

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Δισκία AMMONAPS 500 mg

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 500 mg φαινυλοβουτυρικού νατρίου.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 2,7 mmol (62 mg) νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Τα δισκία είναι υπόλευκου χρώματος, ωοειδή και φέρουν την ανάγλυφη ένδειξη "UCY 500".

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το AMMONAPS ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία κατά τη χρόνια διαχείριση διαταραχών του κύκλου της ουρίας, οι οποίες σχετίζονται με ανεπάρκεια της συνθετάσης του καρβαμυλοφωσφορικού οξέος, της ορνιθινοτρανσκαρβαμυλάσης ή της συνθετάσης του αργινινο-ηλεκτρικού οξέος.

Ενδείκνυται για όλους τους ασθενείς με *εμφάνιση της νόσου στη νεογνική ηλικία (εμφάνιση πλήρους ενζυμικής ανεπάρκειας στις 28 πρώτες ημέρες ζωής)*. Επίσης, ενδείκνυται για ασθενείς με *όψιμη εμφάνιση της νόσου (εμφάνιση μερικής ενζυμικής ανεπάρκειας μετά τον πρώτο μήνα ζωής)*, που έχουν ιστορικό υπεραμμωνιαμικής εγκεφαλοπάθειας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με AMMONAPS πρέπει να εποπτεύεται από γιατρό με πείρα στη θεραπεία διαταραχών του κύκλου της ουρίας.

Η χρήση δισκίων AMMONAPS ενδείκνυται για ασθενείς και παιδιά που μπορούν να καταπιούν δισκία.

Το AMMONAPS διατίθεται, επίσης, σε μορφή κόκκων για νήπια, παιδιά τα οποία δεν μπορούν να καταπιούν δισκία και για ασθενείς με δυσφαγία.

Η ημερήσια δόση πρέπει να προσαρμόζεται ατομικά ανάλογα με την πρωτεϊνική ανοχή του ασθενούς και την ημερήσια διατροφική πρόσληψη πρωτεΐνης που απαιτείται για την ενίσχυση της αύξησης και της ανάπτυξης.

Βάσει της κλινικής εμπειρίας, η συνήθης συνολική ημερήσια δόση φαινυλοβουτυρικού νατρίου είναι:

- 450-600 mg/kg/ημέρα σε παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 20 kg
- 9,9-13,0 g/m²/ημέρα σε παιδιά που ζυγίζουν περισσότερο από 20 kg, σε έφηβους και ενήλικες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δόσεων μεγαλύτερων από 20 g/ημέρα (40 δισκία) δεν έχουν προσδιοριστεί.

Θεραπευτική παρακολούθηση: Τα επίπεδα αμμωνίας, αργινίνης, απαραίτητων αμινοξέων (ειδικά διακλαδιζόμενης αλυσίδας αμινοξέων), καρνιτίνης στο πλάσμα και πρωτεϊνών ορού πρέπει να διατηρούνται εντός φυσιολογικών ορίων. Η γλουταμίνη πλάσματος πρέπει να διατηρείται σε επίπεδα κάτω από 1.000 μmol/l.

Διατροφική διαχείριση: Το AMMONAPS πρέπει να συνδυάζεται με διατροφικό πρωτεϊνικό περιορισμό και, σε ορισμένες περιπτώσεις, με συμπλήρωμα απαραίτητων αμινοξέων και καρνιτίνης.

Στην περίπτωση ασθενών στους οποίους έχει διαγνωσθεί ανεπάρκεια της συνθετάσης καρβαμυλοφωσφορικού οξέος ή ορνιθινοτρανσκαρβαμυλάσης με εμφάνιση στη νεογνική ηλικία, απαιτείται συμπλήρωμα κιτρουλίνης ή αργινίνης σε δόση 0,17 g/kg/ ημέρα ή 3,8 g/m²/ ημέρα.

Στην περίπτωση ασθενών, στους οποίους έχει διαγνωσθεί ανεπάρκεια συνθετάσης του αργινοηλεκτρικού οξέος, απαιτείται συμπλήρωμα αργινίνης σε δόση 0,4-0,7 g/kg/ ημέρα ή 8,8-15,4 g/m²/ ημέρα.

Αν ενδείκνυται συμπληρωματική λήψη θερμίδων, συνιστάται προϊόν χωρίς πρωτεΐνη.

Η συνολική ημερήσια δόση του AMMONAPS πρέπει να υποδιαιρείται σε ίσες ποσότητες που λαμβάνονται με κάθε γεύμα, π.χ. τρεις φορές ημερησίως. Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με μεγάλη ποσότητα νερού.

4.3 Αντενδείξεις

- Κύηση.
- Θηλασμός.
- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τα δισκία AMMONAPS δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με δυσφαγία λόγω του πιθανού κινδύνου εξέλκωσης του οισοφάγου σε περίπτωση που τα δισκία δεν μεταφερθούν έγκαιρα στο στομάχι.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 62 mg νατρίου ανά δισκίο, ισοδύναμα με 3% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου.

Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση αυτού του προϊόντος περιέχει 2,5 g νατρίου, που ισοδυναμεί με 124% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου.

Το AMMONAPS θεωρείται υψηλής περιεκτικότητας σε νάτριο. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερα υπόψη σε όσους βρίσκονται σε δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας νατρίου.

Επομένως, το AMMONAPS πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στην περίπτωση ασθενών με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, καθώς και σε κλινικές συνθήκες όπου παρατηρείται κατακράτηση νατρίου με οίδημα.

Δεδομένου ότι ο μεταβολισμός και η απέκκριση του φαινυλοβουτυρικού νατρίου αφορούν το ήπαρ και τα νεφρά, το AMMONAPS πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στην περίπτωση ασθενών με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα καλίου ορού, καθότι η νεφρική απέκκριση της φαινυλακετυλογλουταμίνης μπορεί να προκαλέσει απώλεια καλίου μέσω των ούρων.

Ακόμη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν οξεία υπεραμμωνιαμική εγκεφαλοπάθεια.

Το AMMONAPS δεν συνιστάται για την αντιμετώπιση της οξείας υπεραμμωνιαμίας, η οποία αποτελεί επείγον ιατρικό περιστατικό.

Για παιδιά που δεν είναι δυνατό να καταπιούν δισκία, συνιστάται η χρήση των κόκκων AMMONAPS.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ταυτόχρονη χορήγηση προβενεκίδης μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική απέκκριση του προϊόντος σύζευξης του φαινυλοβουτυρικού νατρίου.

Έχουν δημοσιευθεί αναφορές υπεραμμονιαμίας που οφείλεται σε αλοπεριδόλη και βαλπροϊκό. Τα κορτικοστεροειδή μπορούν να προκαλέσουν διάσπαση των πρωτεϊνών του οργανισμού και έτσι να αυξήσουν τα επίπεδα της αμμωνίας στο αίμα. Αν τα φάρμακα αυτά πρέπει να χρησιμοποιηθούν, συνιστάται συχνότερη παρακολούθηση των επιπέδων αμμωνίας στο πλάσμα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η ασφάλεια αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος για χρήση κατά την ανθρώπινη κύηση δεν έχει προσδιοριστεί. Η αξιολόγηση πειραματικών μελετών σε ζώα έχει δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα, δηλαδή επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου. Η προγεννητική έκθεση νεογνών αρουραίου σε φαινυλοξικό (ενεργό μεταβολίτη του φαινυλοβουτυρικού) προκάλεσε βλάβες σε πυραμιδικά φλοιώδη κύτταρα. Οι δενδριτικές άκανθες ήταν μακρύτερες και λεπτότερες του φυσιολογικού, καθώς και μειωμένες σε αριθμό. Δεν είναι γνωστή η σημασία των δεδομένων αυτών για τις κυοφορούσες γυναίκες και συνεπώς η χρήση του AMMONAPS κατά την κύηση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3.).

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να λαμβάνουν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης.

Γαλουχία

Όταν υψηλές δόσεις φαινυλοξικού (190-474 mg/kg) χορηγήθηκαν υποδόρια σε νεογνά αρουραίου, παρατηρήθηκε μείωση του πολλαπλασιασμού και αύξηση της απώλειας νευρώνων, καθώς και μείωση της μυελίνης του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η ωρίμανση των εγκεφαλικών συνάψεων εμφάνισε καθυστέρηση και ο αριθμός των λειτουργούντων νευρικών άκρων στο κύριο τμήμα του εγκεφάλου μειώθηκε, γεγονός που προκάλεσε ανεπαρκή ανάπτυξη του εγκεφάλου. Δεν έχει διαπιστωθεί εάν το φαινυλοξικό εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα και συνεπώς η χρήση του AMMONAPS αντενδείκνυται κατά τη γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.3.).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές δοκιμές με το AMMONAPS, το 56% των ασθενών εκδήλωσε τουλάχιστον ένα ανεπιθύμητο σύμπτωμα ενώ το 78% αυτών των ανεπιθύμητων συμβαμάτων θεωρήθηκε ότι δεν σχετίζεται με το AMMONAPS.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ενέπλεκαν κυρίως το αναπαραγωγικό και το γαστρεντερικό σύστημα. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατωτέρω ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και ανά συχνότητα. Η συχνότητα ορίζεται ως: πολύ συχνή ($\geq 1/10$), συχνή ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνή ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνια ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνια ($< 1/10.000$), άγνωστη (δεν είναι δυνατή η εκτίμησή της από τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνές: Αναιμία, θρομβοκυτταροπενία, λευκοπενία, λευκοκυττάρωση, θρομβοκυτταραιμία

Όχι συχνές: Απλαστική αναιμία, εκχύμωση

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης
Συχνές: Μεταβολική οξέωση, αλκάλωση, μειωμένη όρεξη

Ψυχιατρικές διαταραχές
Συχνές: Κατάθλιψη, ευερεθιστότητα

Διαταραχές του νευρικού συστήματος
Συχνές: Συγκοπή, πονοκέφαλος

Καρδιακές διαταραχές
Συχνές: Οίδημα
Όχι συχνές: Αρρυθμία

Διαταραχές του γαστρεντερικού
Συχνές: Κοιλιακός πόνος, εμετός, ναυτία, δυσκοιλιότητα, δυσγευσία
Όχι συχνές: Παγκρεατίτιδα, πεπτικό έλκος, πρωκτική αιμορραγία, γαστρίτιδα

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού
Συχνές: Εξάνθημα, μη φυσιολογική οσμή του δέρματος

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών
Συχνές: Οξέωση νεφρικών σωληναρίων

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού
Πολύ συχνές: Αμηνόρροια, ακανόνιστη εμμηνορροσία

Ερευνες
Συχνές: Μείωση καλίου του αίματος, λευκοματίνης, ολικής πρωτεΐνης και φωσφατάσης. Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση του αίματος, τρανσαμινάσες, χολερυθρίνη, ουρικό οξύ, χλωρίδιο, φωσφορικό άλας και νάτριο. Αυξημένο βάρος.

Αναφέρθηκε ένα πιθανό περιστατικό τοξικής αντίδρασης στο AMMONAPS (450 mg/kg/ημέρα) σε 18χρονη ανορεκτική ασθενή που παρουσίασε μεταβολική εγκεφαλοπάθεια σχετιζόμενη με γαλακτική οξέωση, σοβαρή υποκαλιαιμία, πανκυτταροπενία, περιφερική νευροπάθεια και παγκρεατίτιδα. Η κατάστασή της παρουσίασε ανάκαμψη ύστερα από μείωση της δόσης εκτός από υποτροπιάζοντα επεισόδια παγκρεατίτιδας τα οποία τελικά οδήγησαν σε διακοπή της θεραπευτικής αγωγής.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Ένα περιστατικό υπερδοσολογίας εμφανίστηκε σε νήπιο 5 μηνών με κατά λάθος χορήγηση δόσης 10 g (1370 mg/kg). Ο ασθενής εμφάνισε διάρροια, ευερεθιστότητα και μεταβολική οξέωση με υποκαλιαιμία και ανέρρωσε εντός 48 ωρών, ύστερα από συμπτωματική θεραπεία.

Τα συμπτώματα αυτά είναι συνακόλουθα της συσσώρευσης φαινυλοξικού, το οποίο έδειξε δόσοπεριοριστική νευροτοξικότητα όταν χορηγήθηκε ενδοφλέβια σε δόσεις μέχρι 400 mg/kg/ημέρα. Οι εκδηλώσεις της νευροτοξικότητας ήταν κυρίως υπνηλία, κόπωση και ελαφρά ζάλη. Λιγότερο συχνές εκδηλώσεις ήταν σύγχυση, κεφαλαλγία, δυσγευσία, βαρηκοΐα, αποπροσανατολισμός, ανεπάρκεια μνήμης και επιδείνωση προϋπάρχουσας νευροπάθειας.

Σε περίπτωση υπέρβασης της δοσολογίας, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να εφαρμοστούν μέτρα υποστήριξης. Η αιμοκάθαρση ή η περιτοναϊκή κάθαρση μπορεί να αποβεί ευεργετική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: διάφορα προϊόντα πεπτικής οδού και μεταβολισμού, κωδικός ATC: A16A X03.

Το φαινυλοβουτυρικό νάτριο είναι προφάρμακο και μεταβολίζεται ταχέως σε φαινυλοξικό. Το φαινυλοξικό αποτελεί μεταβολικά δραστική ένωση που συζεύγνυται με τη γλουταμίνη μέσω ακετυλίωσης για να σχηματίσει την φαινυλοακετυλογλουταμίνη, η οποία στη συνέχεια απεκκρίνεται από τα νεφρά. Σε μοριακή βάση, η φαινυλοακετυλογλουταμίνη είναι συγκρίσιμη με την ουρία (καθεμία περιέχει 2 γραμμομόρια αζώτου). Έτσι, η φαινυλοακετυλογλουταμίνη προσφέρει έναν εναλλακτικό φορέα απέκκρισης του άχρηστου αζώτου. Βάσει μελετών απέκκρισης της φαινυλοακετυλογλουταμίνης σε ασθενείς με διαταραχές του κύκλου της ουρίας, είναι δυνατό να υπολογισθεί ότι, για κάθε γραμμάριο χορηγούμενου φαινυλοβουτυρικού νατρίου, παράγεται ποσότητα φαινυλοακετυλογλουταμινικού αζώτου μεταξύ 0,12 και 0,15 g. Κατά συνέπεια, το φαινυλοβουτυρικό νάτριο μειώνει τα αυξημένα επίπεδα αμμωνίας και γλουταμίνης του πλάσματος σε ασθενείς με διαταραχές του κύκλου της ουρίας.

Η έγκαιρη διάγνωση και η άμεση έναρξη της θεραπείας είναι σημαντικές για τη βελτίωση της επιβίωσης και της κλινικής έκβασης.

Παλαιότερα, η εμφάνιση των διαταραχών του κύκλου της ουρίας στη νεογνική ηλικία ήταν σχεδόν ανεξαιρέτως θανατηφόρα κατά το πρώτο έτος ζωής, ακόμα και όταν εφαρμοζόταν θεραπεία περιτοναϊκής κάθαρσης και απαραίτητων αμινοξέων ή των ελεύθερων αζώτου αναλόγων τους. Με την αιμοκάθαρση, τη χρήση εναλλακτικών οδών απέκκρισης του άχρηστου αζώτου (φαινυλοβουτυρικό, βενζοϊκό και φαινυλοξυλικό νάτριο), τον διατροφικό πρωτεϊνικό περιορισμό και, σε ορισμένες περιπτώσεις, το συμπλήρωμα με απαραίτητα αμινοξέα, το ποσοστό επιβίωσης των νεογνών, στα οποία έγινε διάγνωση της ασθένειας μετά τη γέννηση (αλλά στον πρώτο μήνα ζωής) αυξήθηκε σε σχεδόν 80%, με επισύμβαση των περισσότερων θανάτων στη διάρκεια περιστατικού οξείας υπεραμμωνιαϊκής εγκεφαλοπάθειας. Οι πάσχοντες από νόσο που εμφανίστηκε στη νεογνική ηλικία εμφάνιζαν υψηλό ποσοστό διανοητικής καθυστέρησης.

Στους ασθενείς όπου η διάγνωση έγινε στη διάρκεια της κυοφορίας και χορηγήθηκε θεραπεία πριν από οποιοδήποτε επεισόδιο υπεραμμωνιαϊκής εγκεφαλοπάθειας, το ποσοστό επιβίωσης ήταν 100% αλλά ακόμη και πολλοί από αυτούς τους ασθενείς εμφάνισαν στη συνέχεια γνωστική ανεπάρκεια ή άλλες νευρολογικές διαταραχές.

Οι ασθενείς με όψιμη εμφάνιση της νόσου, συμπεριλαμβανομένων και των ετερόζυγων θηλέων με ανεπάρκεια ορνιθινοτρανσκαρβαμυλάσης, που ανέλαβαν από υπεραμμωνιαϊκή εγκεφαλοπάθεια και στη συνέχεια έλαβαν χρόνια αγωγή με φαινυλοβουτυρικό νάτριο και διατροφικό πρωτεϊνικό περιορισμό, εμφάνισαν ποσοστό επιβίωσης 98%.

Η πλειονότητα των ασθενών που εξετάστηκαν εμφάνισε δείκτη νοημοσύνης που κυμαινόταν από το μέσο όρο έως το χαμηλό μέσο όρο/οριακή ζώνη νοητικής καθυστέρησης. Η γνωστική τους επίδοση παρέμεινε σχετικά σταθερή στη διάρκεια της θεραπείας με φαινυλοβουτυρικό νάτριο.

Είναι απίθανη η αναστροφή προϋπάρχουσας νευρολογικής ανεπάρκειας με θεραπεία και σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να παρατηρηθεί επιδείνωση της νευρολογικής διαταραχής.

Η χορήγηση του AMMONAPS ενδέχεται να απαιτείται ισόβια, εκτός αν προτιμηθεί η ορθοτοπική μεταμόσχευση του ήπατος.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Είναι γνωστό ότι το φαινυλοβουτυρικό οξειδώνεται σε φαινυλοξικό, το οποίο συζεύγνυται ενζυμικά με τη γλουταμίνη για να σχηματίσει φαινυλοακετυλογλουταμίνη στο ήπαρ και στα νεφρά. Το φαινυλοξικό υδρολύεται, επίσης, από εστεράσες στο ήπαρ και στο αίμα.

Συγκεντρώσεις φαινυλοβουτυρικού και των μεταβολιτών του παρατηρήθηκαν στο πλάσμα και τα ούρα σε υγιείς ενήλικες ύστερα από νηστεία και λήψη μίας μόνο δόσης 5 g φαινυλοβουτυρικού νατρίου, και σε ασθενείς με διαταραχές του κύκλου της ουρίας, αιμοσφαιρινοπάθειες και κίρρωση, οι οποίοι έλαβαν από το στόμα, μεμονωμένα και επανειλημμένα, δόσεις μέχρι 20 g/ημέρα (μη ελεγχόμενες μελέτες). Η διαθεσιμότητα του φαινυλοβουτυρικού νατρίου και των μεταβολιτών του μελετήθηκε, επίσης, σε καρκινοπαθείς κατόπιν ενδοφλέβιας έγχυσης φαινυλοβουτυρικού νατρίου (μέχρι 2 g/m²) ή φαινυλοξικού νατρίου.

Απορρόφηση

Το φαινυλοβουτυρικό απορροφάται ταχέως σε συνθήκες νηστείας. Ύστερα από χορήγηση μίας δόσης 5 g φαινυλοβουτυρικού νατρίου από το στόμα, σε μορφή δισκίων, μετρήσιμα επίπεδα φαινυλοβουτυρικού ανιχνεύονται στο πλάσμα 15 λεπτά μετά τη χορήγηση. Ο μέσος χρόνος επίτευξης της μέγιστης συγκέντρωσης είναι 1,35 ώρες και η μέση μέγιστη συγκέντρωση είναι 218 μg/ml. Η ημιζωή αποβολής υπολογίσθηκε σε 0,8 ώρες. Δεν είναι γνωστή η επίπτωση του φαγητού στην απορρόφηση.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής του φαινυλοβουτυρικού είναι 0,2 l/kg.

Βιομετασχηματισμός

Ύστερα από δόση 5 g φαινυλοβουτυρικού νατρίου σε μορφή δισκίων, μετρήσιμα επίπεδα φαινυλοξικού και φαινυλοακετυλογλουταμίνης ανιχνεύονται στο πλάσμα 30 και 60 λεπτά αντίστοιχα μετά τη χορήγηση της δόσης. Ο μέσος χρόνος επίτευξης της μέγιστης συγκέντρωσης είναι 3,74 και 3,43 ώρες αντίστοιχα και η μέση μέγιστη συγκέντρωση είναι 48,5 και 68,5 μg/ml αντίστοιχα. Η ημιζωή αποβολής υπολογίσθηκε σε 1,2 και 2,4 ώρες αντίστοιχα.

Μελέτες με υψηλές ενδοφλέβιες δόσεις φαινυλοξικού εμφάνισαν μη γραμμική φαρμακοκινητική συμπεριφορά χαρακτηριζόμενη από κορεσίμο μεταβολισμό σε φαινυλοακετυλογλουταμίνη. Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση της δόσης με φαινυλοξικό παρουσίασε ενδείξεις επαγωγής της κάθαρσης.

Στην πλειοψηφία των ασθενών με διαταραχές του κύκλου της ουρίας ή αιμοσφαιρινοπάθειες που έλαβαν ποικίλες δόσεις φαινυλοβουτυρικού (300 - 650 mg/kg/ημέρα έως 20 g/ημέρα) δεν ήταν δυνατή η ανίχνευση επιπέδων του φαινυλοξικού στο πλάσμα ύστερα από ολονύκτια νηστεία. Σε ασθενείς με ανεπαρκή ηπατική λειτουργία, η μετατροπή του φαινυλοξικού σε φαινυλοακετυλογλουταμίνη μπορεί να είναι σχετικά βραδύτερη. Τρεις (από 6) ασθενείς με κίρρωση, στους οποίους χορηγήθηκε επανειλημμένα φαινυλοβουτυρικό νάτριο (20 g/ημέρα σε τρεις δόσεις) από το στόμα, εμφάνισαν την τρίτη ημέρα σταθερά επίπεδα φαινυλοξικού στο πλάσμα τα οποία ήταν πέντε φορές υψηλότερα από εκείνα που επιτεύχθηκαν μετά την πρώτη δόση.

Σε υγιείς εθελοντές, διαπιστώθηκαν διαφορές μεταξύ των φύλων ως προς τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του φαινυλοβουτυρικού και του φαινυλοξικού (τα AUC και C_{max} ήταν περίπου 30-50 % υψηλότερα στις γυναίκες) αλλά όχι της φαινυλοακετυλογλουταμίνης.

Αυτό μπορεί να οφείλεται στη λιποφιλία του φαινυλοβουτυρικού νατρίου και σε επακόλουθες διαφορές στον όγκο κατανομής.

Αποβολή

Περίπου 80-100 % του ιατρικού προϊόντος απεκκρίνεται από τα νεφρά μέσα σε 24 ώρες στη μορφή του συζευγμένου προϊόντος, της φαινυλοακετυλογλουταμίνης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το φαινυλοβουτυρικό νάτριο ήταν αρνητικό σε 2 δοκιμές μεταλλαξιογένεσης, δηλαδή στη δοκιμή κατά Ames και τη δοκιμή μικροπυρήνων. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το φαινυλοβουτυρικό νάτριο δεν

προκάλεσε καμία μεταλλαξιογόνο επίδραση στη δοκιμή κατά Ames με ή χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση.

Τα αποτελέσματα της δοκιμής μικροπυρήνων δείχνουν ότι το φαινυλοβουτυρικό νάτριο θεωρήθηκε ότι δεν προκάλεσε καμία κλαστογόνο επίδραση σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε φάρμακο σε τοξικά και μη τοξικά επίπεδα δόσεων (που εξετάστηκαν 24 και 48 ώρες ύστερα από χορήγηση δόσης 878 έως 2800 mg/kg από το στόμα).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης και γονιμότητας με το φαινυλοβουτυρικό νάτριο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Στεατικό μαγνήσιο
Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες HDPE οι οποίες φέρουν πώματα ανθεκτικά κατά τη χρήση από παιδιά και περιέχουν 250 ή 500 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 08/12/1999
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 08/12/2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Κόκκοι AMMONAPS 940 mg/g

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε γραμμάριο των κόκκων περιέχει 940 mg φαινυλοβουτυρικού νατρίου

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Ένα μικρό κουτάλι κόκκων περιέχει 6,5 mmol (149 mg) νατρίου.

Ένα μεσαίο κουτάλι κόκκων περιέχει 17,7 mmol (408 mg) νατρίου.

Ένα μεγάλο κουτάλι κόκκων περιέχει 52,2 mmol (1200 mg) νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κοκκία.

Οι κόκκοι είναι υπόλευκου χρώματος.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το AMMONAPS ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία κατά τη χρόνια διαχείριση διαταραχών του κύκλου της ουρίας, οι οποίες σχετίζονται με ανεπάρκεια της συνθετάσης του καρβαμυλοφωσφορικού οξέος, της ορνιθινοτρανσκαρβαμυλάσης ή της συνθετάσης του αργινινο-ηλεκτρικού οξέος.

Ενδείκνυται για όλους τους ασθενείς με *εμφάνιση της νόσου στη νεογνική ηλικία (εμφάνιση πλήρους ενζυμικής ανεπάρκειας στις 28 πρώτες ημέρες ζωής)*. Επίσης, ενδείκνυται για ασθενείς με *όψιμη εμφάνιση της νόσου (εμφάνιση μερικής ενζυμικής ανεπάρκειας μετά τον πρώτο μήνα ζωής)*, που έχουν ιστορικό υπεραμμωνιαμικής εγκεφαλοπάθειας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με AMMONAPS πρέπει να εποπτεύεται από γιατρό με πείρα στη θεραπεία διαταραχών του κύκλου της ουρίας.

Οι κόκκοι AMMONAPS πρέπει να λαμβάνονται από το στόμα (σε βρέφη και παιδιά που δεν μπορούν να καταπιούν δισκία και σε ασθενείς με δυσφαγία) ή μέσω σωλήνα γαστροστομίας ή ρινογαστρικού σωλήνα.

Η ημερήσια δόση πρέπει να προσαρμόζεται ατομικά ανάλογα με την πρωτεϊνική ανοχή του ασθενούς και την ημερήσια διατροφική πρόσληψη πρωτεΐνης που απαιτείται για την ενίσχυση της αύξησης και της ανάπτυξης.

Βάσει της κλινικής εμπειρίας, η συνήθης συνολική ημερήσια δόση φαινυλοβουτυρικού νατρίου είναι:

- 450-600 mg/kg/ημέρα σε νεογνά, βρέφη και παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 20 kg
- 9,9-13,0 g/m²/ημέρα σε παιδιά που ζυγίζουν περισσότερο από 20 kg, σε έφηβους και ενήλικες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δόσεων μεγαλύτερων από 20 g/ημέρα δεν έχουν προσδιοριστεί.

Θεραπευτική παρακολούθηση: Τα επίπεδα αμμωνίας, αργινίνης, απαραίτητων αμινοξέων (ειδικά διακλαδιζόμενης αλυσίδας αμινοξέων), καρνιτίνης στο πλάσμα και πρωτεϊνών ορού πρέπει να διατηρούνται εντός φυσιολογικών ορίων. Η γλουταμίνη πλάσματος πρέπει να διατηρείται σε επίπεδα κάτω από 1.000 $\mu\text{mol/l}$.

Διατροφική διαχείριση: Το AMMONAPS πρέπει να συνδυάζεται με διατροφικό πρωτεϊνικό περιορισμό και, σε ορισμένες περιπτώσεις, με συμπλήρωμα απαραίτητων αμινοξέων και καρνιτίνης.

Στην περίπτωση ασθενών στους οποίους έχει διαγνωσθεί ανεπάρκεια της συνθετάσης καρβαμυλοφωσφορικού οξέος ή ορνιθινοτρανσκαρβαμυλάσης με εμφάνιση στη νεογνική ηλικία, απαιτείται συμπλήρωμα κιτροουλίνης ή αργινίνης σε δόση 0,17 g/kg/ ημέρα ή 3,8 g/m²/ ημέρα.

Στην περίπτωση ασθενών, στους οποίους έχει διαγνωσθεί ανεπάρκεια συνθετάσης του αργινοηλεκτρικού οξέος, απαιτείται συμπλήρωμα αργινίνης σε δόση 0,4-0,7 g/kg/ ημέρα ή 8,8-15,4 g/m²/ ημέρα.

Αν ενδείκνυται συμπληρωματική λήψη θερμίδων, συνιστάται προϊόν χωρίς πρωτεΐνη.

Η συνολική ημερήσια δόση πρέπει να υποδιαιρείται σε ίσες ποσότητες που λαμβάνονται με κάθε γεύμα ή θηλασμό (π.χ. 4-6 φορές ημερησίως για μικρά παιδιά). Όταν λαμβάνονται από το στόμα, οι κόκκοι πρέπει να αναμειγνύονται με στερεά τροφή (όπως πουρέ πατάτας ή σάλτσα μήλου) ή υγρή τροφή (όπως νερό, χυμό μήλου, χυμό πορτοκαλιού ή βρεφικό γάλα σκόνη χωρίς πρωτεΐνη).

Παρέχονται τρία δοσομετρικά κουτάλια για τη μέτρηση 1,2 g ή 3,3 g ή 9,7 g φαινυλοβουτυρικού νατρίου. Ανακινήστε ελαφρά τη φιάλη πριν από τη δοσομέτρηση.

4.3 Αντενδείξεις

- Κύηση.
- Θηλασμός.
- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 124 mg (5,4 mmol) νατρίου ανά γραμμάριο φαινυλοβουτυρικού νατρίου που ισοδυναμεί με 6% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου.

Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση αυτού του προϊόντος περιέχει 2,5 g νατρίου, που ισοδυναμεί με 124% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου.

Το AMMONAPS θεωρείται υψηλής περιεκτικότητας σε νάτριο. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερα υπόψη σε όσους βρίσκονται σε δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας νατρίου. Επομένως, το AMMONAPS πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στην περίπτωση ασθενών με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, καθώς και σε κλινικές παθήσεις όπου παρατηρείται συνθήκες νατρίου με οίδημα.

Δεδομένου ότι ο μεταβολισμός και η απέκκριση του φαινυλοβουτυρικού νατρίου αφορούν το ήπαρ και τα νεφρά, το AMMONAPS πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στην περίπτωση ασθενών με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα καλίου ορού, καθότι η νεφρική απέκκριση της φαινυλακετυλογλουταμίνης μπορεί να προκαλέσει απώλεια καλίου μέσω των ούρων.

Ακόμη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν οξεία υπεραμμωνιαμική εγκεφαλοπάθεια.

Το AMMONAPS δεν συνιστάται για την αντιμετώπιση της οξείας υπεραμμωναιμίας, η οποία αποτελεί επείγον ιατρικό περιστατικό.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ταυτόχρονη χορήγηση προβενεκίδης μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική απέκκριση του προϊόντος σύζευξης του φαινυλοβουτυρικού νατρίου.

Έχουν δημοσιευθεί αναφορές υπεραμμωναιμίας που οφείλεται σε αλοπεριδόλη και βαλπροϊκό. Τα κορτικοστεροειδή μπορούν να προκαλέσουν διάσπαση των πρωτεϊνών του οργανισμού και έτσι να αυξήσουν τα επίπεδα της αμμωνίας στο αίμα. Αν τα φάρμακα αυτά πρέπει να χρησιμοποιηθούν, συνιστάται συχνότερη παρακολούθηση των επιπέδων αμμωνίας στο πλάσμα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η ασφάλεια αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος για χρήση κατά την ανθρώπινη κύηση δεν έχει προσδιοριστεί. Η αξιολόγηση πειραματικών μελετών σε ζώα έχει δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα, δηλαδή επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου. Η προγεννητική έκθεση νεογνών αρουραίου σε φαινυλοξικό (ενεργό μεταβολίτη του φαινυλοβουτυρικού) προκάλεσε βλάβες σε πυραμιδικά φλοιώδη κύτταρα. Οι δενδριτικές άκανθες ήταν μακρύτερες και λεπτότερες του φυσιολογικού, καθώς και μειωμένες σε αριθμό. Δεν είναι γνωστή η σημασία των δεδομένων αυτών για τις κυοφορούσες γυναίκες και συνεπώς η χρήση του AMMONAPS κατά την κύηση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3.).

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να λαμβάνουν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης.

Γαλουχία

Όταν υψηλές δόσεις φαινυλοξικού (190-474 mg/kg) χορηγήθηκαν υποδόρια σε νεογνά αρουραίου, παρατηρήθηκε μείωση του πολλαπλασιασμού και αύξηση της απώλειας νευρώνων, καθώς και μείωση της μυελίνης του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η ωρίμανση των εγκεφαλικών συνάψεων εμφάνισε καθυστέρηση και ο αριθμός των λειτουργούντων νευρικών άκρων στο κύριο τμήμα του εγκεφάλου μειώθηκε, γεγονός που προκάλεσε ανεπαρκή ανάπτυξη του εγκεφάλου. Δεν έχει διαπιστωθεί εάν το φαινυλοξικό εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα και συνεπώς η χρήση του AMMONAPS αντενδείκνυται κατά τη γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.3.).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές δοκιμές με το AMMONAPS, το 56% των ασθενών εκδήλωσε τουλάχιστον ένα ανεπιθύμητο σύμπτωμα ενώ το 78% αυτών των ανεπιθύμητων συμβαμάτων θεωρήθηκε ότι δεν σχετίζεται με το AMMONAPS.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ενέπλεκαν κυρίως το αναπαραγωγικό και το γαστρεντερικό σύστημα. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατωτέρω ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και ανά συχνότητα. Η συχνότητα ορίζεται ως: πολύ συχνή ($\geq 1/10$), συχνή ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνή ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνια ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνια ($< 1/10.000$), άγνωστη (δεν είναι δυνατή η εκτίμησή της από τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνές: Αναιμία, θρομβοκυτταροπενία, λευκοπενία, λευκοκυττάρωση, θρομβοκυτταραιμία

Όχι συχνές: Απλαστική αναιμία, εκχύμωση

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: Μεταβολική οξέωση, αλκάλωση, μειωμένη όρεξη

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές: Κατάθλιψη, ευερεθιστότητα

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: Συγκοπή, πονοκέφαλος

Καρδιακές διαταραχές

Συχνές: Οίδημα

Όχι συχνές: Αρρυθμία

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: Κοιλιακός πόνος, εμετός, ναυτία, δυσκοιλιότητα, δυσγευσία

Όχι συχνές: Παγκρεατίτιδα, πεπτικό έλκος, πρωκτική αιμορραγία, γαστρίτιδα

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Συχνές: Οξέωση νεφρικών σωληναρίων

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Πολύ συχνές: Αμηνόρροια, ακανόνιστη εμμηνορρυσία

Ερευνες

Συχνές: Μείωση καλίου του αίματος, λευκοματίνης, ολικής πρωτεΐνης και φωσφατάσης. Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση του αίματος, τρανσαμινάσες, χολερυθρίνη, ουρικό οξύ, χλωρίδιο, φωσφορικό άλας και νάτριο. Αυξημένο βάρος.

Αναφέρθηκε ένα πιθανό περιστατικό τοξικής αντίδρασης στο AMMONAPS (450 mg/kg/ημέρα) σε 18χρονη ανορεκτική ασθενή που παρουσίασε μεταβολική εγκεφαλοπάθεια σχετιζόμενη με γαλακτική οξέωση, σοβαρή υποκαλιαιμία, πανκυτταροπενία, περιφερική νευροπάθεια και παγκρεατίτιδα. Η κατάσταση της παρουσίασε ανάκαμψη ύστερα από μείωση της δόσης εκτός από υποτροπιάζοντα επεισόδια παγκρεατίτιδας τα οποία τελικά οδήγησαν σε διακοπή της θεραπευτικής αγωγής.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Ένα περιστατικό υπερδοσολογίας εμφανίστηκε σε νήπιο 5 μηνών με κατά λάθος χορήγηση δόσης 10 g (1370 mg/kg). Ο ασθενής εμφάνισε διάρροια, ευερεθιστότητα και μεταβολική οξέωση με υποκαλιαιμία και ανέρρωσε εντός 48 ωρών, ύστερα από συμπτωματική θεραπεία.

Τα συμπτώματα αυτά είναι συνακόλουθα της συσσώρευσης φαινυλοξικού, το οποίο έδειξε δοσοπεριοριστική νευροτοξικότητα όταν χορηγήθηκε ενδοφλέβια σε δόσεις μέχρι 400 mg/kg/ημέρα. Οι εκδηλώσεις της νευροτοξικότητας ήταν κυρίως υπνηλία, κόπωση και ελαφρά ζάλη. Λιγότερο συχνές εκδηλώσεις ήταν σύγχυση, κεφαλαλγία, δυσγευσία, βαρηκοΐα, αποπροσανατολισμός, ανεπάρκεια μνήμης και επιδείνωση προϋπάρχουσας νευροπάθειας.

Σε περίπτωση υπέρβασης της δοσολογίας, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να εφαρμοστούν μέτρα υποστήριξης. Η αιμοκάθαρση ή η περιτοναϊκή κάθαρση μπορεί να αποβεί ευεργετική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: διάφορα προϊόντα πεπτικής οδού και μεταβολισμού, κωδικός ATC: A16A X03.

Το φαινυλοβουτυρικό νάτριο είναι προφάρμακο και μεταβολίζεται ταχέως σε φαινυλοξικό. Το φαινυλοξικό αποτελεί μεταβολικά δραστική ένωση που συζεύγνυται με τη γλουταμίνη μέσω ακετυλίωσης για να σχηματίσει την φαινυλοακετυλογλουταμίνη, η οποία στη συνέχεια απεκκρίνεται από τα νεφρά. Σε μοριακή βάση, η φαινυλοακετυλογλουταμίνη είναι συγκρίσιμη με την ουρία (καθεμία περιέχει 2 γραμμομόρια αζώτου). Έτσι, η φαινυλοακετυλογλουταμίνη προσφέρει έναν εναλλακτικό φορέα απέκκρισης του άχρηστου αζώτου. Βάσει μελετών απέκκρισης της φαινυλοακετυλογλουταμίνης σε ασθενείς με διαταραχές του κύκλου της ουρίας, είναι δυνατό να υπολογισθεί ότι, για κάθε γραμμάριο χορηγούμενου φαινυλοβουτυρικού νατρίου, παράγεται ποσότητα φαινυλοακετυλογλουταμινικού αζώτου μεταξύ 0,12 και 0,15 g. Κατά συνέπεια, το φαινυλοβουτυρικό νάτριο μειώνει τα αυξημένα επίπεδα αμμωνίας και γλουταμίνης του πλάσματος σε ασθενείς με διαταραχές του κύκλου της ουρίας.

Η έγκαιρη διάγνωση και η άμεση έναρξη της θεραπείας είναι σημαντικές για τη βελτίωση της επιβίωσης και της κλινικής έκβασης.

Παλαιότερα, η εμφάνιση των διαταραχών του κύκλου της ουρίας στη νεογνική ηλικία ήταν σχεδόν ανεξαιρέτως θανατηφόρα κατά το πρώτο έτος ζωής, ακόμα και όταν εφαρμοζόταν θεραπεία περιτοναϊκής κάθαρσης και απαραίτητων αμινοξέων ή των ελεύθερων αζώτου αναλόγων τους. Με την αιμοκάθαρση, τη χρήση εναλλακτικών οδών απέκκρισης του άχρηστου αζώτου (φαινυλοβουτυρικό, βενζοϊκό και φαινυλοξυλικό νάτριο), τον διατροφικό πρωτεϊνικό περιορισμό και, σε ορισμένες περιπτώσεις, το συμπλήρωμα με απαραίτητα αμινοξέα, το ποσοστό επιβίωσης των νεογνών, στα οποία έγινε διάγνωση της ασθένειας μετά τη γέννηση (αλλά στον πρώτο μήνα ζωής) αυξήθηκε σε σχεδόν 80%, με επισύμβαση των περισσότερων θανάτων στη διάρκεια περιστατικού οξείας υπεραμμωνιαμικής εγκεφαλοπάθειας. Οι πάσχοντες από νόσο που εμφανίστηκε στη νεογνική ηλικία εμφάνιζαν υψηλό ποσοστό διανοητικής καθυστέρησης.

Στους ασθενείς όπου η διάγνωση έγινε στη διάρκεια της κυοφορίας και χορηγήθηκε θεραπεία πριν από οποιοδήποτε επεισόδιο υπεραμμωνιαμικής εγκεφαλοπάθειας, το ποσοστό επιβίωσης ήταν 100% αλλά ακόμη και πολλοί από αυτούς τους ασθενείς εμφάνισαν στη συνέχεια γνωστική ανεπάρκεια ή άλλες νευρολογικές διαταραχές.

Οι ασθενείς με όψιμη εμφάνιση της νόσου, συμπεριλαμβανομένων και των ετερόζυγων θηλέων με ανεπάρκεια ορνιθινοτρανσκαρβαμυλάσης, που ανέλαβαν από υπεραμμωνιαμική εγκεφαλοπάθεια και στη συνέχεια έλαβαν χρόνια αγωγή με φαινυλοβουτυρικό νάτριο και διατροφικό πρωτεϊνικό περιορισμό, εμφάνισαν ποσοστό επιβίωσης 98%.

Η πλειονότητα των ασθενών που εξετάστηκαν εμφάνισε δείκτη νοημοσύνης που κυμαινόταν από το μέσο όρο έως το χαμηλό μέσο όρο/οριακή ζώνη νοητικής καθυστέρησης. Η γνωστική τους επίδοση παρέμεινε σχετικά σταθερή στη διάρκεια της θεραπείας με φαινυλοβουτυρικό νάτριο.

Είναι απίθανη η αναστροφή προϋπάρχουσας νευρολογικής ανεπάρκειας με θεραπεία και σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να παρατηρηθεί επιδείνωση της νευρολογικής διαταραχής.

Η χορήγηση του AMMONAPS ενδέχεται να απαιτείται ισόβια, εκτός αν προτιμηθεί η ορθοτοπική μεταμόσχευση του ήπατος.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Είναι γνωστό ότι το φαινυλοβουτυρικό οξειδώνεται σε φαινυλοξικό, το οποίο συζεύγνυται ενζυμικά με τη γλουταμίνη για να σχηματίσει φαινυλοακετυλογλουταμίνη στο ήπαρ και στα νεφρά. Το φαινυλοξικό υδρολύεται, επίσης, από εστεράσες στο ήπαρ και στο αίμα.

Συγκεντρώσεις φαινυλοβουτυρικού και των μεταβολιτών του παρατηρήθηκαν στο πλάσμα και τα ούρα σε υγιείς ενήλικες ύστερα από νηστεία και λήψη μίας μόνο δόσης 5 g φαινυλοβουτυρικού νατρίου, και σε ασθενείς με διαταραχές του κύκλου της ουρίας, αιμοσφαιρινοπάθειες και κίρρωση, οι οποίοι έλαβαν από το στόμα, μεμονωμένα και επανειλημμένα, δόσεις μέχρι 20 g/ημέρα (μη ελεγχόμενες μελέτες). Η διαθεσιμότητα του φαινυλοβουτυρικού νατρίου και των μεταβολιτών του μελετήθηκε, επίσης, σε καρκινοπαθείς κατόπιν ενδοφλέβιας έγχυσης φαινυλοβουτυρικού νατρίου (μέχρι 2 g/m²) ή φαινυλοξικού νατρίου.

Απορρόφηση

Το φαινυλοβουτυρικό απορροφάται ταχέως σε συνθήκες νηστείας. Ύστερα από χορήγηση μίας δόσης 5 g φαινυλοβουτυρικού νατρίου από το στόμα, σε μορφή κόκκων μετρήσιμα επίπεδα φαινυλοβουτυρικού ανιχνεύονται στο πλάσμα 15 λεπτά μετά τη χορήγηση. Ο μέσος χρόνος επίτευξης της μέγιστης συγκέντρωσης είναι 1 ώρα και η μέση μέγιστη συγκέντρωση είναι 195 μg/ml. Η ημιζωή αποβολής υπολογίστηκε σε 0,8 ώρες.

Δεν είναι γνωστή η επίπτωση του φαγητού στην απορρόφηση.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής του φαινυλοβουτυρικού είναι 0,2 l/kg.

Βιομετασχηματισμός

Ύστερα από δόση 5g φαινυλοβουτυρικού νατρίου σε μορφή κόκκων, μετρήσιμα επίπεδα φαινυλοξικού και φαινυλοακετυλογλουταμίνης ανιχνεύονται στο πλάσμα 30 και 60 λεπτά αντίστοιχα μετά τη χορήγηση της δόσης. Ο μέσος χρόνος επίτευξης της μέγιστης συγκέντρωσης είναι 3,55 και 3,23 ώρες αντίστοιχα και η μέση μέγιστη συγκέντρωση είναι 45,3 και 62,8 μg/ml αντίστοιχα. Η ημιζωή αποβολής υπολογίστηκε σε 1,3 και 2,4 ώρες αντίστοιχα.

Μελέτες με υψηλές ενδοφλέβιες δόσεις φαινυλοξικού εμφάνισαν μη γραμμική φαρμακοκινητική συμπεριφορά χαρακτηριζόμενη από κορεσίμο μεταβολισμό σε φαινυλοακετυλογλουταμίνη. Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση της δόσης με φαινυλοξικό παρουσίασε ενδείξεις επαγωγής της κάθαρσης.

Στην πλειοψηφία των ασθενών με διαταραχές του κύκλου της ουρίας ή αιμοσφαιρινοπάθειες που έλαβαν ποικίλες δόσεις φαινυλοβουτυρικού (300 - 650 mg/kg/ημέρα έως 20 g/ημέρα) δεν ήταν δυνατή η ανίχνευση επιπέδων του φαινυλοξικού στο πλάσμα ύστερα από ολονύκτια νηστεία. Σε ασθενείς με ανεπαρκή ηπατική λειτουργία, η μετατροπή του φαινυλοξικού σε φαινυλοακετυλογλουταμίνη μπορεί να είναι σχετικά βραδύτερη. Τρεις (από 6) ασθενείς με κίρρωση, στους οποίους χορηγήθηκε επανειλημμένα φαινυλοβουτυρικό νάτριο (20 g/ημέρα σε τρεις δόσεις) από το στόμα, εμφάνισαν την τρίτη ημέρα σταθερά επίπεδα φαινυλοξικού στο πλάσμα τα οποία ήταν πέντε φορές υψηλότερα από εκείνα που επιτεύχθηκαν μετά την πρώτη δόση.

Σε υγιείς εθελοντές, διαπιστώθηκαν διαφορές μεταξύ των φύλων ως προς τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του φαινυλοβουτυρικού και του φαινυλοξικού (τα AUC και C_{max} ήταν περίπου 30-50 % υψηλότερα στις γυναίκες) αλλά όχι της φαινυλοακετυλογλουταμίνης.

Αυτό μπορεί να οφείλεται στη λιποφιλία του φαινυλοβουτυρικού νατρίου και σε επακόλουθες διαφορές στον όγκο κατανομής.

Αποβολή

Περίπου 80-100% του ιατρικού προϊόντος απεκκρίνεται από τα νεφρά μέσα σε 24 ώρες στη μορφή του συζευγμένου προϊόντος, της φαινυλοακετυλογλουταμίνης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το φαινυλοβουτυρικό νάτριο ήταν αρνητικό σε 2 δοκιμές μεταλλαξιογένεσης, δηλαδή στη δοκιμή κατά Ames και τη δοκιμή μικροπυρήνων. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το φαινυλοβουτυρικό νάτριο δεν

προκάλεσε καμία μεταλλαξιογόνο επίδραση στη δοκιμή κατά Ames με ή χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση.

Τα αποτελέσματα της δοκιμής μικροπυρήνων δείχνουν ότι το φαινυλοβουτυρικό νάτριο θεωρήθηκε ότι δεν προκάλεσε καμία κλαστογόνο επίδραση σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε φάρμακο σε τοξικά και μη τοξικά επίπεδα δόσεων (που εξετάστηκαν 24 και 48 ώρες ύστερα από χορήγηση δόσης 878 έως 2800 mg/kg από το στόμα).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης και γονιμότητας με το φαινυλοβουτυρικό νάτριο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Στεατικό ασβέστιο

Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες HDPE οι οποίες φέρουν πώματα ανθεκτικά κατά τη χρήση από παιδιά και περιέχουν 266 g ή 532 g κόκκων.

Παρέχονται τρία δοσομετρικά κουτάλια διαφορετικών μετρήσεων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Συνιστάται να παίρνετε μια γεμάτη κουταλιά από τον περιέκτη και να αφαιρείτε με μια επίπεδη επιφάνεια, π.χ. με τη λεπίδα ενός μαχαιριού, ό,τι περισσεύει από το επάνω μέρος του δοσομετρικού κουταλιού. Έτσι, επιτυγχάνετε τις εξής δόσεις: μικρή δόση 1,2 g, μέτρια δόση 3,3 g και μεγάλη δόση 9,7 g φαινυλοβουτυρικού νατρίου.

Εάν απαιτείται χορήγηση στον ασθενή με σωλήνα, είναι δυνατή η ανασύσταση του AMMONAPS σε νερό πριν από τη χρήση (η διαλυτότητα του φαινυλοβουτυρικού νατρίου είναι μέχρι 5 g σε 10 ml νερού). Οι ανασυσταθέντες κόκκοι θα σχηματίσουν κανονικά ένα γαλακτώδες λευκό αιώρημα.

Σε περιπτώσεις που οι κόκκοι AMMONAPS πρέπει να προστεθούν σε τροφή, υγρό ή νερό, είναι σημαντικό να λαμβάνονται αμέσως μετά την ανάμειξη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/120/003 (266 g κόκκων)

EU/1/99/120/004 (532 g κόκκων)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 08/12/1999

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 08/12/2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δεν εφαρμόζεται.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Δεν εφαρμόζεται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΚΑΙ ΦΙΑΛΗΣ ΓΙΑ ΔΙΣΚΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Δισκία AMMONAPS 500 mg
φαινυλοβουτυρικό νάτριο

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 500 mg φαινυλοβουτυρικού νατρίου.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει νάτριο, βλέπε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

250 δισκία
500 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ammonaps 500 mg
[μόνο στην εξωτερική συσκευασία]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός}
SN: {αριθμός}
NN: {αριθμός}

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΚΑΙ ΦΙΑΛΗΣ ΓΙΑ ΚΟΚΚΟΥΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Κόκκοι AMMONAPS 940 mg/g
φαινυλοβουτυρικό νάτριο

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 g κόκκων περιέχει 940 mg φαινυλοβουτυρικού νατρίου.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει νάτριο, βλέπε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

266 g κόκκων
532 g κόκκων
Παρέχονται τρία δοσομετρικά κουτάλια διαφορετικών μετρήσεων.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

[Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός}
SN: {αριθμός}
NN: {αριθμός}

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Δισκία AMMONAPS 500 mg

Φαινυλοβουτυρικό νάτριο

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το AMMONAPS και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το AMMONAPS
3. Πώς να πάρετε το AMMONAPS
4. Πιθανές ανεπιθύμητες παρενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το AMMONAPS
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το AMMONAPS και ποια είναι η χρήση του

Το AMMONAPS χορηγείται σε ασθενείς με διαταραχές του κύκλου της ουρίας. Οι ασθενείς με αυτές τις σπάνιες διαταραχές παρουσιάζουν ανεπάρκεια σε ορισμένα ένζυμα του ήπατος και για το λόγο αυτό δεν μπορούν να αποβάλλουν το άχρηστο άζωτο. Το άζωτο είναι ένα δομικό στοιχείο των πρωτεϊνών και εξαιτίας αυτού, πραγματοποιείται συσσώρευση αζώτου στον οργανισμό μετά τη λήψη πρωτεϊνών. Το άχρηστο άζωτο σε μορφή αμμωνίας είναι ιδιαίτερα τοξικό για τον εγκέφαλο και σε σοβαρές περιπτώσεις οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα συνείδησης και σε κόμα. Το AMMONAPS βοηθά τον οργανισμό να αποβάλλει το άχρηστο άζωτο, ελαττώνοντας την ποσότητα αμμωνίας στον οργανισμό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το AMMONAPS

Μην πάρετε το AMMONAPS

- αν είστε έγκυος.
- αν θηλάζετε.
- σε περίπτωση αλλεργίας στο φαινυλοβουτυρικό νάτριο ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το AMMONAPS

- εάν έχετε δυσκολία στην κατάποση. Τα δισκία AMMONAPS μπορεί να κολλήσουν στον οισοφάγο και να προκαλέσουν εξελκώσεις. Εάν έχετε δυσκολία στην κατάποση, συνιστάται η χρήση κόκκων AMMONAPS.
- εάν πάσχετε από καρδιακή ανεπάρκεια, μειωμένη νεφρική λειτουργία ή άλλες νόσους στις οποίες η κατακράτηση του άλατος νατρίου που περιέχεται σε αυτό το φάρμακο μπορεί να επιδεινώσει την κατάστασή σας.
- εάν έχετε μειωμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία, διότι το AMMONAPS αποβάλλεται από το σώμα μέσω των νεφρών και του ήπατος.

- όταν χορηγείται σε μικρά παιδιά, διότι μπορεί να μην μπορούν να καταπιούν τα δισκία και να πνιγούν. Συνιστάται η χρήση κόκκων AMMONAPS αντί για δισκία.

Το AMMONAPS πρέπει να συνδυάζεται με διατροφή που περιέχει μειωμένη ποσότητα πρωτεϊνών την οποία έχει χορηγήσει ο γιατρός και ο διαιτολόγος ειδικά για σας. Πρέπει να ακολουθήσετε προσεκτικά αυτή τη διατροφή.

Το AMMONAPS δεν αποτρέπει πλήρως την εμφάνιση υψηλής περισσειας αμμωνίας στο αίμα και δεν ενδείκνυται για την αντιμετώπιση αυτής της διαταραχής, που αποτελεί επείγον ιατρικό περιστατικό.

Αν χρειαστείτε εργαστηριακές εξετάσεις, είναι σημαντικό να υπενθυμίσετε στο γιατρό σας ότι παίρνετε AMMONAPS, διότι το φαινυλοβουτυρικό νάτριο μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα ορισμένων εξετάσεων.

Άλλα φάρμακα και AMMONAPS

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν:

- βαλπροϊκό οξύ (αντιεπιληπτικό φάρμακο),
- αλοπεριδόλη (χρησιμοποιείται σε διάφορες ψυχωτικές διαταραχές),
- κορτικοστεροειδή (φάρμακα τύπου κορτιζόνης που χρησιμοποιούνται για ανακούφιση περιοχών του σώματος που παρουσιάζουν φλεγμονή),
- προβενεκίδη (για θεραπεία υπερουριχαιμίας που σχετίζεται με ουρική νόσο).

Αυτά τα φάρμακα μπορεί να μεταβάλλουν τη δράση του AMMONAPS και θα χρειαστείτε συχνότερο έλεγχο του αίματος. Εάν δεν είστε σίγουροι εάν αυτά τα φάρμακα περιέχουν αυτές τις ουσίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Κύηση και θηλασμός

Μην χρησιμοποιείτε AMMONAPS αν είστε έγκυος, διότι το φάρμακο μπορεί να βλάψει το έμβρυο. Εάν είστε γυναίκα στη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας και ακολουθείτε θεραπεία με AMMONAPS, πρέπει να χρησιμοποιείτε αξιόπιστη αντισύλληψη.

Μην χρησιμοποιείτε το AMMONAPS αν θηλάζετε, διότι το φάρμακο μπορεί να απεκκριθεί στο γάλα του θηλασμού και να βλάψει το μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την επίδραση στην ικανότητα της οδήγησης και του χειρισμού των μηχανών.

Το AMMONAPS περιέχει νάτριο

Κάθε δισκίο AMMONAPS περιέχει 62 mg νατρίου.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή στον φαρμακοποιό σας, εάν χρειάζεται να παίρνετε 6 ή περισσότερα δισκία ημερησίως για παρατεταμένη χρονική περίοδο, ειδικά εάν σας έχει δοθεί συμβουλή να ακολουθείτε δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι (νάτριο).

3. Πώς να πάρετε το AMMONAPS

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Δοσολογία

Η ημερήσια δόση του AMMONAPS υπολογίζεται από την ανοχή σας στην πρωτεΐνη, τη διατροφή, το βάρος του σώματος ή την επιφάνεια του σώματος. Απαιτούνται τακτικές εξετάσεις αίματος για τον προσδιορισμό της σωστής ημερήσιας δόσης. Ο γιατρός σας θα καθορίσει πόσα δισκία πρέπει να παίρνετε.

Τρόπος χορήγησης

Το AMMONAPS θα πρέπει να το παίρνετε από το στόμα σε ίσα διαιρεμένες δόσεις με κάθε γεύμα (για παράδειγμα, τρεις φορές την ημέρα). Θα πρέπει να λαμβάνετε το AMMONAPS με μεγάλες ποσότητες νερού.

Το AMMONAPS πρέπει να λαμβάνεται με ειδική διατροφή με μειωμένη ποσότητα πρωτεϊνών.

Τα δισκία AMMONAPS δεν πρέπει να χορηγούνται σε παιδιά που μπορούν να καταπιούν δισκία. Αντί για δισκία, συνιστάται η χρήση κόκκων AMMONAPS.

Πρέπει να ακολουθήσετε τη θεραπεία και τη διατροφή σε όλη τη ζωή σας, εκτός εάν υποβληθείτε σε επιτυχή μεταμόσχευση ήπατος.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση AMMONAPS από την κανονική

Ασθενείς που έλαβαν πολύ υψηλές δόσεις AMMONAPS εκδήλωσαν:

- υπνηλία, κόπωση, ελαφρά ζάλη και λιγότερο συχνά σύγχυση,
- κεφαλαλγία,
- αλλαγές στη γεύση (διαταραχές της γεύσης),
- μείωση της ακοής,
- αποπροσανατολισμό,
- ανεπάρκεια μνήμης,
- επιδείνωση υπαρχόντων νευρολογικών προβλημάτων.

Αν εμφανιστεί οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας ή το πλησιέστερο νοσοκομειακό τμήμα έκτακτων περιστατικών για υποστηρικτική θεραπεία.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το AMMONAPS

Θα πρέπει να πάρετε μια δόση το συντομότερο δυνατόν με το επόμενο γεύμα.

Βεβαιωθείτε ότι έχουν μεσολαβήσει τουλάχιστον 3 ώρες μεταξύ δύο δόσεων.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Παρακάτω παρουσιάζεται η συχνότητα των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πολύ συχνή:	Προσβάλλει περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες
Συχνή:	Προσβάλλει 1 έως 10 στους 100 χρήστες
Όχι συχνή:	Προσβάλλει 1 έως 10 στους 1.000 χρήστες
Σπάνια:	Προσβάλλει 1 έως 10 στους 10.000 χρήστες
Πολύ σπάνια:	Προσβάλλει λιγότερους από 1 στους 10.000 χρήστες
Άγνωστη:	Δεν είναι δυνατή η εκτίμηση της συχνότητας από τα διαθέσιμα δεδομένα

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: ακανόνιστος έμμηνος κύκλος και διακοπή εμμήνου ρύσης. Εάν είστε σεξουαλικά ενεργή και η περίοδός σας διακοπεί, μην υποθέσετε ότι αυτό οφείλεται στο

AMMONAPS. Εάν αυτό συμβεί, συμβουλευθείτε το γιατρό σας διότι η απουσία εμμήνου ρύσης μπορεί να οφείλεται σε εγκυμοσύνη (βλ. την παράγραφο Κύηση και γαλουχία παραπάνω).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: μεταβολές στον αριθμό των αιμοσφαιρίων (ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια), μειωμένη όρεξη, κατάθλιψη, ευερεθιστότητα, κεφαλαλγία, αδυναμία, κατακράτηση υγρών (οίδημα), διαταραχές γεύσης, κοιλιακό άλγος, εμετός, ναυτία, δυσκοιλιότητα, δυσάρεστη οσμή δέρματος, ερύθημα, παθολογική νεφρική λειτουργία, αύξηση βάρους,, μεταβολή στις τιμές των εργαστηριακών εξετάσεων.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: ανεπάρκεια ερυθρών αιμοσφαιρίων λόγω καταστολής του νωτιαίου μυελού, μώλωπες, διαταραχή του καρδιακού ρυθμού, πρωκτική αιμορραγία, ερεθισμός στομάχου, φλεγμονή του παγκρέατος.

Εάν ο εμετός επιμένει, πρέπει να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας αμέσως.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το AMMONAPS

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση του κουτιού και του φιαλιδίου μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το AMMONAPS

- Η δραστική ουσία είναι το φαινυλοβουτυρικό νάτριο.
Κάθε δισκίο του AMMONAPS περιέχει 500 mg φαινυλοβουτυρικού νατρίου.
- Τα άλλα συστατικά είναι η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, το στεατικό μαγνήσιο και το κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου.

Εμφάνιση του AMMONAPS και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα δισκία AMMONAPS είναι υπόλευκου χρώματος, ωοειδή και φέρουν την ανάγλυφη ένδειξη "UCY 500".

Τα δισκία συσκευάζονται σε πλαστικές φιάλες με πώματα ανθεκτικά κατά τη χρήση από παιδιά. Κάθε φιάλη περιέχει 250 ή 500 δισκία.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm

Σουηδία

Παραγωγός

PATHEON France – BOURGOIN JALLIEU

40 boulevard de Champaret

BOURGOIN JALLIEU

38300

Γαλλία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Κόκκοι AMMONAPS 940 mg/g Φαινυλοβουτυρικό νάτριο

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το AMMONAPS και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το AMMONAPS
3. Πώς να πάρετε το AMMONAPS
4. Πιθανές ανεπιθύμητες παρενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το AMMONAPS
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το AMMONAPS και ποια είναι η χρήση του

Το AMMONAPS χορηγείται σε ασθενείς με διαταραχές του κύκλου της ουρίας. Οι ασθενείς με αυτές τις σπάνιες διαταραχές παρουσιάζουν ανεπάρκεια σε ορισμένα ένζυμα του ήπατος και για το λόγο αυτό δεν μπορούν να αποβάλλουν το άχρηστο άζωτο. Το άζωτο είναι ένα δομικό στοιχείο των πρωτεϊνών και εξαιτίας αυτού, πραγματοποιείται συσσώρευση αζώτου στον οργανισμό μετά τη λήψη πρωτεϊνών. Το άχρηστο άζωτο σε μορφή αμμωνίας είναι ιδιαίτερα τοξικό για τον εγκέφαλο και σε σοβαρές περιπτώσεις οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα συνείδησης και σε κόμα. Το AMMONAPS βοηθά τον οργανισμό να αποβάλλει το άχρηστο άζωτο, ελαττώνοντας την ποσότητα αμμωνίας στον οργανισμό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το AMMONAPS

Μην πάρετε το AMMONAPS

- αν είστε έγκυος.
- αν θηλάζετε.
- σε περίπτωση αλλεργίας στο φαινυλοβουτυρικό νάτριο ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το AMMONAPS

- εάν πάσχετε από καρδιακή ανεπάρκεια, μειωμένη νεφρική λειτουργία ή άλλες νόσους στις οποίες η κατακράτηση του άλατος νατρίου που περιέχεται σε αυτό το φάρμακο μπορεί να επιδεινώσει την κατάσταση σας.
- εάν έχετε μειωμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία, διότι το AMMONAPS αποβάλλεται από το σώμα μέσω των νεφρών και του ήπατος.

Το AMMONAPS πρέπει να συνδυάζεται με διατροφή που περιέχει μειωμένη ποσότητα πρωτεϊνών την οποία έχει χορηγήσει ο γιατρός και ο διαιτολόγος ειδικά για σας. Πρέπει να ακολουθήσετε προσεκτικά αυτή τη διατροφή.

Το AMMONAPS δεν αποτρέπει πλήρως την εμφάνιση υψηλής περισσειας αμμωνίας στο αίμα και δεν ενδείκνυται για την αντιμετώπιση αυτής της διαταραχής, που αποτελεί επείγον ιατρικό περιστατικό.

Αν χρειαστείτε εργαστηριακές εξετάσεις, είναι σημαντικό να υπενθυμίσετε στο γιατρό σας ότι παίρνετε AMMONAPS, διότι το φαινυλοβουτυρικό νάτριο μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα ορισμένων εξετάσεων.

Άλλα φάρμακα και AMMONAPS

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν:

- βαλπροϊκό οξύ (αντιεπιληπτικό φάρμακο),
- αλοπεριδόλη (χρησιμοποιείται σε διάφορες ψυχωτικές διαταραχές),
- κορτικοστεροειδή (φάρμακα τύπου κορτιζόνης που χρησιμοποιούνται για ανακούφιση περιοχών του σώματος που παρουσιάζουν φλεγμονή),
- προβενεκίδη (για θεραπεία υπερουριχαιμίας που σχετίζεται με ουρική νόσο).

Αυτά τα φάρμακα μπορεί να μεταβάλλουν τη δράση του AMMONAPS και θα χρειαστείτε συχνότερο έλεγχο του αίματος. Εάν δεν είστε σίγουροι εάν αυτά τα φάρμακα περιέχουν αυτές τις ουσίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Κόηση και θηλασμός

Μην χρησιμοποιείτε AMMONAPS αν είστε έγκυος, διότι το φάρμακο μπορεί να βλάψει το έμβρυο. Εάν είστε γυναίκα στη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας και ακολουθείτε θεραπεία με AMMONAPS, πρέπει να χρησιμοποιείτε αξιόπιστη αντισύλληψη.

Μην χρησιμοποιείτε το AMMONAPS αν θηλάζετε, διότι το φάρμακο μπορεί να απεκκριθεί στο γάλα του θηλασμού και να βλάψει το μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την επίδραση στην ικανότητα της οδήγησης και του χειρισμού των μηχανών.

Το AMMONAPS περιέχει νάτριο

Ένα μικρό λευκό κουτάλι κόκκων AMMONAPS περιέχει 149 mg νατρίου.

Ένα μεσαίο κίτρινο κουτάλι κόκκων AMMONAPS περιέχει 408 mg νατρίου.

Ένα μεγάλο μπλε κουτάλι κόκκων AMMONAPS περιέχει 1200 mg νατρίου.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή στον φαρμακοποιό σας, εάν χρειάζεται να παίρνετε 2 ή περισσότερα μικρά λευκά κουτάλια, ή 1 ή περισσότερα μεσαία κίτρινα ή μεγάλα μπλε κουτάλια ημερησίως για παρατεταμένη χρονική περίοδο, ειδικά εάν σας έχει δοθεί συμβουλή να ακολουθείτε διαίτα χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι (νάτριο).

3. Πως να παρετε το AMMONAPS

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Δοσολογία

Η ημερήσια δόση του AMMONAPS υπολογίζεται από την ανοχή σας στην πρωτεΐνη, τη διατροφή, το βάρος του σώματος ή την επιφάνεια του σώματος. Απαιτούνται τακτικές εξετάσεις αίματος για τον προσδιορισμό της σωστής ημερήσιας δόσης. Ο γιατρός σας θα καθορίσει την ποσότητα των κόκκων που πρέπει να παίρνετε.

Τρόπος χορήγησης

Το AMMONAPS θα πρέπει να το παίρνετε σε ίσα διαιρεμένες δόσεις από το στόμα ή μέσω σωλήνα γαστροστομίας (σωλήνας που οδηγεί στο στομάχι διαμέσου της κοιλιάς) ή μέσω ρινογαστρικού σωλήνα (σωλήνας που οδηγεί στο στομάχι διαμέσου της μύτης).

Το AMMONAPS πρέπει να λαμβάνεται με ειδική διατροφή με μειωμένη ποσότητα πρωτεϊνών.

Το AMMONAPS πρέπει να χορηγείται με κάθε γεύμα ή θηλασμό. Στα μικρά παιδιά, πρέπει να χορηγείται 4 έως 6 φορές ημερησίως.

Για να μετρήσετε τη δόση :

- Ανακινήστε ελαφρά τη φιάλη πριν την ανοίξετε
- Χρησιμοποιήστε το σωστό κουτάλι για τη δοσομέτρηση της παρακάτω ποσότητας Ammonaps: 1,2 g = μικρό λευκό κουτάλι 3,3 g = μεσαίο κίτρινο κουτάλι και 9,7 g = μεγάλο μπλε κουτάλι.
- Πάρτε μια γεμάτη κουταλιά κόκκων από τη φιάλη
- Με μια επίπεδη επιφάνεια, π.χ. με τη λεπίδα ενός μαχαιριού, απομακρύνετε από το επάνω μέρος του κουταλιού τους επιπλέον κόκκους
- Οι κόκκοι που απομένουν στο κουτάλι είναι μια σωστή κουταλιά
- Πάρτε το σωστό αριθμό κουταλιών κόκκων από τη φιάλη

Όταν λαμβάνεται από το στόμα:

Αναμείξτε τη μετρημένη δόση με στερεά τροφή (όπως πουρέ πατάτας ή σάλτσα μήλου) ή υγρή τροφή (όπως νερό, χυμό μήλου, χυμό πορτοκαλιού ή βρεφικό γάλα σκόνη χωρίς πρωτεΐνη) και πάρτε την αμέσως μετά την ανάμειξη.

Ασθενείς με σωλήνα γαστροστομίας ή ρινογαστρικό σωλήνα:

Αναμείξτε τους κόκκους με νερό έως ότου διαλυθούν όλοι οι ξηροί κόκκοι (η ανακίνηση του διαλύματος βοηθά στη διάλυση των κόκκων). Όταν οι κόκκοι διαλυθούν στο νερό, θα σχηματίσουν ένα γαλακτώδες λευκό υγρό. Πιείτε το διάλυμα αμέσως μετά την ανάμειξη.

Πρέπει να ακολουθήσετε τη θεραπεία και τη διατροφή σε όλη τη ζωή σας, εκτός εάν υποβληθείτε σε επιτυχή μεταμόσχευση ήπατος.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση AMMONAPS από την κανονική

Ασθενείς που έλαβαν πολύ υψηλές δόσεις AMMONAPS εκδήλωσαν:

- υπνηλία, κόπωση, ελαφρά ζάλη και λιγότερο συχνά σύγχυση,
- κεφαλαλγία,
- αλλαγές στη γεύση (διαταραχές της γεύσης),
- μείωση της ακοής,
- αποπροσανατολισμό,
- ανεπάρκεια μνήμης,
- επιδείνωση υπαρχόντων νευρολογικών προβλημάτων.

Αν εμφανιστεί οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας ή το πλησιέστερο νοσοκομειακό τμήμα έκτακτων περιστατικών για υποστηρικτική θεραπεία.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το AMMONAPS

Θα πρέπει να πάρετε μια δόση το συντομότερο δυνατόν με το επόμενο γεύμα.

Βεβαιωθείτε ότι έχουν μεσολαβήσει τουλάχιστον 3 ώρες μεταξύ δύο δόσεων.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το AMMONAPS μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Παρακάτω παρουσιάζεται η συχνότητα των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πολύ συχνή:	Προσβάλλει περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες
Συχνή:	Προσβάλλει 1 έως 10 στους 100 χρήστες
Όχι συχνή:	Προσβάλλει 1 έως 10 στους 1.000 χρήστες
Σπάνια:	Προσβάλλει 1 έως 10 στους 10.000 χρήστες
Πολύ σπάνια:	Προσβάλλει λιγότερους από 1 στους 10.000 χρήστες
Άγνωστη:	Δεν είναι δυνατή η εκτίμηση της συχνότητας από τα διαθέσιμα δεδομένα

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: ακανόνιστος έμμηνος κύκλος και διακοπή εμμήνου ρύσης. Εάν είστε σεξουαλικά ενεργή και η περίοδός σας διακοπεί, μην υποθέσετε ότι αυτό οφείλεται στο AMMONAPS. Εάν αυτό συμβεί, συμβουλευθείτε το γιατρό σας διότι η απουσία εμμήνου ρύσης μπορεί να οφείλεται σε εγκυμοσύνη (βλ. την παράγραφο Κύηση και γαλουχία παραπάνω).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: μεταβολές στον αριθμό των αιμοσφαιρίων (ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια), μειωμένη όρεξη, κατάθλιψη, ευερεθιστότητα, κεφαλαλγία, αδυναμία, κατακράτηση υγρών (οίδημα), διαταραχές γεύσης, κοιλιακό άλγος, εμετός, ναυτία, δυσκοιλιότητα, δυσάρεστη οσμή δέρματος, ερύθημα, παθολογική νεφρική λειτουργία, αύξηση βάρους, μεταβολή στις τιμές των εργαστηριακών εξετάσεων.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: ανεπάρκεια ερυθρών αιμοσφαιρίων λόγω καταστολής του νωτιαίου μυελού, μώλωπες, διαταραχή του καρδιακού ρυθμού, πρωκτική αιμορραγία, ερεθισμός στομάχου, φλεγμονή του παγκρέατος.

Εάν ο εμετός επιμένει, πρέπει να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας αμέσως.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το AMMONAPS

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση του κουτιού και του φιαλιδίου μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Να μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το AMMONAPS

- Η δραστική ουσία είναι το φαινυλοβουτυρικό νάτριο.
1 g κόκκων AMMONAPS περιέχει 940 mg φαινυλοβουτυρικού νατρίου.
- Τα άλλα συστατικά είναι το στεατικό μαγνήσιο και το κolloειδές άνδρο οξειδίου του πυριτίου.

Εμφάνιση του AMMONAPS και περιεχόμενο της συσκευασίας

Οι κόκκοι AMMONAPS είναι υπόλευκου χρώματος.

Οι κόκκοι συσκευάζονται σε πλαστικές φιάλες με πόματα ανθεκτικά κατά τη χρήση από παιδιά. Κάθε φιάλη περιέχει 266 g ή 532 g κόκκων. Περιέχονται τρία κουτάλια (ένα μικρό λευκό κουτάλι, ένα μεσαίο κίτρινο κουτάλι και ένα μεγάλο μπλε κουτάλι) για τη μέτρηση της ημερήσιας δόσης σας.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Σουηδία

Παραγωγός

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>