

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMMONAPS 500 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 500 mg di fenilbutirrato sodico.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa contiene 2,7 mmol (62 mg) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Le compresse sono di colore biancastro, ovali e incise con la sigla "UCY 500".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

AMMONAPS è indicato come terapia adiuvante nel trattamento di lunga durata dei disturbi del ciclo dell'urea, compresa la carenza della sintetasi carbamilfosfatica, della transcarbamilasi dell'ornitina o della sintetasi arginino-succinica.

È indicato per tutti i pazienti con *comparsa neonatale* (mancanza totale di enzimi, che si manifesta nei primi 28 giorni di vita). È indicato anche in pazienti con *manifestazione tardiva* della malattia (carenza enzimatica parziale, che si presenta dopo il primo mese di vita) e che hanno una storia di encefalopatia iperammonemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento a base di AMMONAPS deve essere seguito sotto il controllo di un medico esperto nella cura di disturbi del ciclo dell'urea.

L'uso delle compresse di AMMONAPS è indicato per adulti e bambini che sono in grado di inghiottirle.

AMMONAPS è disponibile anche in forma di granulato, per l'uso nei neonati, bambini che non sono in grado di inghiottire le compresse o in pazienti con disfagia.

La dose giornaliera deve essere adeguata individualmente in base al grado di tolleranza alle proteine del paziente e all'assunzione proteica giornaliera nella dieta, necessaria per facilitare la crescita e lo sviluppo.

Nella pratica clinica la dose usuale totale giornaliera di fenilbutirrato sodico è di:

- 450-600 mg/kg/giorno in bambini di peso inferiore ai 20 kg
- 9,9-13,0 g/m² al giorno in bambini di peso superiore ai 20 kg, adolescenti e adulti.

La sicurezza e l'efficacia di dosi che superano i 20 g al giorno (40 compresse) non sono ancora state stabilite.

Monitoraggio terapeutico: i livelli plasmatici di ammoniaca, arginina, amminoacidi essenziali (in special modo amminoacidi a catena ramificata), carnitina e proteine sieriche devono essere mantenuti entro i limiti normali. La glutamina plasmatica deve essere mantenuta a livelli inferiori a 1000 µmol/l.

Trattamento nutritivo: AMMONAPS deve essere associato ad una dieta a restrizione proteica e, in alcuni casi, con l'integrazione di amminoacidi essenziali e carnitina.

Ai pazienti a cui è stata diagnosticata una forma a insorgenza *neonatale* di carenza di sintetasi carbamilfosfatica o di transcarbamilasi dell'ornitina deve essere somministrata citrullina o arginina ad una dose di 0,17 g/kg/giorno o di 3,8 g/m²/giorno.

Ai pazienti a cui è stato diagnosticato un deficit di sintetasi arginino-succinica si consiglia di somministrare arginina a una dose di 0,4-0,7 g/kg/giorno o di 8,8-15,4 g/m²/giorno.

Qualora sia indicata una supplementazione calorica, si raccomanda un prodotto non proteico.

La dose totale giornaliera di AMMONAPS deve essere suddivisa in parti uguali e presa ad ogni pasto (ad esempio, tre volte al giorno). Le compresse vanno assunte con un'abbondante quantità di acqua.

4.3 Controindicazioni

- Gravidanza.
- Allattamento.
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le compresse di AMMONAPS non devono essere usate in pazienti con disfagia, a causa del potenziale rischio di ulcerazione esofagea nel caso in cui le compresse non arrivino immediatamente allo stomaco.

Questo medicinale contiene 62 mg di sodio per compressa, equivalente al 3% della dose massima giornaliera di sodio raccomandata dall'OMS.

La dose massima giornaliera raccomandata per questo medicinale contiene 2,5 g di sodio che equivale al 124% della dose massima giornaliera di sodio raccomandata dall'OMS.

AMMONAPS è considerato ad alto contenuto di sodio. Questo deve essere tenuto in considerazione soprattutto da coloro che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

AMMONAPS deve quindi essere usato con cautela nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia o grave insufficienza renale, come pure in condizioni cliniche in cui si riscontri ritenzione di sodio con edema.

Poiché il metabolismo e l'escrezione del fenilbutirrato sodico interessano il fegato e i reni, AMMONAPS deve essere somministrato con cautela in pazienti affetti da insufficienza epatica o renale.

I livelli sierici di potassio devono essere monitorati durante la terapia, dal momento che l'escrezione renale di fenilacetilglutamina può indurre la perdita di potassio per via urinaria.

Anche in corso di terapia, l'encefalopatia acuta da iperammoniemia può presentarsi in diversi pazienti.

AMMONAPS non è raccomandato per il trattamento dell'iperammoniemia acuta, che è un'emergenza medica.

Per i bambini che non sono in grado di deglutire le compresse, si consiglia di utilizzare AMMONAPS granulato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La somministrazione concomitante di probenecid può influenzare l'escrezione renale del prodotto di coniugazione del fenilbutirrato sodico.

Da alcune pubblicazioni è emerso che aloperidolo e valproato indurrebbero iperammoniemia. I corticosteroidi possono causare la dissociazione delle proteine dell'organismo e quindi aumentare i livelli di ammoniaca nel plasma. Si consiglia di controllare più frequentemente i livelli di ammoniaca nel plasma quando si devono usare questi farmaci.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza d'uso di questo medicinale in donne in gravidanza non è stata stabilita. Studi su animali da laboratorio hanno rivelato fenomeni di tossicità riproduttiva, vale a dire effetti sullo sviluppo dell'embrione o del feto. L'esposizione prenatale di neonati di ratto al fenilacetato (il metabolita attivo del fenilbutirrato) ha causato lesioni nelle cellule cortico-piramidali; le spine dendritiche erano più lunghe e sottili del normale e meno numerose. La significatività di questi dati per le donne in gravidanza non è nota, pertanto l'uso di AMMONAPS durante la gravidanza è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci.

Allattamento

In seguito alla somministrazione per via sottocutanea di elevate dosi di fenilacetato (190-474 mg/kg) a neonati di ratto, si sono osservate una diminuita proliferazione e una maggiore perdita di neuroni, nonché una riduzione della mielina del SNC. La maturazione delle sinapsi cerebrali è stata ritardata ed è stato ridotto il numero delle terminazioni nervose cerebrali funzionanti, ostacolando in tal modo lo sviluppo cerebrale. Non è ancora stato stabilito se il fenilacetato venga escreto nel latte umano, per cui l'uso di AMMONAPS è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nelle sperimentazioni cliniche con AMMONAPS, il 56% dei pazienti ha avuto almeno un evento avverso e il 78% di questi eventi avversi è stato considerato non correlato ad AMMONAPS.

Le reazioni avverse hanno interessato principalmente l'apparato riproduttivo e gastrointestinale. Queste reazioni avverse sono elencate nella tabella sottostante, per classificazione sistemica-organica e per frequenza. La frequenza è definita in questo modo: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$), non nota (non stimabile in base ai dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: anemia, trombocitopenia, leucopenia, leucocitosi, trombocitosi.

Non comune: anemia aplastica, ecchimosi.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: acidosi metabolica, alcalosi, diminuzione dell'appetito.

Disturbi psichiatrici

Comune: depressione, irritabilità.

Patologie del sistema nervoso

Comune: sincope, mal di testa.

Patologie cardiache

Comune: edema.

Non comune: aritmia.

Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, vomito, nausea, stipsi, disgeusia.

Non comune: pancreatite, ulcera peptica, emorragia rettale, gastrite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: rash, odore anomalo della cute.

Patologie renali e urinarie

Comune: acidosi tubolare renale.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: amenorrea, mestruazioni irregolari.

Esami diagnostici

Comune: Diminuzione nel sangue del potassio, dell'albumina, delle proteine totali e del fosfato.

Aumento nel sangue della fosfatasi alcalina, delle transaminasi, della bilirubina, dell'acido urico, del cloruro, del fosfato e del sodio. Aumento ponderale.

Un probabile caso di reazione tossica ad AMMONAPS (450 mg/kg/giorno) è stato segnalato in una paziente anoressica di 18 anni, che aveva sviluppato un'encefalopatia metabolica associata ad acidosi lattica, grave ipokaliemia, pancitopenia, neuropatia periferica e pancreatite. La paziente si è ripresa dopo la riduzione della dose, eccetto per episodi ricorrenti di pancreatite che hanno indotto infine alla sospensione del trattamento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Le segnalazioni delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Un caso di overdose si è verificato in un bambino di 5 mesi con una singola dose accidentale di 10 g (1370 mg/kg). Il paziente ha sviluppato diarrea, irritabilità e acidosi metabolica con ipokaliemia. Il paziente si è ripreso 48 ore dopo il trattamento sintomatico.

Questi sintomi sono coerenti con l'accumulo di fenilacetato, con il quale si è osservata una neurotossicità limitante la dose se somministrato per endovena a dosi fino a 400 mg/kg/giorno. Le manifestazioni di neurotossicità sono state in predominanza sonnolenza, astenia e sensazione di testa leggera. Manifestazioni meno frequenti sono state stato confusionale, cefalea, disgeusia, ipoacusia, disorientamento, problemi di memoria ed esacerbazione di una neuropatia preesistente.

In caso di sovradosaggio, interrompere il trattamento e istituire misure di sostegno.

Possono essere utili l'emodialisi o la dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vari prodotti dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, codice ATC: A16A X03.

Il fenilbutirrato sodico è un profarmaco che viene rapidamente metabolizzato in fenilacetato. Il fenilacetato è un composto metabolicamente attivo che si combina con la glutamina per acetilazione per formare fenilacetilglutamina che viene poi escreta dai reni. A livello molare, la fenilacetilglutamina si può paragonare all'urea (ognuna di esse contiene 2 moli di azoto), pertanto la fenilacetilglutamina fornisce una via alternativa per la escrezione dell'azoto di scarto. Sulla base di studi dell'escrezione della fenilacetilglutamina in pazienti con disturbi del ciclo dell'urea, è possibile stimare che per ogni grammo di fenilbutirrato sodico somministrato si producono tra 0,12 e 0,15 g di azoto. Di conseguenza il fenilbutirrato sodico riduce gli alti livelli di ammoniaca e di glutamina nel plasma in pazienti con disturbi del ciclo dell'urea. È importante che la diagnosi sia precoce e che il trattamento venga iniziato immediatamente per migliorare la sopravvivenza e l'outcome clinico.

Nel passato, la *comparsa neonatale* di disturbi del ciclo dell'urea era quasi sempre letale entro il primo anno di vita, anche se trattata con dialisi peritoneale e con somministrazione di aminoacidi essenziali o di loro analoghi privi di azoto. Con l'emodialisi, l'uso di percorsi alternativi per l'escrezione dell'azoto di scarto (fenilbutirrato sodico, benzoato sodico e fenilacetato sodico), la limitazione dell'apporto proteico nella dieta e, in alcuni casi, l'aggiunta di integratori di aminoacidi essenziali, il tasso di sopravvivenza dei neonati con diagnosi di disturbi del ciclo dell'urea dopo la nascita (tuttavia entro il primo mese di vita) è aumentato a quasi l'80 %, con la maggioranza dei decessi dovuta ad un episodio di encefalopatia iperammonica acuta. I pazienti affetti da malattia a insorgenza neonatale presentavano un'elevata incidenza di ritardo mentale.

Nei pazienti con diagnosi di disturbi del ciclo dell'urea durante la gravidanza e trattati prima dell'insorgenza di un episodio di encefalopatia iperammonica, la sopravvivenza era del 100%, ma anche tra questi pazienti molti manifestavano successivamente carenze cognitive o altri deficit neurologici.

Nei pazienti con *carenze ad insorgenza tardiva*, comprese le femmine eterozigote per carenza di transcarnilasi dell'ornitina che avevano superato un episodio di encefalopatia iperammonica ed erano state poi trattate per lungo tempo con una limitazione dell'apporto proteico nella dieta e con fenilbutirrato sodico, il tasso di sopravvivenza è stato del 98%. La maggioranza di questi pazienti presentava un QI ad un livello da medio a medio-basso/borderline di ritardo mentale. Le loro capacità cognitive sono rimaste relativamente stabili durante la terapia con fenilbutirrato.

In genere, non ci si può aspettare alcuna inversione delle carenze neurologiche preesistenti con il trattamento e in alcuni pazienti il deterioramento neurologico può anche continuare.

Il trattamento con AMMONAPS può essere necessario per tutta la vita, a meno che non si scelga una procedura di trapianto epatico ortotopico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

È noto che il fenilbutirrato viene ossidato a fenilacetato, che si coniuga enzimaticamente alla glutamina per formare fenilacetilglutamina nel fegato e nei reni. Il fenilacetato viene anche idrolizzato dalle esterasi epatiche ed ematiche.

Le concentrazioni di fenilbutirrato e dei suoi metaboliti nel plasma e nell'urina sono state misurate in adulti normali tenuti a digiuno dopo aver ricevuto una dose singola di 5 g di fenilbutirrato sodico e in pazienti affetti da disturbi del ciclo dell'urea, emoglobinopatie e cirrosi, ai quali sono state somministrate una sola o ripetute dosi orali fino a 20 g/giorno (studi non controllati). L'eliminazione del fenilbutirrato e dei suoi metaboliti è stata anche studiata in malati di cancro dopo una trasfusione endovenosa di fenilbutirrato sodico (fino a 2 g/m²) o di fenilacetato.

Assorbimento

Il fenilbutirrato assunto a digiuno viene assorbito rapidamente. Dopo l'assunzione di una sola dose di 5 g di fenilbutirrato sodico, in forma di compresse, i livelli misurabili di fenilbutirrato nel plasma sono rilevabili già 15 minuti dopo la somministrazione. Il tempo medio per raggiungere la concentrazione

massima è di 1,35 ore e la concentrazione media è di 218 µg/ml. Si calcola che l'emivita di eliminazione sia di 0,8 ore.

Non si conoscono gli effetti del cibo sull'assorbimento.

Distribuzione

Il volume di distribuzione del fenilbutirrato è di 0,2 l/kg.

Biotrasformazione

Dopo una dose singola di 5 g di fenilbutirrato sodico, in forma di compresse, già a 30 e 60 minuti dalla somministrazione si riscontrano livelli plasmatici misurabili rispettivamente di fenilacetato e fenilacetilglutamina. Il tempo medio alla massima concentrazione è rispettivamente di 3,74 e 3,43 ore e la concentrazione media è rispettivamente di 48,5 e 68,5 µg/ml. Si calcola che l'emivita di eliminazione sia rispettivamente di 1,2 e 2,4 ore.

Studi con elevate dosi per via endovenosa di fenilacetato hanno mostrato una farmacocinetica non lineare, caratterizzata da metabolizzazione saturabile in fenilacetilglutamina. La somministrazione ripetuta con fenilacetato ha mostrato evidenza di un'induzione della clearance.

Nella maggioranza dei pazienti con disturbi del ciclo dell'urea o emoglobinopatie che hanno ricevuto varie dosi di fenilbutirrato (da 300-650 mg/kg/giorno fino a 20 g/giorno) non è stato possibile misurare alcun livello plasmatico di fenilacetato dopo il digiuno notturno. Nei pazienti con insufficienza epatica, la conversione del fenilacetato in fenilacetilglutamina può risultare relativamente più lenta. Tre pazienti affetti da cirrosi (su 6) che hanno ricevuto una somministrazione ripetuta per via orale di fenilbutirrato sodico (20 g/giorno in tre dosi), il terzo giorno hanno evidenziato elevati livelli plasmatici di fenilacetato che erano cinque volte maggiori di quelli raggiunti dopo la prima dose.

In volontari normali si sono riscontrate differenze tra i sessi nei parametri farmacocinetici di fenilbutirrato e fenilacetato (AUC e C_{max} all'incirca maggiori del 30 - 50 % nelle donne) ma non di fenilacetilglutamina. Questo fenomeno può essere dovuto alla lipofilia del fenilbutirrato di sodio e alle conseguenti differenze del volume della distribuzione.

Eliminazione

Circa l'80 - 100% del farmaco viene escreto dai reni nelle 24 ore come prodotto coniugato, fenilacetilglutamina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il fenilbutirrato di sodio è risultato negativo in 2 test di mutagenesi, vale a dire il test di Ames e il test micronucleare. I risultati del test di Ames indicano che il fenilbutirrato sodico non induce effetti mutageni con o senza attivazione metabolica.

I risultati del test micronucleare non hanno mostrato effetti clastogenici del fenilbutirrato sodico nei ratti trattati a livelli tossici o non tossici (esaminati 24 e 48 ore dopo una singola somministrazione per via orale di una dose compresa tra 878 e 2800 mg/kg). Non sono ancora stati effettuati studi per valutare il potenziale cancerogeno e la tossicità riproduttiva del fenilbutirrato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in HDPE, con tappi a prova di bambino, contenenti 250 o 500 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Immedica Pharma AB
SE-113 29 Stoccolma
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08/12/1999

Data dell'ultimo rinnovo: 08/12/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMMONAPS 940 mg/g di granulato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni grammo di granuli contiene 940 mg di fenilbutirrato sodico

Eccipiente(i) con effetti noti

Un misurino piccolo di granulato contiene 6,5 mmol (149 mg) di sodio.

Un misurino medio di granulato contiene 17,7 mmol (408 mg) di sodio.

Un misurino grande di granulato contiene 52,2 mmol (1200 mg) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato.

Il granulato è di colore biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

AMMONAPS è indicato come terapia adiuvante nel trattamento di lunga durata dei disturbi del ciclo dell'urea, compresa la carenza della sintetasi carbamilfosfatica, della transcarbamilasi dell'ornitina o della sintetasi arginino-succinica.

È indicato per tutti i pazienti con comparsa *neonatale* (mancanza totale di enzimi, che si manifesta nei primi 28 giorni di vita). È indicato anche in pazienti con manifestazione *tardiva* della malattia (carenza enzimatica parziale, che si presenta dopo il primo mese di vita) e che hanno una storia di encefalopatia iperammonemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento a base di AMMONAPS deve essere seguito sotto il controllo di un medico esperto nella cura di disturbi del ciclo dell'urea.

Il granulato di AMMONAPS deve essere somministrato per via orale (a neonati e bambini che non sono in grado di inghiottire le compresse e a pazienti con disfagia) oppure mediante gastrostomia o un sondino nasogastrico.

La dose giornaliera deve essere adeguata individualmente in base al grado di tolleranza alle proteine del paziente e all'assunzione proteica giornaliera nella dieta, necessaria per facilitare la crescita e lo sviluppo.

Nella pratica clinica la dose usuale totale giornaliera di fenilbutirrato sodico è di:

- 450-600 mg/kg/giorno in bambini di peso inferiore ai 20 kg
- 9,9-13,0 g/m² al giorno in bambini di peso superiore ai 20 kg, adolescenti e adulti.

La sicurezza e l'efficacia di dosi che superano i 20 g al giorno non sono ancora state stabilite.

Monitoraggio terapeutico: i livelli plasmatici di ammoniaca, arginina, amminoacidi essenziali (in special modo amminoacidi a catena ramificata), carnitina e proteine sieriche devono essere mantenuti entro i limiti normali. La glutamina plasmatica deve essere mantenuta a livelli inferiori a 1000 µmol/l.

Trattamento nutrizivo: AMMONAPS deve essere associato ad una dieta a restrizione proteica e, in alcuni casi, con l'integrazione di aminoacidi essenziali e carnitina.

Ai pazienti a cui è stata diagnosticata una forma a insorgenza *neonatale* di carenza di sintetasi carbamilfosfatica o di transcarbamilasi dell'ornitina deve essere somministrata citrullina o arginina ad una dose di 0,17 g/kg/giorno o di 3,8 g/m²/giorno.

Ai pazienti a cui è stato diagnosticato un deficit di sintetasi arginino-succinica si consiglia di somministrare arginina a una dose di 0,4-0,7 g/kg/giorno o di 8,8-15,4 g/m²/giorno.

Qualora sia indicata una supplementazione calorica, si raccomanda un prodotto non proteico.

La dose totale giornaliera deve essere suddivisa in parti uguali e presa ad ogni pasto o poppata (ad esempio, 4-6 volte al giorno per i bambini piccoli). Se assunto per via orale, il granulato deve essere mescolato con cibi solidi (come pure di patate o salsa di mele) o cibi liquidi (come acqua, succo di mela, succo di arancia o alimenti per lattanti privi di proteine).

Sono forniti tre misurini per somministrare 1,2 g, 3,3 g o 9,7 g di fenilbutirrato sodico. Agitare leggermente il flacone prima della somministrazione.

4.3 Controindicazioni

- Gravidanza.
- Allattamento.
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Questo medicinale contiene 124 mg (5,4 mmol) di sodio per grammo di fenilbutirrato sodico, equivalente al 6% della dose massima giornaliera di sodio raccomandata dall'OMS.

La dose massima giornaliera raccomandata per questo medicinale contiene 2,5 g di sodio che equivale al 124% della dose massima giornaliera di sodio raccomandata dall'OMS.

AMMONAPS è considerato ad alto contenuto di sodio. Questo deve essere tenuto in considerazione soprattutto da coloro che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

AMMONAPS deve quindi essere usato con cautela nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia o grave insufficienza renale, come pure in condizioni cliniche in cui si riscontri ritenzione di sodio con edema.

Poiché il metabolismo e l'escrezione del fenilbutirrato sodico interessano il fegato e i reni, AMMONAPS deve essere somministrato con cautela in pazienti affetti da insufficienza epatica o renale.

I livelli sierici di potassio devono essere monitorati durante la terapia, dal momento che l'escrezione renale di fenilacetilglutamina può indurre la perdita di potassio per via urinaria.

Anche in corso di terapia, l'encefalopatia acuta da iperammoniemia può presentarsi in diversi pazienti.

AMMONAPS non è raccomandato per il trattamento dell'iperammoniemia acuta, che è un'emergenza medica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La somministrazione concomitante di probenecid può influenzare l'escrezione renale del prodotto di coniugazione del fenilbutirrato sodico.

Da alcune pubblicazioni è emerso che aloperidolo e valproato indurrebbero iperammoniemia. I corticosteroidi possono causare la dissociazione delle proteine dell'organismo e quindi aumentare i livelli di ammoniaca nel plasma. Si consiglia di controllare più frequentemente i livelli di ammoniaca nel plasma quando si devono usare questi farmaci.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

la sicurezza d'uso di questo medicinale in donne in gravidanza non è stata stabilita. Studi su animali da laboratorio hanno rivelato fenomeni di tossicità riproduttiva, vale a dire effetti sullo sviluppo dell'embrione o del feto. L'esposizione prenatale di neonati di ratto al fenilacetato (il metabolita attivo del fenilbutirrato) ha causato lesioni nelle cellule cortico-piramidali; le spine dendritiche erano più lunghe e sottili del normale e meno numerose. La significatività di questi dati per le donne in gravidanza non è nota, pertanto l'uso di AMMONAPS durante la gravidanza è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci.

Allattamento

In seguito alla somministrazione per via sottocutanea di elevate dosi di fenilacetato (190-474 mg/kg) a neonati di ratto, si sono osservate una diminuita proliferazione e una maggiore perdita di neuroni, nonché una riduzione della mielina del SNC. La maturazione delle sinapsi cerebrali è stata ritardata ed è stato ridotto il numero delle terminazioni nervose cerebrali funzionanti, ostacolando in tal modo lo sviluppo cerebrale. Non è ancora stato stabilito se il fenilacetato venga escreto nel latte umano, per cui l'uso di AMMONAPS è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nelle sperimentazioni cliniche con AMMONAPS, il 56 % dei pazienti ha avuto almeno un evento avverso e il 78 % di questi eventi avversi è stato considerato non correlato ad AMMONAPS.

Le reazioni avverse hanno interessato principalmente l'apparato riproduttivo e gastrointestinale. Queste reazioni avverse sono elencate nella tabella sottostante, per classificazione sistemica-organica e per frequenza. La frequenza è definita in questo modo: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$), non nota (non stimabile in base ai dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: anemia, trombocitopenia, leucopenia, leucocitosi, trombocitosi.

Non comune: anemia aplastica, ecchimosi.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: acidosi metabolica, alcalosi, diminuzione dell'appetito.

Disturbi psichiatrici

Comune: depressione, irritabilità.

Patologie del sistema nervoso

Comune: sincope, mal di testa.

Patologie cardiache

Comune: edema.

Non comune: aritmia.

Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, vomito, nausea, stipsi, disgeusia.

Non comune: pancreatite, ulcera peptica, emorragia rettale, gastrite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: rash, odore anomalo della cute.

Patologie renali e urinarie

Comune: acidosi tubolare renale.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: amenorrea, mestruazioni irregolari.

Esami diagnostici

Comune: diminuzione nel sangue del potassio, dell'albumina, delle proteine totali e del fosfato.

Aumento nel sangue della fosfatasi alcalina, delle transaminasi, della bilirubina, dell'acido urico, del cloruro, del fosfato e del sodio. Aumento ponderale.

Un probabile caso di reazione tossica ad AMMONAPS (450 mg/kg/giorno) è stato segnalato in una paziente anoressica di 18 anni, che aveva sviluppato un'encefalopatia metabolica associata ad acidosi lattica, grave ipokaliemia, pancitopenia, neuropatia periferica e pancreatite. La paziente si è ripresa dopo la riduzione della dose, eccetto per episodi ricorrenti di pancreatite che hanno indotto infine alla sospensione del trattamento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Le segnalazioni delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell' [Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Un caso di overdose si è verificato in un bambino di 5 mesi con una singola dose accidentale di 10 g (1370 mg/kg). Il paziente ha sviluppato diarrea, irritabilità e acidosi metabolica con ipokaliemia. Il paziente si è ripreso 48 ore dopo il trattamento sintomatico.

Questi sintomi sono coerenti con l'accumulo di fenilacetato, con il quale si è osservata una neurotossicità limitante la dose se somministrato per endovena a dosi fino a 400 mg/kg/giorno. Le manifestazioni di neurotossicità sono state in predominanza sonnolenza, astenia e sensazione di testa leggera. Manifestazioni meno frequenti sono state stato confusionale, cefalea, disgeusia, ipoacusia, disorientamento, problemi di memoria ed esacerbazione di una neuropatia preesistente.

In caso di sovradosaggio, interrompere il trattamento e istituire misure di sostegno.

Possono essere utili l'emodialisi o la dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vari prodotti dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, codice ATC: A16A X03.

Il fenilbutirrato sodico è un profarmaco che viene rapidamente metabolizzato in fenilacetato. Il fenilacetato è un composto metabolicamente attivo che si combina con la glutamina per acetilazione per formare fenilacetilglutamina che viene poi escreta dai reni. A livello molare, la fenilacetilglutamina si può paragonare all'urea (ognuna di esse contiene 2 moli di azoto), pertanto la

fenilacetilglutamina fornisce una via alternativa per la escrezione dell'azoto di scarto. Sulla base di studi dell'escrezione della fenilacetilglutamina in pazienti con disturbi del ciclo dell'urea, è possibile stimare che per ogni grammo di fenilbutirrato sodico somministrato si producono tra 0,12 e 0,15 g di azoto. Di conseguenza il fenilbutirrato sodico riduce gli alti livelli di ammoniaca e di glutamina nel plasma in pazienti con disturbi del ciclo dell'urea. È importante che la diagnosi sia precoce e che il trattamento venga iniziato immediatamente per migliorare la sopravvivenza e l'outcome clinico.

Nel passato, la *comparsa neonatale* di disturbi del ciclo dell'urea era quasi sempre letale entro il primo anno di vita, anche se trattata con dialisi peritoneale e con somministrazione di aminoacidi essenziali o di loro analoghi privi di azoto. Con l'emodialisi, l'uso di percorsi alternativi per l'escrezione dell'azoto di scarto (fenilbutirrato sodico, benzoato sodico e fenilacetato sodico), la limitazione dell'apporto proteico nella dieta e, in alcuni casi, l'aggiunta di integratori di aminoacidi essenziali, il tasso di sopravvivenza dei neonati con diagnosi di disturbi del ciclo dell'urea dopo la nascita (tuttavia entro il primo mese di vita) è aumentato a quasi l'80 %, con la maggioranza dei decessi dovuta ad un episodio di encefalopatia iperammonica acuta. I pazienti affetti da malattia a insorgenza neonatale presentavano un'elevata incidenza di ritardo mentale.

Nei pazienti con diagnosi di disturbi del ciclo dell'urea durante la gravidanza e trattati prima dell'insorgenza di un episodio di encefalopatia iperammonica, la sopravvivenza era del 100%, ma anche tra questi pazienti molti manifestavano successivamente carenze cognitive o altri deficit neurologici.

Nei pazienti con carenze ad *insorgenza tardiva*, comprese le femmine eterozigote per carenza di transcarbamilasi dell'ornitina che avevano superato un episodio di encefalopatia iperammonica ed erano state poi trattate per lungo tempo con una limitazione dell'apporto proteico nella dieta e con fenilbutirrato sodico, il tasso di sopravvivenza è stato del 98%. La maggioranza di questi pazienti presentava un QI ad un livello da medio a medio-basso/borderline di ritardo mentale. Le loro capacità cognitive sono rimaste relativamente stabili durante la terapia con fenilbutirrato.

In genere, non ci si può aspettare alcuna inversione delle carenze neurologiche preesistenti con il trattamento e in alcuni pazienti il deterioramento neurologico può anche continuare.

Il trattamento con AMMONAPS può essere necessario per tutta la vita, a meno che non si scelga una procedura di trapianto epatico ortotopico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

È noto che il fenilbutirrato viene ossidato a fenilacetato, che si coniuga enzimaticamente alla glutamina per formare fenilacetilglutamina nel fegato e nei reni. Il fenilacetato viene anche idrolizzato dalle esterasi epatiche ed ematiche.

Le concentrazioni di fenilbutirrato e dei suoi metaboliti nel plasma e nell'urina sono state misurate in adulti normali tenuti a digiuno dopo aver ricevuto una dose singola di 5 g di fenilbutirrato sodico e in pazienti affetti da disturbi del ciclo dell'urea, emoglobinopatie e cirrosi, ai quali sono state somministrate una sola o ripetute dosi orali fino a 20 g/giorno (studi non controllati). L'eliminazione del fenilbutirrato e dei suoi metaboliti è stata anche studiata in malati di cancro dopo una trasfusione endovenosa di fenilbutirrato sodico (fino a 2 g/m²) o di fenilacetato.

Assorbimento

Il fenilbutirrato assunto a digiuno viene assorbito rapidamente. Dopo l'assunzione di una sola dose di 5 g di fenilbutirrato sodico, in forma di granulato, i livelli misurabili di fenilbutirrato nel plasma sono rilevabili già 15 minuti dopo la somministrazione. Il tempo medio per raggiungere la concentrazione massima è di 1 ora e la concentrazione media è di 195 µg/ml. Si calcola che l'emivita di eliminazione sia di 0,8 ore.

Non si conoscono gli effetti del cibo sull'assorbimento.

Distribuzione

Il volume di distribuzione del fenilbutirrato è di 0,2 l/kg.

Biotrasformazione

Dopo una dose singola di 5 g di fenilbutirrato sodico in forma di granulato, già a 30 e 60 minuti dalla somministrazione si riscontrano livelli plasmatici misurabili rispettivamente di fenilacetato e fenilacetilglutamina. Il tempo medio alla massima concentrazione è rispettivamente di 3,55 ore e di 3,23 ore e la concentrazione media è rispettivamente di 45,3 e 62,8 µg/ml. Si calcola che l'emivita di eliminazione sia rispettivamente di 1,3 ore e di 2,4 ore.

Studi con elevate dosi per via endovenosa di fenilacetato hanno mostrato una farmacocinetica non lineare, caratterizzata da metabolizzazione saturabile in fenilacetilglutamina. La somministrazione ripetuta con fenilacetato ha mostrato evidenza di un'induzione della clearance.

Nella maggioranza dei pazienti con disturbi del ciclo dell'urea o emoglobinopatie che hanno ricevuto varie dosi di fenilbutirrato (da 300-650 mg/kg/giorno fino a 20 g/giorno) non è stato possibile misurare alcun livello plasmatico di fenilacetato dopo il digiuno notturno. Nei pazienti con insufficienza epatica, la conversione del fenilacetato in fenilacetilglutamina può risultare relativamente più lenta. Tre pazienti affetti da cirrosi (su 6) che hanno ricevuto una somministrazione ripetuta per via orale di fenilbutirrato sodico (20 g/giorno in tre dosi), il terzo giorno hanno evidenziato elevati livelli plasmatici di fenilacetato che erano cinque volte maggiori di quelli raggiunti dopo la prima dose.

In volontari normali si sono riscontrate differenze tra i sessi nei parametri farmacocinetici di fenilbutirrato e fenilacetato (AUC e C_{max} all'incirca maggiori del 30-50 % nelle donne) ma non di fenilacetilglutamina. Questo fenomeno può essere dovuto alla lipofilia del fenilbutirrato di sodio e alle conseguenti differenze del volume della distribuzione.

Eliminazione

Circa l'80-100% del farmaco viene escreto dai reni nelle 24 ore come prodotto coniugato, fenilacetilglutamina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il fenilbutirrato di sodio è risultato negativo in 2 test di mutagenesi, vale a dire il test di Ames e il test micronucleare. I risultati del test di Ames indicano che il fenilbutirrato sodico non induce effetti mutageni con o senza attivazione metabolica.

I risultati del test micronucleare non hanno mostrato effetti clastogenici del fenilbutirrato sodico nei ratti trattati a livelli tossici o non tossici (esaminati 24 e 48 ore dopo una singola somministrazione per via orale di una dose compresa tra 878 e 2800 mg/kg). Non sono ancora stati effettuati studi per valutare il potenziale cancerogeno e la tossicità riproduttiva del fenilbutirrato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Calcio stearato
Silice colloidale anidra

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in HDPE, con tappi a prova di bambino, contenenti 266 g o 532 g di granulato. Vengono forniti tre misurini con capacità diversa.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Si raccomanda di riempire completamente il misurino nel flacone e di pareggiarlo con una superficie piatta, come ad esempio la lama di un coltello. In tal modo si ottengono le dosi seguenti: misurino piccolo 1,2 g, misurino medio 3,3 g e misurino grande 9,7 g di fenilbutirrato sodico.

Se un paziente necessita della somministrazione per intubazione, è possibile ricostituire AMMONAPS in acqua prima dell'uso (la solubilità del fenilbutirrato sodico è di 5 g in 10 ml di acqua). Si noti che il granulato così ricostituito in genere produce una sospensione bianca lattiginosa.

Se il granulato di AMMONAPS deve essere aggiunto a cibo, liquidi o acqua, è importante che il medicinale venga assunto immediatamente dopo la miscelazione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Immedica Pharma AB
SE-113 29 Stoccolma
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/120/003 (266 g di granulato)

EU/1/99/120/004 (532 g di granulato)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08/12/1999

Data dell'ultimo rinnovo: 08/12/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA ED UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA ED UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Non pertinente.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Non pertinente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO E SUL
CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

CONFEZIONE ESTERNA ED ETICHETTA DEL FLACONE PER COMPRESSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMMONAPS 500 mg compresse
fenilbutirrato sodico

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 500 mg di fenilbutirrato sodico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio, per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

250 compresse
500 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Immedica Pharma AB
SE-113 29 Stockholm
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ammonaps 500 mg
<solo sulla confezione esterna>

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

<Non pertinente.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}
<Non pertinente.>

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO E SUL
CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

CONFEZIONE ESTERNA ED ETICHETTA DEL FLACONE PER GRANULATO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMMONAPS 940 mg/g di granulato
fenilbutirrato sodico

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

1 g di granulato contiene 940 mg di fenilbutirrato sodico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio, per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

266 g di granulato
532 g di granulato
Vengono forniti tre misurini di diversa capacità.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Immedica Pharma AB
SE-113 29 Stockholm
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/120/003 266 g di granulato
EU/1/99/120/004 532 g di granulato

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

<Giustificazione per non apporre il Braille accettata>

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

<Non pertinente.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}
<Non pertinente.>

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

AMMONAPS 500 mg compresse

Fenilbutirrato sodico

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è AMMONAPS e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere AMMONAPS
3. Come prendere AMMONAPS
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare AMMONAPS
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è AMMONAPS e a cosa serve

AMMONAPS viene prescritto a pazienti affetti da disturbi del ciclo dell'urea. I pazienti con questo raro tipo di disturbo presentano un deficit di certi enzimi epatici e perciò non sono in grado di eliminare i residui di azoto. L'azoto è un elemento costituente delle proteine e pertanto dopo l'ingestione di proteine si verifica un accumulo di azoto nel corpo. I residui di azoto, presenti sotto forma di ammoniaca, sono particolarmente tossici per il cervello e, in casi gravi, possono portare all'abbassamento dei livelli di coscienza fino al coma.

AMMONAPS aiuta l'organismo ad eliminare i residui di azoto riducendo la quantità di ammoniaca presente nel corpo.

2. Cosa deve sapere prima di prendere AMMONAPS

Non prenda AMMONAPS:

- se si trova in stato di gravidanza;
- se sta allattando;
- se è allergico al fenilbutirrato sodico o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere AMMONAPS

- se ha difficoltà a deglutire, perché le compresse di AMMONAPS potrebbero fermarsi nell'esofago e causare ulcere. Se ha difficoltà a deglutire, le consigliamo di usare il granulato di AMMONAPS al posto delle compresse;
- se soffre di insufficienza cardiaca, di funzionalità renale diminuita o altre malattie in cui la ritenzione del sale di sodio contenuto in questo farmaco può peggiorare le sue condizioni;
- se ha funzioni epatiche o renali diminuite, poiché AMMONAPS viene eliminato dall'organismo attraverso il rene ed il fegato;
- con i bambini piccoli, poiché possono non essere in grado di deglutire le compresse e quindi soffocare. Si raccomanda di usare il granulato di AMMONAPS al posto delle compresse.

AMMONAPS deve essere associato ad una dieta con un contenuto ridotto di proteine studiata appositamente per lei o per il suo bambino dal medico e dal dietista. Osservi attentamente questa dieta.

AMMONAPS non previene completamente la comparsa di un episodio di eccesso acuto di ammoniaca nel sangue (iperammoniemia) e non è adeguato per il trattamento di questa condizione, che è un'emergenza medica.

Se deve fare analisi di laboratorio, è importante che lei ricordi al medico che sta prendendo AMMONAPS, poiché il fenilbutirrato sodico influisce su determinati risultati di analisi di laboratorio.

Altri medicinali e AMMONAPS

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

È particolarmente importante che lei informi il medico se sta assumendo medicinali contenenti:

- acido valproico (un farmaco antiepilettico),
- aloperidolo (utilizzato in determinati disturbi psicotici),
- corticosteroidi (medicinali analoghi al cortisone utilizzati per portare sollievo alle aree infiammate del corpo),
- probenecid (per il trattamento dell'iperuricemia associata alla gotta).

Questi farmaci possono alterare l'effetto di AMMONAPS e lei avrà pertanto bisogno di sottoporsi a esami del sangue più frequenti. Se non è sicuro che i suoi medicinali contengono queste sostanze, lo verifichi insieme al medico o al farmacista.

Gravidanza e allattamento

Non usi AMMONAPS in stato di gravidanza, poiché questo medicinale può nuocere al feto. Se lei è una donna in età fertile, durante il trattamento con AMMONAPS deve utilizzare metodi contraccettivi affidabili.

Non usi AMMONAPS in caso di allattamento al seno, poiché questo medicinale può passare nel latte materno e nuocere al neonato.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti sulla capacità di condurre veicoli e di utilizzare macchinari.

AMMONAPS contiene sodio

Ogni compressa di AMMONAPS contiene 62 mg di sodio.

Informi il medico o il farmacista se deve prendere 6 o più compresse al giorno per un periodo prolungato, soprattutto se le è stato consigliato di seguire una dieta a basso contenuto di sale (sodio).

3. Come prendere AMMONAPS

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Posologia

La dose giornaliera di AMMONAPS sarà calcolata in base alla sua tolleranza proteica, alla dieta che segue, al suo peso corporeo o alla sua superficie corporea. Saranno quindi necessarie analisi del sangue regolari per determinare l'esatta dose giornaliera. Il medico le dirà la quantità giornaliera di compresse da assumere.

Modo di somministrazione

Si consiglia l'assunzione di AMMONAPS per bocca in dosi ugualmente ripartite durante ogni pasto (per esempio tre volte al giorno). Si consiglia l'assunzione di AMMONAPS con un'abbondante quantità di acqua.

Ricordi che AMMONAPS deve essere preso seguendo una dieta speciale a basso contenuto proteico.

Le compresse di AMMONAPS non devono essere somministrate a bambini che non sono capaci di deglutire le compresse. Si raccomanda, perciò, di utilizzare il granulato di AMMONAPS.

Dovrà seguire il trattamento e una dieta per tutta la vita, a meno che non si sottoponga ad un trapianto di fegato con esito positivo.

Se prende più AMMONAPS di quanto deve

In pazienti che hanno assunto dosi molto elevate di AMMONAPS si sono verificati

- sonnolenza, affaticamento, sensazione di testa leggera e, meno comunemente, confusione,
- mal di testa,
- senso del gusto alterato,
- diminuzione dell'udito,
- disorientamento,
- problemi di memoria
- peggioramento di condizioni neurologiche esistenti.

Se si verifica uno di questi sintomi, contatti immediatamente il suo medico o il pronto soccorso dell'ospedale più vicino per un trattamento di supporto.

Se si dimentica di prendere AMMONAPS

Assuma una dose il prima possibile col pasto successivo. Si accerti che passino almeno 3 ore tra una dose e l'altra. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Di seguito viene elencata la frequenza dei possibili effetti indesiderati.

Molto comuni:	possono verificarsi in più di 1 persona su 10
Comuni:	possono verificarsi in 1 - 10 persone su 100
Non comuni:	possono verificarsi in 1 - 10 persone su 1.000
Rari:	possono verificarsi in 1 - 10 persone su 10.000
Molto rari:	possono verificarsi in meno di 1 persona su 10.000
Non nota:	non stimabile in base ai dati disponibili

Effetti indesiderati molto comuni: cicli mestruali irregolari e scomparsa dei cicli mestruali. Se lei è sessualmente attiva ed il ciclo si interrompe completamente, non parta immediatamente dal presupposto che ciò sia dovuto ad AMMONAPS. Ne parli invece con il medico, in quanto l'assenza del ciclo mestruale potrebbe invece essere causato da una gravidanza (vedere il paragrafo sopra Gravidanza e allattamento).

Effetti indesiderati comuni: alterazioni del conteggio delle cellule ematiche (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine), inappetenza, depressione, irritabilità, mal di testa, svenimenti, ritenzione idrica (gonfiore), alterazioni del senso del gusto, dolore addominale, vomito, nausea, costipazione, odore anomalo della pelle, eruzione cutanea, funzionalità renale anomala, aumento di peso e valori dei test di laboratorio alterati.

Effetti indesiderati non comuni: diminuzione dei globuli rossi dovuta a depressione midollare, ematomi, ritmo cardiaco alterato, sanguinamento rettale, irritazione gastrica, ulcera gastrica, infiammazione del pancreas.

In caso di persistenza del vomito, contatti immediatamente il medico o il farmacista.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare AMMONAPS

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sull'etichetta del flacone dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene AMMONAPS

- Il principio attivo è fenilbutirrato sodico.
Ogni compressa di AMMONAPS contiene 500 mg di fenilbutirrato sodico.
- Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina, magnesio stearato e silice colloidale anidra.

Descrizione dell'aspetto di AMMONAPS e contenuto della confezione

Le compresse di AMMONAPS sono di colore biancastro, ovali e incise con la sigla "UCY 500".

Le compresse sono confezionate in flaconi di plastica con tappi a prova di bambino. Ogni flacone contiene 250 o 500 compresse.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Immedica Pharma AB
SE-113 29 Stoccolma
Svezia

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

AMMONAPS 940 mg/g di granulato

Fenilbutirrato sodico

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è AMMONAPS e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere AMMONAPS
3. Come prendere AMMONAPS
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare AMMONAPS
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è AMMONAPS e a cosa serve

AMMONAPS viene prescritto a pazienti affetti da disturbi del ciclo dell'urea. I pazienti con questo raro tipo di disturbo presentano un deficit di certi enzimi epatici e perciò non sono in grado di eliminare i residui di azoto. L'azoto è un elemento costituente delle proteine e pertanto dopo l'ingestione di proteine si verifica un accumulo di azoto nel corpo. I residui di azoto, presenti sotto forma di ammoniaca, sono particolarmente tossici per il cervello e, in casi gravi, possono portare all'abbassamento dei livelli di coscienza fino al coma.

AMMONAPS aiuta l'organismo ad eliminare i residui di azoto riducendo la quantità di ammoniaca presente nel corpo.

2. Cosa deve sapere prima di prendere AMMONAPS

Non prenda AMMONAPS :

- se si trova in stato di gravidanza;
- se sta allattando;
- se è allergico al fenilbutirrato sodico o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere AMMONAPS

- se soffre di insufficienza cardiaca, di funzionalità renale diminuita o altre malattie in cui la ritenzione del sale di sodio contenuto in questo farmaco può peggiorare le sue condizioni;
- se ha funzioni epatiche o renali diminuite, poiché AMMONAPS viene eliminato dall'organismo attraverso il rene ed il fegato.

AMMONAPS deve essere associato ad una dieta con un contenuto ridotto di proteine studiata appositamente per lei o per il suo bambino dal medico e dal dietista. Osservi attentamente questa dieta.

AMMONAPS non previene completamente la comparsa di un episodio di eccesso acuto di ammoniaca nel sangue (iperammoniemia) e non è adeguato per il trattamento di questa condizione, che è un'emergenza medica.

Se deve fare analisi di laboratorio, è importante che lei ricordi al medico che sta prendendo AMMONAPS, poiché il fenilbutirrato sodico influisce su determinati risultati di analisi di laboratorio.

Altri medicinali e AMMONAPS

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

È particolarmente importante che lei informi il medico se sta assumendo medicinali contenenti:

- acido valproico (un farmaco antiepilettico),
- aloperidolo (utilizzato in determinati disturbi psicotici),
- corticosteroidi (medicinali analoghi al cortisone utilizzati per portare sollievo alle aree infiammate del corpo),
- probenecid (per il trattamento dell'iperuricemia associata alla gotta).

Questi farmaci possono alterare l'effetto di AMMONAPS e lei avrà bisogno di sottoporsi a esami del sangue più frequenti. Se non è sicuro che i suoi medicinali contengono queste sostanze, lo verifichi insieme al medico o al farmacista.

Gravidanza e allattamento

Non usi AMMONAPS in stato di gravidanza, poiché questo medicinale può nuocere al feto. Se lei è una donna in età fertile, durante il trattamento con AMMONAPS deve utilizzare metodi contraccettivi affidabili.

Non usi AMMONAPS in caso di allattamento al seno, poiché questo medicinale può passare nel latte materno e nuocere al neonato.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti sulla capacità di condurre veicoli e di utilizzare macchinari.

AMMONAPS contiene sodio

Un misurino piccolo bianco di granulato di AMMONAPS contiene 149 mg di sodio.

Un misurino medio giallo di granulato di AMMONAPS contiene 408 mg di sodio.

Un misurino grande blu di granulato di AMMONAPS contiene 1200 mg di sodio.

Informi il farmacista o il medico se deve prendere 2 o più misurini piccoli bianchi o 1 o più misurini medi gialli o grandi blu al giorno per un periodo prolungato, soprattutto se le è stato consigliato di seguire una dieta a basso contenuto di sale (sodio).

3. Come prendere AMMONAPS

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Posologia

La dose giornaliera di AMMONAPS sarà calcolata in base alla sua tolleranza proteica, alla dieta che segue, al suo peso corporeo o alla sua superficie corporea. Saranno quindi necessarie analisi del sangue regolari per determinare l'esatta dose giornaliera. Il medico le dirà la quantità giornaliera di granuli da assumere.

Modo di somministrazione

Si consiglia di assumere AMMONAPS, in dosi ugualmente ripartite, per bocca o per gastrostomia (la sonda che va dall'addome allo stomaco) oppure attraverso un sondino nasogastrico (la sonda che va dal naso allo stomaco).

AMMONAPS deve essere assunto con una dieta a ridotto tenore proteico.

Somministri AMMONAPS ad ogni pasto o poppata. Per i bambini piccoli, la frequenza può essere dalle 4 alle 6 volte al giorno.

Per misurare la dose:

- agiti leggermente il flacone prima di aprirlo.
- Utilizzi il misurino appropriato per somministrare le seguenti quantità di Ammonaps: 1,2 g = misurino piccolo bianco; 3,3 g = misurino medio giallo e 9,7 g = misurino grande blu.
- Riempia completamente il misurino di granulato, prelevandolo dal flacone.
- Livelli il misurino con una superficie piana, ad esempio la parte inferiore della lama di un coltello, per rimuovere il granulato in eccesso.
- Il granulato che resta nel misurino equivale ad una cucchiata.
- Prelevi il numero giusto di cucchiari di granuli dal flacone.

In caso di assunzione per bocca

Mescoli la dose con cibi solidi (ad es. purè di patate o salsa di mele) o con cibi liquidi (ad es. acqua, succo di mela, succo di arancia o alimenti per lattanti privi di proteine) ed ingerisca subito dopo aver miscelato.

Pazienti con gastrostomia o sondino nasogastrico

Sciolga il granulato in acqua finché non rimane più polvere secca (si consiglia di agitare la soluzione per facilitare lo scioglimento del granulato). Quando il granulato si è sciolto nell'acqua, si ottiene un liquido bianco latteo. Beva la soluzione subito dopo aver miscelato.

Dovrà seguire il trattamento e una dieta per tutta la vita, a meno che non si sottoponga ad un trapianto di fegato con esito positivo.

Se prende più AMMONAPS di quanto deve

In pazienti che hanno assunto dosi molto elevate di AMMONAPS si sono verificati:

- sonnolenza, affaticamento, sensazione di testa leggera e, meno comunemente, confusione,
- mal di testa,
- senso del gusto alterato,
- diminuzione dell'udito,
- disorientamento,
- problemi di memoria,
- peggioramento di condizioni neurologiche esistenti.

Se si verifica uno di questi sintomi, contatti immediatamente il suo medico o il pronto soccorso dell'ospedale più vicino per un trattamento di supporto.

Se si dimentica di prendere AMMONAPS

Assuma una dose il prima possibile col pasto successivo. Si accerti che passino almeno 3 ore tra una dose e l'altra. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Di seguito viene elencata la frequenza dei possibili effetti indesiderati.

Molto comuni:	possono verificarsi in più di 1 persona su 10
Comuni:	possono verificarsi in 1 - 10 persone su 100
Non comuni :	possono verificarsi in 1 - 10 persone su 1.000

Rari: possono verificarsi in 1 - 10 persone su 10.000
Molto rari: possono verificarsi in meno di 1 persona su 10.000
Non nota: non stimabile in base ai dati disponibili.

Effetti indesiderati molto comuni: cicli mestruali irregolari e scomparsa dei cicli mestruali. Se lei è sessualmente attiva ed il ciclo si interrompe completamente, non parta immediatamente dal presupposto che ciò sia dovuto ad AMMONAPS. Ne parli invece con il medico, in quanto l'assenza del ciclo mestruale potrebbe invece essere causato da una gravidanza (vedere il paragrafo sopra Gravidanza e allattamento).

Effetti indesiderati comuni: alterazioni del conteggio delle cellule ematiche (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine), inappetenza, depressione, irritabilità, mal di testa, svenimenti, ritenzione idrica (gonfiore), alterazioni del senso del gusto, dolore addominale, vomito, nausea, costipazione, odore anomalo della pelle, eruzione cutanea, funzionalità renale anomala, aumento di peso e valori dei test di laboratorio alterati.

Effetti indesiderati non comuni: diminuzione dei globuli rossi dovuta a depressione midollare, ematomi, ritmo cardiaco alterato, sanguinamento rettale, irritazione gastrica, ulcera gastrica, infiammazione del pancreas.

In caso di persistenza del vomito, contatti immediatamente il medico o il farmacista.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare AMMONAPS

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sull'etichetta del flacone dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene AMMONAPS

- Il principio attivo è fenilbutirrato sodico.
Un grammo di granulato di AMMONAPS contiene 940 mg di fenilbutirrato sodico.
- Gli altri componenti sono calcio stearato e silice colloidale anidra.

Descrizione dell'aspetto di AMMONAPS e contenuto della confezione

Il granulato di AMMONAPS è di colore biancastro.

Il granulato è confezionato in flaconi di plastica con tappi a prova di bambino. Ogni flacone contiene 266 g o 532 g di granulato. Sono compresi tre misurini (uno piccolo bianco, uno medio giallo e uno grande blu) per misurare la dose giornaliera.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Immedica Pharma AB
SE-113 29 Stoccolma
Svezia

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>