jídlem.

Ujistěte se, že mezi dávkami je interval minimálně 3 hodiny.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Výskyt možných nežádoucích účinků je uveden níže.

Velmi časté:	Mohou se vyskytnout u více než 1 osoby z 10.
Časté:	Mohou se vyskytnout u 1 až 10 osob ze 100.
Méně časté:	Mohou se vyskytnout u 1 až 10 osob z 1 000.
Vzácné:	Mohou se vyskytnout u 1 až 10 osob z 10 000.
Velmi vzácné:	Mohou se vyskytnout u méně než 1 osoby z 10000.
Neznámé:	Na základě dostupných dat nelze výskyt určit.

Velmi časté nežádoucí účinky: nepravidelné menstruační krvácení a zastavení menstruace.

Pokud jste sexuálně aktivní a dojde u Vás k zastavení menstruace, nepředpokládejte, že je to v důsledku užívání přípravku AMMONAPS. Pokud k tomu dojde, poraďte se se svým lékařem, protože zastavení menstruace může být vyvoláno těhotenstvím (viz část Těhotenství a kojení výše).

Časté nežádoucí účinky: změny krevního obrazu (červené krvinky, bílé krvinky, destičky), snížená chuť k jídlu, deprese, podrážděnost, bolesti hlavy, mdloby, zadržování tekutin (otoky), změny chuti (poruchy vnímání chuti), bolest břicha, zvracení, nevolnost, zácpa, nepříjemný tělesný zápach, vyrážka, abnormální funkce ledvin, přibývání na váze, změny hodnot laboratorních testů.

Méně časté nežádoucí účinky: deficiencie červených krvinek vzhledem k útlumu kostní dřeně, tvorba podlitin, poruchy srdečního rytmu, krvácení z konečníku, podráždění žaludku, žaludeční vředy, zánět slinivky břišní.

Pokud se objeví vytrvalé zvracení, měl(a) byste ihned kontaktovat svého lékaře.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek AMMONAPS uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a na štítku lahve za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek AMMONAPS obsahuje

- Léčivou látkou je natrii phenylbutyras.
Každá tableta přípravku AMMONAPS obsahuje 500 mg natrium-fenylbutyrátu.
- Pomocnými látkami jsou mikrokrytalická celulóza, magnesium-stearát a koloidální bezvodý oxid křemičitý.

Jak přípravek AMMONAPS vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety přípravku AMMONAPS jsou téměř bílé, oválné a označené „UCY 500“.

Tablety jsou baleny v plastových láhvích s bezpečnostním uzávěrem. Každá láhev obsahuje 250 nebo 500 tablet.

Držitel rozhodnutí o registraci

Immedica Pharma AB
SE-113 29 Stockholm
Švédsko

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

Příbalová informace: informace pro uživatele

AMMONAPS 940 mg/g granule natrii phenylbutyras

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je AMMONAPS a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek AMMONAPS užívat
3. Jak se přípravek AMMONAPS užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek AMMONAPS uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je AMMONAPS a k čemu se používá

Přípravek AMMONAPS je určen pro pacienty s poruchami metabolismu močoviny. U pacientů s těmito vzácnými poruchami se projevuje deficeience určitých jaterních enzymů, a nejsou tudíž schopni vylučovat odpadní dusík. Dusík je stavebním prvkem proteinů, z tohoto důvodu dochází k hromadění dusíku v těle po příjmu bílkovin. Odpadní dusík ve formě amoniaku má zvlášť toxické účinky na mozek a v závažných případech vede ke sníženému stavu vědomí a kómatu.

Přípravek AMMONAPS pomáhá tělu vylučovat odpadní dusík, přičemž snižuje množství amoniaku v těle.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete AMMONAPS užívat

Neužívejte přípravek AMMONAPS, jestliže

- jste těhotná,
- kojíte,
- jste alergický(á) na natrium-fenylbutyrát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku AMMONAPS se poraďte se svým lékařem

- jestliže máte srdeční selhání, nedostatečnou funkci ledvin nebo jiné onemocnění, při kterém může zadržení sodné soli obsažené v tomto léku zhoršit Váš zdravotní stav;
- u snížené funkce ledvin nebo jater, protože přípravek AMMONAPS je vylučován z těla ledvinami a játry.

Přípravek AMMONAPS musí být užíván v kombinaci se stravou se sníženým obsahem bílkovin, kterou pro Vás navrhne lékař nebo dietolog. Tuto dietu musíte striktně dodržovat.

Přípravek AMMONAPS nezabrání zcela opakovanému výskytu epizody akutního nadbytku dusíku v krvi a není vhodný pro léčbu tohoto onemocnění, protože se jedná o naléhavý zdravotní stav.

Pokud je u Vás nutné provést laboratorní vyšetření, je důležité upozornit lékaře, že užíváte přípravek AMMONAPS, protože natrium-fenylbutyrát může ovlivnit některé laboratorní výsledky.

Další léčivé přípravky a AMMONAPS

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Je zvláště důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud užíváte léky obsahující

- kyselinu valproovou (antiepileptika),
- haloperidol (používaný k léčbě některých psychotických poruch),
- kortikosteroidy (léky kortizonového typu ke zmírnění bolesti v zanícených částech těla),
- probenecid (k léčbě hyperurikémie, která bývá přítomna u dny).

Tyto léky mohou ovlivnit účinek přípravku AMMONAPS a bude nutné provádět častější kontroly Vaší krve. Pokud si nejste jistý(á), zda Vaše léky obsahují tyto látky, měl(a) byste se poradit se svým lékařem nebo lékárníkem.

Těhotenství a kojení

Neužívejte přípravek AMMONAPS pokud jste těhotná, protože tento přípravek může ovlivnit Vaše nenarozené dítě. Pokud jste žena, která by mohla otěhotnět, musíte v průběhu léčby přípravkem AMMONAPS užívat spolehlivou antikoncepci.

Neužívejte přípravek AMMONAPS, pokud kojíte, protože tento přípravek může přecházet do mateřského mléka a mohl by poškodit Vaše dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo používat stroje nebyly provedeny.

Přípravek AMMONAPS obsahuje sodík

Jedna malá bílá lžička přípravku AMMONAPS granule obsahuje 149 mg sodíku.

Jedna středně velká žlutá lžička přípravku AMMONAPS granule obsahuje 408 mg sodíku.

Jedna velká modrá lžička přípravku AMMONAPS granule obsahuje 1 200 mg sodíku.

Jestliže potřebujete užívat delší dobu 2 nebo více malých bílých lžiček nebo 1 nebo více středních žlutých nebo velkých modrých lžic denně, poraďte se předtím se svým lékařem nebo lékárníkem, obzvláště pokud máte doporučenou dietu s nízkým obsahem soli.

3. Jak se přípravek AMMONAPS užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování

Denní dávka přípravku AMMONAPS se vypočítá na základě Vaší tolerance bílkovin, stravy a tělesné hmotnosti nebo tělesného povrchu. Bude tedy nutné provádět u Vás pravidelné kontroly krve pro stanovení správné denní dávky. Množství granulí, které máte užívat, Vám sdělí Váš lékař.

Způsob podání

Přípravek AMMONAPS byste měl(a) užívat ve stejnoměrně rozdělených dávkách ústí nebo gastrostomickou sondou (trubička, která prochází břišní stěnou do žaludku) nebo nasogastrickou sondou (trubička, která prochází nosem do žaludku).

Přípravek AMMONAPS musíte užívat se zvláštní stravou s nízkým obsahem bílkovin.

Měl(a) byste užívat přípravek AMMONAPS s každým jídlem nebo krměním. U malých dětí to může být 4 až 6krát denně.

Pro odměření dávky:

- před otevřením lahve protřepejte láhev,
- použijte správnou lžičku pro přípravu následujícího množství přípravku AMMONAPS: 1,2 g = malá bílá lžička, 3,3 g = středně velká žlutá lžička a 9,7 g = velká modrá lžička,
- naberte z lahve plnou lžičku granulí,
- zarovnejte lžičku plochým povrchem, např. plochou stranou nože přes okraj lžičky, abyste odstranil(a) přebytečné množství granulí,
- granule, které zůstanou na lžičce, odpovídají jedné lžičce,
- užíjte správné množství lžiček granulí z lahve.

Při užívání ústy

Smíchejte odměřenou dávku s tuhým jídlem (např. bramborová kaše nebo jablečné pyré) nebo tekutinou (např. voda, jablečný džus, pomerančový džus nebo tekutá strava bez obsahu bílkovin) a užíjte dávku okamžitě po smíchání.

Pacienti s gastrostomií nebo nasogastrickou sondou

Smíchejte granule s vodou, až nezůstanou žádné nerozpuštěné granule (rozpuštění granulí pomáhá, když roztok zamícháte). Když se granule rozpustí ve vodě, vznikne mléčně bílá tekutina. Užíjte roztok okamžitě po smíchání.

Bude nutné, abyste celoživotně dodržoval(a) dietu, pokud u Vás nebude provedena úspěšná transplantace jater.

Jestliže jste užil(a) více přípravku AMMONAPS, než jste měl(a)

U pacientů, kteří požili velmi vysoké dávky přípravku AMMONAPS, se vyskytly:

- ospalost, únava, závratě a méně často zmatenost,
- bolesti hlavy,
- změny chuti (poruchy chuti),
- pokles sluchu,
- dezorientace,
- zhoršení paměti,
- zhoršení stávajících neurologických onemocnění.

Pokud se u Vás vyskytnou některé výše uvedené příznaky, informujte okamžitě svého lékaře nebo kontaktujte nejbližší lékařskou pohotovost nebo nemocnici, kde bude zahájena podpurná léčba.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek AMMONAPS

Měl(a) byste užít dávku co nejdříve s dalším jídlem. Ujistěte se, že mezi dávkami je interval minimálně 3 hodiny. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Výskyt možných nežádoucích účinků je uveden níže.

Velmi časté:	Mohou se vyskytnout u více než 1 osoby z 10.
Časté:	Mohou se vyskytnout u 1 až 10 osob ze 100.
Méně časté:	Mohou se vyskytnout u 1 až 10 osob z 1 000.
Vzácné:	Mohou se vyskytnout u 1 až 10 osob z 10 000.
Velmi vzácné:	Mohou se vyskytnout u méně než 1 osoby z 10000.

Neznámé: Na základě dostupných dat nelze výskyt určit.

Velmi časté nežádoucí účinky: nepravidelné menstruační krvácení a zastavení menstruace. Pokud jste sexuálně aktivní a dojde u Vás k zastavení menstruace, nepředpokládejte, že je to v důsledku užívání přípravku AMMONAPS. Pokud k tomu dojde, poraďte se se svým lékařem, protože zastavení menstruace může být vyvoláno těhotenstvím (viz část Těhotenství a kojení výše).

Časté nežádoucí účinky: změny krevního obrazu (červené krvinky, bílé krvinky, destičky), snížená chuť k jídlu, deprese, podrážděnost, bolesti hlavy, mdloby, zadržování tekutin (otoky), změny chuti (poruchy vnímání chuti), bolest břicha, zvracení, nevolnost, zácpa, nepříjemný tělesný zápach, vyrážka, abnormální funkce ledvin, přibývání na váze, změny hodnot laboratorních testů.

Méně časté nežádoucí účinky: deficience červených krvinek vzhledem k útlumu kostní dřeně, tvorba podlitin, poruchy srdečního rytmu, krvácení z konečníku, podráždění žaludku, žaludeční vředy, zánět slinivky břišní.

Pokud se objeví vytrvalé zvracení, měl(a) byste ihned kontaktovat svého lékaře.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek AMMONAPS uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na štítku lahve za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek AMMONAPS obsahuje

- Léčivou látkou je natrii phenylbutyras.
Jeden gram přípravku AMMONAPS granule obsahuje 940 mg natrium-fenylbutyrátu.
- Pomocnými látkami jsou kalcium-stearát a koloidní bezvodý oxid křemičitý.

Jak přípravek AMMONAPS vypadá a co obsahuje toto balení

Granule AMMONAPS jsou špinavě bílé.

Granule jsou balené v plastových láhvích s bezpečnostním uzávěrem. Každá láhev obsahuje 266 g nebo 532 g granulí. Součástí balení jsou tři lžičky (jedna malá bílá, jedna středně velká žlutá a jedna velká modrá) pro odměření Vaší denní dávky.

Držitel rozhodnutí o registraci

Immedica Pharma AB
SE-113 29 Stockholm

Švédsko

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>