

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMMONAPS 500 mg tabletki.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 500 mg fenylomaślanu sodu.

Substancja pomocnicza (substancje pomocnicze) o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 2,7 mmol (62 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Tabletki są koloru białego, owalne z wytłoczonym napisem „UCY 500”.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

AMMONAPS jest wskazany jako leczenie pomocnicze w przewlekłej terapii zaburzeń cyklu mocznikowego, w tym niedoboru syntetazy karbamoilofosforanowej, karbamoilotransferazy ornitynowej lub syntetazy argininobursztynianowej.

Produkt ten jest wskazany u wszystkich pacjentów z chorobą ujawniającą się *w okresie noworodkowym* (całkowite niedobory enzymów, pojawiające się w ciągu pierwszych 28 dni życia). Produkt jest także wskazany u pacjentów, u których choroba ujawniła się *w okresie późniejszym* (częściowe niedobory enzymów, pojawiające się po upływie pierwszego miesiąca życia), z encefalopatią hiperamonemiczną w wywiadzie.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym AMMONAPS powinno być nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego.

Tabletki AMMONAPS przeznaczone są dla osób dorosłych i dzieci, które są w stanie połknąć tabletki. AMMONAPS jest także dostępny w postaci granulatu przeznaczonego dla niemowląt, dzieci, które nie są w stanie połknąć tabletek, a także dla pacjentów z zaburzeniami połykania.

Dawka dobową powinna być indywidualnie dostosowana z uwzględnieniem tolerancji białka przez pacjenta oraz dziennego spożycia białka, niezbędnego do prawidłowego wzrostu i rozwoju.

Zazwyczaj całkowita dawka dobową fenylomaślanu sodu w doświadczeniu klinicznym wynosi:

- 450 - 600 mg/kg mc./dobę u dzieci o masie ciała mniejszej niż 20 kg
  - 9,9 - 13,0 g/m<sup>2</sup> pc./dobę u dzieci o masie ciała większej niż 20 kg, młodzieży i dorosłych.
- Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dawek większych niż 20 g/dobę (40 tabletek).

*Monitorowanie leczenia:* Stężenia amoniaku, argininy, niezbędnych aminokwasów (zwłaszcza aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach), karnityny oraz białek w osoczu krwi powinny być prawidłowe. Stężenie glutaminy w osoczu krwi powinno być mniejsze niż 1 000 µmol/l.

*Zalecenia dietetyczne:* AMMONAPS należy stosować razem z dietą ograniczającą spożycie białka, a w niektórych przypadkach z suplementacją niezbędnych aminokwasów i karnityny.

U pacjentów ze zdiagnozowanym w okresie noworodkowym niedoborem syntetazy karbamoilofosforanowej lub karbamoilotransferazy ornitynowej wymagana jest suplementacja cytruliny albo argininy w ilości 0,17 g/kg mc./dobę lub 3,8 g/m<sup>2</sup> pc./dobę.

U pacjentów ze zdiagnozowanym niedoborem syntetazy argininobursztynianowej wymagana jest suplementacja argininy w ilości 0,4 - 0,7 g/kg mc./dobę lub 8,8 - 15,4 g/m<sup>2</sup> pc./dobę.

Jeśli wskazane jest dodatkowe spożycie kalorii, zaleca się podawanie produktu bezbiałkowego.

Całkowitą dawkę dobową produktu AMMONAPS należy podzielić na równe części i podawać podczas każdego posiłku (np. trzy razy na dobę). Tabletki należy zażywać z dużą ilością wody.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Cięża.
- Karmienie piersią.
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Tabletek AMMONAPS nie należy stosować u pacjentów z dysfagią (utrudnione połykanie) ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia owrzodzeń przełyku, jeśli tabletki nie zostaną szybko przeniesione do żołądka.

Ten produkt leczniczy zawiera 62 mg sodu na tabletkę, co odpowiada 3% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu.

Maksymalna zalecana dobową dawką tego produktu leczniczego zawiera 2,5 g sodu, co stanowi 124% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu.

AMMONAPS uważa się za produkt o dużej zawartości sodu. Należy wziąć pod uwagę tę informację szczególnie u pacjentów na diecie ubogosodowej. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu AMMONAPS u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub ciężką niewydolnością nerek i w stanach klinicznych, w których dochodzi do retencji sodu z obrzękami.

Ponieważ w metabolizmie oraz wydalaniu fenylomaślanu sodu udział biorą wątroba i nerki, AMMONAPS należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek.

W przebiegu leczenia należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi, ponieważ wydalanie fenylacetyloglutaminy przez nerki może być przyczyną utraty potasu z moczem.

Także w czasie leczenia, u wielu pacjentów może wystąpić ostra encefalopatia hiperamonemiczna.

AMMONAPS nie jest zalecany do leczenia ostrej hiperamonemii, która stanowi nagły przypadek medyczny wymagający natychmiastowej pomocy lekarskiej.

U dzieci, które nie są w stanie połknąć tabletki, zaleca się podanie produktu AMMONAPS w postaci granulatu.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Jednoczesne podawanie probenecydu może wpływać na wydalanie sprzężonego metabolitu fenylomaślanu sodu przez nerki.

Opublikowano raporty dotyczące hiperamonemii wywołanej przez haloperydol oraz kwas walproinowy. Kortykosteroidy mogą powodować rozkład białek strukturalnych, a tym samym zwiększenie stężenia amoniaku w osoczu krwi. W przypadku stosowania tych leków zaleca się częstsze monitorowanie stężenia amoniaku w osoczu krwi.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego w okresie ciąży. Podczas oceny badań eksperymentalnych na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję, tj. wpływ na rozwój zarodka i płodu. Ekspozycja szczurów w okresie płodowym na działanie fenylooctanu (czynnego metabolitu fenylomaślanu) powodowała uszkodzenia w komórkach piramidowych warstwy korowej; dendryty były dłuższe i cieńsze niż zazwyczaj oraz było ich mniej. Znaczenie tych danych dla kobiet w ciąży nie jest znane; dlatego stosowanie produktu AMMONAPS w okresie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

**Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji.**

##### Karmienie piersią

Podczas podawania podskórnie dużych dawek fenylooctanu (190 - 474 mg/kg) młodym szczurom zaobserwowano mniejszy wzrost i większą utratę neuronów oraz redukcję mieliny w OUN. Dojrzewanie synaps mózgowych było spowolnione, a liczba funkcjonujących zakończeń nerwowych w mózgu zmniejszyła się, co spowodowało zaburzenia rozwoju mózgu. Nie określono, czy fenylooctan jest wydzielany do mleka ludzkiego, dlatego też stosowanie produktu AMMONAPS w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z zastosowaniem AMMONAPS u 56% pacjentów wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane, natomiast uważa się, że 78% tych przypadków nie miało związku z produktem AMMONAPS.

Działania niepożądane dotyczyły głównie układu rozrodczego i pokarmowego.

Działania niepożądane są wymienione poniżej według układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość określa się jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

##### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Często: Niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, leukocytoza, trombocytoza

Niezbyt często: Niedokrwistość aplastyczna, wybroczyny

##### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

Często: Kwasica metaboliczna, zasadowica, zmniejszenie łaknienia

##### *Zaburzenia psychiczne*

Często: Depresja, drażliwość

##### *Zaburzenia układu nerwowego*

Często: Omdlenia, bóle głowy

#### *Zaburzenia serca*

Często: Obrzęki

Niezbyt często: Arytmia

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Często: Bóle brzucha, wymioty, nudności, zaparcia, zaburzenia smaku

Niezbyt często: Zapalenie trzustki, wrzody trawienne, krwawienia z odbytnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Często: Wysypka, inny niż zazwyczaj zapach skóry

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Często: Nerkowa kwasica kanalikowa

#### *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*

Bardzo często: Brak miesiączki, nieregularne miesiączki

#### *Badania diagnostyczne*

Często: Zmniejszenie stężenia potasu, albumin, białka całkowitego i fosforanów we krwi. Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny, kwasu moczowego, chlorków, fosforanów oraz sodu. Zwiększenie masy ciała.

Prawdopodobną toksyczną reakcję na podawanie produktu AMMONAPS (450 mg/kg/dobę) zaobserwowano u 18-letniej pacjentki cierpiącej na brak łaknienia, u której rozwinęła się encefalopatia metaboliczna w powiązaniu z kwasicą mleczanową, ciężką hiperkaliemią, niedokrwistością aplastyczną, neuropatią obwodową i zapaleniem trzustki. Po zmniejszeniu dawki leku nastąpiła poprawa stanu pacjentki z wyjątkiem epizodów nawrotowego zapalenia trzustki, które ostatecznie były przyczyną zaprzestania terapii produktem leczniczym.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#)**.

## **4.9 Przedawkowanie**

Jeden przypadek przedawkowania miał miejsce u 5-miesięcznego niemowlęcia po podaniu przypadkowo dawki 10 g (1370 mg/kg mc.). U pacjenta wystąpiła biegunka, drażliwość i kwasica metaboliczna z hipokaliemią. Objawy ustąpiły u pacjenta w ciągu 48 godzin po zastosowaniu leczenia objawowego.

Objawy te są wynikiem gromadzenia się fenylooctanu, który wykazuje zależne od dawki działanie neurotoksyczne po podaniu dożylnym w dawce do 400 mg/kg mc./dobę. Objawy neurotoksyczności obejmowały przede wszystkim senność, zmęczenie oraz zawroty głowy. Rzadziej występowały objawy takie jak: zaburzenia świadomości, bóle głowy, zaburzenia smaku, zaburzenia słuchu, dezorientacja, zaburzenia pamięci oraz nasilenie istniejącej neuropatii.

W przypadku przedawkowania, należy przerwać leczenie i zastosować leczenie podtrzymujące. Wskazane może być przeprowadzenie hemodializy lub dializy otrzewnowej.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: różne leki wpływające na przewod pokarmowy oraz metabolizm, kod ATC: A16A X03.

Fenylomaślan sodu jest pro-lekiem, który szybko ulega przemianie do fenyllooctanu. Fenyllooctan jest związkiem metabolicznie czynnym, który wiąże się z glutaminą poprzez acetylację i tworzy fenylloacetyloglutaminę, która jest następnie wydalana przez nerki. Z molarnego punktu widzenia fenylloacetyloglutamina jest porównywalna z mocznikiem (każdy związek zawiera 2 mole azotu) i dlatego stanowi alternatywny nośnik do wydalania nadmiaru azotu. Na podstawie badań wydalania fenylloacetyloglutaminy u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego możliwe jest oszacowanie, że na każdy gram podanego fenylomaślanu sodu powstaje od 0,12 do 0,15 g azotu z fenylloacetyloglutaminy. Fenylomaślan sodu zmniejsza zatem podwyższone stężenia amoniaku i glutaminy w osoczu krwi u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Ważne jest wczesne postawienie diagnozy i natychmiastowe rozpoczęcie leczenia w celu zwiększenia przeżywalności i poprawienia wyników klinicznych.

Dawniej zaburzenia cyklu mocznikowego, które pojawiły się już w *okresie noworodkowym*, niemal zawsze kończyły się śmiercią w pierwszym roku życia, nawet jeśli stosowano dializy otrzewnowe i podawano niezbędne aminokwasy lub ich odpowiedniki niezawierające azotu. Po zastosowaniu hemodializy, wykorzystaniu alternatywnych dróg wydalania nadmiaru azotu (fenylomaślan sodu, benzoesan sodu oraz fenyllooctan sodu), ograniczeniu spożycia białka, a także, w niektórych przypadkach, suplementacji aminokwasów, współczynnik przeżycia noworodków zdiagnozowanych po urodzeniu (ale w ciągu pierwszego miesiąca życia) zwiększył się do prawie 80%, przy czym większość zgonów wystąpiła w przebiegu epizodu ostrej encefalopatii hiperamonemicznej. U pacjentów, u których choroba wystąpiła w okresie noworodkowym, odnotowano wysoki wskaźnik upośledzenia umysłowego.

U pacjentów zdiagnozowanych w okresie ciąży i poddanych leczeniu przed wystąpieniem encefalopatii hiperamonemicznej wskaźnik przeżycia wyniósł 100%, ale nawet u wielu spośród tych pacjentów stwierdzono później upośledzenie funkcji poznawczych oraz inne zaburzenia neurologiczne.

U pacjentów, u których niedobór enzymów ujawnił się w *późniejszym okresie*, w tym kobiet będących heterozygotami dla niedoboru karbamoiltransferazy ornitynowej, którzy przeżyli epizod encefalopatii hiperamonemicznej i zostali następnie poddani przewlekłemu leczeniu dietetycznemu z ograniczeniem spożycia białka i otrzymywali fenylomaślan sodu, wskaźnik przeżycia wyniósł 98%. U większości tych pacjentów iloraz inteligencji badany w testach mieścił się w zakresie pomiędzy przeciętnym ilorazem inteligencji a granicą opóźnienia umysłowego. Ich funkcje poznawcze pozostawały względnie niezmiennione w trakcie leczenia fenylomaślanem.

Mało prawdopodobne jest ustąpienie istniejących wcześniej zaburzeń neurologicznych w trakcie leczenia, a u niektórych pacjentów może nadal postępować pogorszenie stanu neurologicznego.

Podawanie produktu leczniczego AMMONAPS może być konieczne przez całe życie, chyba że przeprowadzona zostanie ortotopowa transplantacja wątroby.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wiadomo, że fenylomaślan utlenia się do fenyllooctanu, który wiąże się enzymatycznie z glutaminą i tworzy fenylloacetyloglutaminę w wątrobie i nerkach. Fenyllooctan jest także hydrolizowany przez esterazy w wątrobie i we krwi.

Stężenia fenylomaślanu i jego metabolitów w osoczu krwi i moczu określono na czczo u zdrowych osób dorosłych, którym podano pojedynczą dawkę 5 g fenylomaślanu sodu, a także u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, hemoglobinopatią oraz marskością wątroby, którym podano doustnie dawki pojedyncze i wielokrotne do 20 g/dobę (badania niekontrolowane). Zbadano także właściwości fenylomaślanu oraz jego metabolitów u pacjentów chorych na nowotwory złośliwe po podaniu dożylnym fenylomaślanu sodu (do 2 g/m<sup>2</sup>) lub fenyllooctanu.

### Wchłanianie

Fenylomaślan jest szybko wchłaniany po podaniu na czczo. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 5 g fenylomaślanu sodu w postaci tabletek oznaczalne stężenia fenylomaślanu w osoczu krwi są wykrywane 15 minut po podaniu dawki. Średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia wynosi 1,35 godziny, a średnie maksymalne stężenie wynosi 218 µg/ml. Okres półtrwania w fazie eliminacji oszacowano na 0,8 godziny.

Nie jest znany wpływ pokarmu na wchłanianie.

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji fenylomaślanu wynosi 0,2 l/kg.

### Metabolizm

Po podaniu pojedynczej dawki 5 g fenylomaślanu sodu w postaci tabletek stężenia fenyllooctanu oraz fenylloacetyloglutaminy w osoczu krwi są wykrywane odpowiednio 30 i 60 minut po podaniu. Średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia wynosi odpowiednio 3,74 i 3,43 godziny, natomiast średnie maksymalne stężenie wynosi odpowiednio 48,5 i 68,5 µg/ml. Okres półtrwania w fazie eliminacji oszacowano odpowiednio na 1,2 i 2,4 godziny.

Badania z podaniem dożylnym dużych dawek fenyllooctanu wykazały nieliniową farmakokinetykę, charakteryzującą się nasycalną przemianą do fenylloacetyloglutaminy. Podawanie wielokrotnych dawek fenyllooctanu prowadziło do indukcji klirensu.

U większości pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego lub hemoglobinopatią, którym podawano różne dawki fenylomaślanu (300 - 650 mg/kg mc./dobę do 20 g/dobę) nie można było wykryć na czczo stężenia fenyllooctanu w osoczu. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby przemiana fenyllooctanu do fenylloacetyloglutaminy może być stosunkowo wolniejsza. U trzech pacjentów z marskością wątroby (z 6), którym podawano doustnie wielokrotne dawki fenylomaślanu sodu (20 g/dobę w trzech dawkach), stężenia fenyllooctanu w osoczu trzeciego dnia były pięciokrotnie większe niż te, które uzyskano po podaniu pierwszej dawki.

U zdrowych ochotników wykryto różnice w parametrach farmakokinetycznych fenylomaślanu oraz fenyllooctanu (AUC i  $C_{max}$  były o około 30 - 50% większe u kobiet). W przypadku fenylloacetyloglutaminy podobne różnice nie występowały. Może to być spowodowane lipofilnością fenylomaślanu sodu oraz wynikającymi z tego różnicami w objętości dystrybucji.

### Eliminacja

Około 80 - 100% produktu leczniczego jest wydalane przez nerki w ciągu 24 godzin w postaci produktu sprzężonego – fenylloacetyloglutaminy.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Fenylomaślan sodu nie wykazywał żadnego działania mutagennego w 2 testach na mutagenność, tj. teście Amesa oraz teście mikrojądrowym. Wyniki wskazują na to, że fenylomaślan sodu nie wywołał działania mutagennego w teście Amesa z aktywacją metaboliczną lub bez takiej aktywacji. Wyniki testu mikrojądrowego wskazują na to, że fenylomaślan sodu podawany szczurom w dawkach toksycznych i nietoksycznych nie powodował żadnego działania klastogennego (badanie po 24 i 48 godzinach po podaniu doustnie pojedynczej dawki 878 do 2800 mg/kg mc.). Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości fenylomaślanu sodu oraz jego wpływu na płodność.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelki z HDPE, z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierające 250 lub 500 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Sztokholm  
Szwecja

## **8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 grudnia 1999.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 grudnia 2009.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>



## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMMONAPS 940 mg/g granulaty

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy gram granulatu zawiera 940 mg fenylomaślanu sodu.

Substancja pomocnicza (substancje pomocnicze) o znanym działaniu

Jedna mała łyżka granulatu zawiera 6,5 mmol (149) mg sodu.

Jedna średnia łyżka granulatu zawiera 17,7 mmol (408 mg) sodu.

Jedna duża łyżka granulatu zawiera 52,2 mmol (1200 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat.

Granulat jest koloru białawego.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

AMMONAPS jest wskazany jako leczenie pomocnicze w przewlekłej terapii zaburzeń cyklu mocznikowego, w tym niedoboru syntetazy karbamoilofosforanowej, karbamoilotransferazy ornitynowej lub syntetazy argininobursztynianowej.

Produkt ten jest wskazany u wszystkich pacjentów z chorobą ujawniającą się w *okresie noworodkowym* (całkowite niedobory enzymów, pojawiające się w ciągu pierwszych 28 dni życia). Produkt jest także wskazany u pacjentów, u których choroba ujawniła się w *okresie późniejszym* (częściowe niedobory enzymów, pojawiające się po upływie pierwszego miesiąca życia), z encefalopatią hiperamonemiczną w wywiadzie.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym AMMONAPS powinno być nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego.

Granulat AMMONAPS należy podawać doustnie (niemowlętom i dzieciom, które nie są w stanie połykać tabletek oraz pacjentom z dysfagią) lub przez gastrostomię bądź sondę żołądkową.

Dawka dobową powinna być indywidualnie dostosowana z uwzględnieniem tolerancji białka przez pacjenta oraz dziennego spożycia białka, niezbędnego do prawidłowego wzrostu i rozwoju.

Zazwyczaj całkowita dawka dobową fenylomaślanu sodu w doświadczeniu klinicznym wynosi:

- 450 - 600 mg/kg mc./dobę u noworodków, niemowląt i dzieci o masie ciała mniejszej niż 20 kg
- 9,9 - 13,0 g/m<sup>2</sup> pc./dobę u dzieci o masie ciała większej niż 20 kg, młodzieży i dorosłych.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dawek większych niż 20 g/dobę.

*Monitorowanie leczenia:* Stężenia amoniaku, argininy, niezbędnych aminokwasów (zwłaszcza aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach), karnityny oraz białek w osoczu krwi powinny być prawidłowe. Stężenie glutaminy w osoczu krwi powinno być mniejsze niż 1 000 µmol/l.

*Zalecenia dietetyczne:* AMMONAPS należy stosować razem z dietą ograniczającą spożycie białka, a w niektórych przypadkach z suplementacją niezbędnych aminokwasów i karnityny.

U pacjentów ze zdiagnozowanym w okresie noworodkowym niedoborem syntetazy karbamoilofosforanowej lub karbamoilotransferazy ornitynowej wymagana jest suplementacja cytruliny albo argininy w ilości 0,17 g/kg mc./dobę lub 3,8 g/m<sup>2</sup> pc./dobę.

U pacjentów ze zdiagnozowanym niedoborem syntetazy argininobursztynianowej wymagana jest suplementacja argininy w ilości 0,4 - 0,7 g/kg mc./dobę lub 8,8 - 15,4 g/m<sup>2</sup> pc./dobę.

Jeśli wskazane jest dodatkowe spożycie kalorii, zaleca się podawanie produktu bezbiałkowego.

Całkowitą dawkę dobową należy podzielić na równe części i podawać podczas każdego posiłku (np. 4-6 razy na dobę u małych dzieci). W przypadku podawania doustnego granulatu należy mieszać z pokarmem stałym (takim jak ziemniaki puree lub mus jabłkowy) lub z płynem (takim jak woda, sok jabłkowy, sok pomarańczowy lub gotowy pokarm dla niemowląt niezawierający białka).

Dołączono trzy łyżki do dozowania leku, odmierzające 1,2 g, 3,3 g lub 9,7 g fenylomaślanu sodu. Butelkę należy lekko wstrząsnąć przed użyciem.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Cięża.
- Karmienie piersią.
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Ten produkt leczniczy zawiera 124 mg (5,4 mmol) sodu na gram fenylomaślanu sodu, co odpowiada 6% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu.

Maksymalna zalecana dobową dawkę tego produktu leczniczego zawiera 2,5 g sodu, co stanowi 124% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu.

AMMONAPS uważa się za produkt o dużej zawartości sodu. Należy wziąć pod uwagę tę informację szczególnie u pacjentów na diecie ubogosodowej.

Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu AMMONAPS u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub ciężką niewydolnością nerek i w stanach klinicznych, w których dochodzi do retencji sodu z obrzękami.

Ponieważ w metabolizmie oraz wydalaniu fenylomaślanu sodu udział biorą wątroba i nerki, AMMONAPS należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek.

W przebiegu leczenia należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi, ponieważ wydalanie fenylacetoglutaminy przez nerki może być przyczyną utraty potasu z moczem.

Także w czasie leczenia, u wielu pacjentów może wystąpić ostra encefalopatia hiperamonemiczna.

AMMONAPS nie jest zalecany do leczenia ostrej hiperamonemii, która stanowi nagły przypadek medyczny wymagający natychmiastowej pomocy lekarskiej.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Jednoczesne podawanie probenecydu może wpływać na wydalanie sprzężonego metabolitu fenylomaślanu sodu przez nerki.

Opublikowano raporty dotyczące hiperamonemii wywołanej przez haloperydol oraz kwas walproinowy. Kortykosteroidy mogą powodować rozkład białek strukturalnych, a tym samym

zwiększenie stężenia amoniaku w osoczu krwi. W przypadku stosowania tych leków zaleca się częstsze monitorowanie stężenia amoniaku w osoczu krwi.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego w okresie ciąży. Podczas oceny badań eksperymentalnych na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję, tj. wpływ na rozwój zarodka i płodu. Ekspozycja szczurów w okresie płodowym na działanie fenylooctanu (czynnego metabolitu fenylomaślanu) powodowała uszkodzenia w komórkach piramidowych warstwy korowej; dendryty były dłuższe i cieńsze niż zazwyczaj oraz było ich mniej. Znaczenie tych danych dla kobiet w ciąży nie jest znane; dlatego stosowanie produktu AMMONAPS w okresie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

**Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji.**

##### Karmienie piersią

Podczas podawania podskórnie dużych dawek fenylooctanu (190 - 474 mg/kg) młodym szczurom zaobserwowano mniejszy wzrost i większą utratę neuronów oraz redukcję mieliny w OUN. Dojrzewanie synaps mózgowych było spowolnione, a liczba funkcjonujących zakończeń nerwowych w mózgu zmniejszyła się, co spowodowało zaburzenia rozwoju mózgu. Nie określono, czy fenylooctan jest wydzielany do mleka ludzkiego, dlatego też stosowanie produktu AMMONAPS w okresie laktacji karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z zastosowaniem AMMONAPS u 56% pacjentów wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane, natomiast uważa się, że 78% tych przypadków nie miało związku z produktem AMMONAPS.

Działania niepożądane dotyczyły głównie układu rozrodczego i pokarmowego.

Działania niepożądane są wymienione poniżej według układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość określa się jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

##### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Często: Niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, leukocytoza, trombocytoza  
Niezbyt często: Niedokrwistość aplastyczna, wybroczyny

##### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

Często: Kwasica metaboliczna, zasadowica, zmniejszenie łaknienia

##### *Zaburzenia psychiczne*

Często: Depresja, drażliwość

##### *Zaburzenia układu nerwowego*

Często: Omdlenia, bóle głowy

##### *Zaburzenia serca*

Często: Obrzęki  
Niezbym często: Arytmia

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Często: Bóle brzucha, wymioty, nudności, zaparcia, zaburzenia smaku  
Niezbym często: Zapalenie trzustki, wrzody trawienne, krwawienia z odbytnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Często: Wysypka, inny niż zazwyczaj zapach skóry

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Często: Nerkowa kwasica kanalikowa

#### *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*

Bardzo często: Brak miesiączki, nieregularne miesiączki

#### *Badania diagnostyczne*

Często: Zmniejszenie stężenia potasu, albumin, białka całkowitego i fosforanów we krwi. Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny, kwasu moczowego, chlorków, fosforanów oraz sodu. Zwiększenie masy ciała.

Prawdopodobną toksyczną reakcję na podawanie produktu AMMONAPS (450 mg/kg/dobę) zaobserwowano u 18-letniej pacjentki cierpiącej na brak łaknienia, u której rozwinęła się encefalopatia metaboliczna w powiązaniu z kwasicą mleczanową, ciężką hiperkaliemią, niedokrwistością aplastyczną, neuropatią obwodową i zapaleniem trzustki. Po zmniejszeniu dawki leku nastąpiła poprawa stanu pacjentki z wyjątkiem epizodów nawrotowego zapalenia trzustki, które ostatecznie były przyczyną zaprzestania terapii produktem leczniczym.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

Jeden przypadek przedawkowania miał miejsce u 5-miesięcznego niemowlęcia po podaniu przypadkowo dawki 10 g (1370 mg/kg mc.). U pacjenta wystąpiła biegunka, drażliwość i kwasica metaboliczna z hipokaliemią. Objawy ustąpiły u pacjenta w ciągu 48 godzin po zastosowaniu leczenia objawowego.

Objawy te są wynikiem gromadzenia się fenylooctanu, który wykazuje zależne od dawki działanie neurotoksyczne po podaniu dożylnym w dawce do 400 mg/kg mc./dobę. Objawy neurotoksyczności obejmowały przede wszystkim senność, zmęczenie oraz zawroty głowy. Rzadziej występowały objawy takie jak: zaburzenia świadomości, bóle głowy, zaburzenia smaku, zaburzenia słuchu, dezorientacja, zaburzenia pamięci oraz nasilenie istniejącej neuropatii.

W przypadku przedawkowania, należy przerwać leczenie i zastosować leczenie podtrzymujące. Wskazane może być przeprowadzenie hemodializy lub dializy otrzewnowej.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: różne leki wpływające na przewod pokarmowy oraz metabolizm, kod ATC: A16A X03.

Fenylomaślan sodu jest pro-lekiem, który szybko ulega przemianie do fenyllooctanu. Fenyllooctan jest związkiem metabolicznie czynnym, który wiąże się z glutaminą poprzez acetylację i tworzy fenylloacetyloglutaminę, która jest następnie wydalana przez nerki. Z molarnego punktu widzenia fenylloacetyloglutamina jest porównywalna z mocznikiem (każdy związek zawiera 2 mole azotu) i dlatego stanowi alternatywny nośnik do wydalania nadmiaru azotu. Na podstawie badań wydalania fenylloacetyloglutaminy u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego możliwe jest oszacowanie, że na każdy gram podanego fenylomaślanu sodu powstaje od 0,12 do 0,15 g azotu z fenylloacetyloglutaminy. Fenylomaślan sodu zmniejsza zatem podwyższone stężenia amoniaku i glutaminy w osoczu krwi u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Ważne jest wczesne postawienie diagnozy i natychmiastowe rozpoczęcie leczenia w celu zwiększenia przeżywalności i poprawienia wyników klinicznych.

Dawniej zaburzenia cyklu mocznikowego, które pojawiły się już w *okresie noworodkowym*, niemal zawsze kończyły się śmiercią w pierwszym roku życia, nawet jeśli stosowano dializy otrzewnowe i podawano niezbędne aminokwasy lub ich odpowiedniki niezawierające azotu. Po zastosowaniu hemodializy, wykorzystaniu alternatywnych dróg wydalania nadmiaru azotu (fenylomaślan sodu, benzoesan sodu oraz fenyllooctan sodu), ograniczeniu spożycia białka, a także, w niektórych przypadkach, suplementacji aminokwasów, współczynnik przeżycia noworodków zdiagnozowanych po urodzeniu (ale w ciągu pierwszego miesiąca życia) zwiększył się do prawie 80%, przy czym większość zgonów wystąpiła w przebiegu epizodu ostrej encefalopatii hiperamonemicznej. U pacjentów, u których choroba wystąpiła w okresie noworodkowym, odnotowano wysoki wskaźnik upośledzenia umysłowego.

U pacjentów zdiagnozowanych w okresie ciąży i poddanych leczeniu przed wystąpieniem encefalopatii hiperamonemicznej wskaźnik przeżycia wyniósł 100%, ale nawet u wielu spośród tych pacjentów stwierdzono później upośledzenie funkcji poznawczych oraz inne zaburzenia neurologiczne.

U pacjentów, u których niedobór enzymów ujawnił się w *późniejszym okresie*, w tym kobiet będących heterozygotami dla niedoboru karbamoiltransferazy ornitynowej, którzy przeżyli epizod encefalopatii hiperamonemicznej i zostali następnie poddani przewlekłemu leczeniu dietetycznemu z ograniczeniem spożycia białka i otrzymywali fenylomaślan sodu, wskaźnik przeżycia wyniósł 98%. U większości tych pacjentów iloraz inteligencji badany w testach mieścił się w zakresie pomiędzy przeciętnym ilorazem inteligencji a granicą opóźnienia umysłowego. Ich funkcje poznawcze pozostawały względnie niezmiennym w trakcie leczenia fenylomaślanem.

Mało prawdopodobne jest ustąpienie istniejących wcześniej zaburzeń neurologicznych w trakcie leczenia, a u niektórych pacjentów może nadal postępować pogorszenie stanu neurologicznego.

Podawanie produktu leczniczego AMMONAPS może być konieczne przez całe życie, chyba że przeprowadzona zostanie ortotopowa transplantacja wątroby.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wiadomo, że fenylomaślan utlenia się do fenyllooctanu, który wiąże się enzymatycznie z glutaminą i tworzy fenylloacetyloglutaminę w wątrobie i nerkach. Fenyllooctan jest także hydrolizowany przez esterazy w wątrobie i we krwi.

Stężenia fenylomaślanu i jego metabolitów w osoczu krwi i moczu określono na czczo u zdrowych osób dorosłych, którym podano pojedynczą dawkę 5 g fenylomaślanu sodu, a także u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, hemoglobinopatią oraz marskością wątroby, którym podano doustnie dawki pojedyncze i wielokrotne do 20 g/dobę (badania niekontrolowane). Zbadano także właściwości fenylomaślanu oraz jego metabolitów u pacjentów chorych na nowotwory złośliwe po podaniu dożylnym fenylomaślanu sodu (do 2 g/m<sup>2</sup>) lub fenyllooctanu.

### Wchłanianie

Fenylomaślan jest szybko wchłaniany po podaniu na czczo. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 5 g fenylomaślanu sodu w postaci granulatu oznaczalne stężenia fenylomaślanu w osoczu krwi są wykrywane 15 minut po podaniu dawki. Średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia wynosi 1 godzinę, a średnie maksymalne stężenie wynosi 195 µg/ml. Okres półtrwania w fazie eliminacji oszacowano na 0,8 godziny.

Nie jest znany wpływ pokarmu na wchłanianie.

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji fenylomaślanu wynosi 0,2 l/kg.

### Metabolizm

Po podaniu pojedynczej dawki 5 g fenylomaślanu sodu w postaci granulatu stężenia fenylacetanu oraz fenylacetyloglutaminy w osoczu krwi są wykrywane odpowiednio 30 i 60 minut po podaniu. Średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia wynosi odpowiednio 3,55 i 3,23 godziny, natomiast średnie maksymalne stężenie wynosi odpowiednio 45,3 i 62,8 µg/ml. Okres półtrwania w fazie eliminacji oszacowano odpowiednio na 1,3 i 2,4 godziny.

Badania z podaniem dożylnym dużych dawek fenylacetanu wykazały nieliniową farmakokinetykę, charakteryzującą się nasycalną przemianą do fenylacetyloglutaminy. Podawanie wielokrotnych dawek fenylacetanu prowadziło do indukcji klirensu.

U większości pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego lub hemoglobinopatią, którym podawano różne dawki fenylomaślanu (300 - 650 mg/kg mc./dobę do 20 g/dobę) nie można było wykryć na czczo stężenia fenylacetanu w osoczu. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby przemiana fenylacetanu do fenylacetyloglutaminy może być stosunkowo wolniejsza. U trzech pacjentów z marskością wątroby (z 6), którym podawano doustnie wielokrotne dawki fenylomaślanu sodu (20 g/dobę w trzech dawkach), stężenia fenylacetanu w osoczu trzeciego dnia były pięciokrotnie większe niż te, które uzyskano po podaniu pierwszej dawki.

U zdrowych ochotników wykryto różnice w parametrach farmakokinetycznych fenylomaślanu oraz fenylacetanu (AUC i  $C_{max}$  były o około 30 - 50% większe u kobiet). W przypadku fenylacetyloglutaminy podobne różnice nie występowały. Może to być spowodowane lipofilnością fenylomaślanu sodu oraz wynikającymi z tego różnicami w objętości dystrybucji.

### Eliminacja

Około 80 - 100% produktu leczniczego jest wydalane przez nerki w ciągu 24 godzin w postaci produktu sprzężonego – fenylacetyloglutaminy.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Fenylomaślan sodu nie wykazywał żadnego działania mutagennego w 2 testach na mutagenność, tj. teście Ames oraz teście mikrojądrowym. Wyniki wskazują na to, że fenylomaślan sodu nie wywołał działania mutagennego w teście Ames z aktywacją metaboliczną lub bez takiej aktywacji. Wyniki testu mikrojądrowego wskazują na to, że fenylomaślan sodu podawany szczurom w dawkach toksycznych i nietoksycznych nie powodował żadnego działania klastogennego (badanie po 24 i 48 godzinach po podaniu doustnie pojedynczej dawki 878 do 2800 mg/kg mc.). Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości fenylomaślanu sodu oraz jego wpływu na płodność.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Wapnia stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelki z HDPE, z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierające 266 g lub 532 g granulatu.

Dołączone są trzy łyżki różnej wielkości do dozowania leku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Zaleca się pobranie czubatej łyżeczki z pojemnika i wyrównanie na płasko, np. nożem. To pozwoli na odmierzenie następujących dawek: mała dawka 1,2 g, średnia dawka 3,3 g oraz duża dawka 9,7 g fenylomaślanu sodu.

Jeśli istnieje konieczność podania produktu pacjentowi przez sondę, przed podaniem AMMONAPS można rozpuścić go w wodzie (należy rozpuścić 5 g fenylomaślanu sodu w 10 ml wody). Granulat po rozpuszczeniu tworzy zwykle mleczną zawiesinę.

Jeśli granulat AMMONAPS należy dodać do jedzenia, płynu lub wody, ważne jest, aby przyjąć je natychmiast po wymieszaniu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Sztokholm  
Szwecja

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 grudnia 1999.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 grudnia 2009.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

Nie dotyczy.

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE I ETYKIETA BUTELKI - TABLETKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

AMMONAPS 500 mg tabletki  
fenylomaślan sodu

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletką zawiera 500 mg fenylomaślanu sodu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera sól, dodatkowe informacje – patrz ulotka dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

250 tabletek  
500 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Stockholm  
Szwecja

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Ammonaps 500 mg  
[tylko opakowanie zewnętrzne]

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC: {numer}  
SN: {numer}  
NN: {numer}

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE I ETYKIETA BUTELKI - GRANULAT**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

AMMONAPS 940 mg/g granulatu.  
fenylomaślan sodu

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 g granulatu zawiera 940 mg fenylomaślanu sodu

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera sól, dodatkowe informacje – patrz ulotka dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

266 g granulatu  
532 g granulatu  
Dołączone są trzy łyżki różnej wielkości do dozowania leku.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Stockholm  
Szwecja

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

[Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a]

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC: {numer}  
SN: {numer}  
NN: {numer}



## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### AMMONAPS 500 mg tabletki

Fenylomaślan sodu

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki:

1. Co to jest AMMONAPS i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku AMMONAPS
3. Jak stosować AMMONAPS
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać AMMONAPS
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest AMMONAPS i w jakim celu się go stosuje

AMMONAPS przepisywany jest pacjentom z zaburzeniami cyklu mocznikowego. U pacjentów z tymi rzadkimi zaburzeniami występuje niedobór niektórych enzymów wątrobowych i dlatego ich organizm nie jest w stanie usuwać zbędnych produktów przemiany azotu. Azot jest elementem budulcowym białek i dlatego po spożyciu białek następuje nagromadzenie się azotu w organizmie. Produkty przemiany azotu, w postaci amoniaku, są szczególnie toksyczne dla mózgu i powodują, w ciężkich przypadkach, zaburzenia świadomości i śpiączkę.

AMMONAPS pomaga usuwać z organizmu zbędne produkty przemiany azotu zmniejszając zawartość amoniaku w organizmie.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku AMMONAPS

##### Kiedy nie stosować leku AMMONAPS

- jeśli pacjentka jest w ciąży.
- jeśli pacjentka karmi piersią.
- jeśli pacjent ma uczulenie na fenylomaślan sodu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed zastosowaniem leku AMMONAPS należy porozmawiać z lekarzem

- w przypadku trudności w połykaniu. Tabletki leku AMMONAPS mogą utknąć w przełyku i powodować jego owrzodzenia. W razie trudności w połykaniu zaleca się stosowanie granulatu AMMONAPS zamiast tabletek.
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca, ograniczenie czynności nerek lub inne choroby, w których zatrzymanie soli sodu zawartej w tym leku może spowodować pogorszenie stanu zdrowia.
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lub wątroby, ponieważ AMMONAPS jest usuwany z organizmu przez nerki i wątrobę.

- w przypadku podawania małym dzieciom, ponieważ mogą one nie być w stanie połknąć tabletek i może dojść do zadławienia. Zamiast tego zaleca się stosowanie granulatu AMMONAPS.

AMMONAPS należy łączyć z dietą zubożoną w białko, specjalnie opracowaną dla pacjenta przez lekarza i dietetyka. Należy ściśle przestrzegać diety.

Lek AMMONAPS nie zapobiega całkowicie nagłemu zwiększeniu stężenia amoniaku we krwi i nie jest lekiem odpowiednim do leczenia takich przypadków, które wymagają natychmiastowej pomocy lekarskiej.

Jeśli będzie konieczne przeprowadzenie testów laboratoryjnych, ważne jest, aby poinformować lekarza o przyjmowaniu leku AMMONAPS, ponieważ fenylomaślan sodu może wpływać na wyniki niektórych testów laboratoryjnych.

### **AMMONAPS a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Szczególnie ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu leków zawierających:

- kwas walproinowy (lek przeciwdrgawkowy),
- haloperydol (stosowany w niektórych zaburzeniach psychiatrycznych),
- kortykosteroidy (leki podobne do kortyzonu, stosowane w celu złagodzenia objawów w miejscach ciała objętych stanem zapalnym),
- probenecyd (w leczeniu hiperurykemii związanej z dną moczanową).

Leki te mogą zmieniać działanie leku AMMONAPS i pacjent będzie wymagał częstszego wykonywania kontrolnych badań krwi. W razie wątpliwości, czy przyjmowane leki zawierają te substancje, należy zapytać o to lekarza lub farmaceutę.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Leku AMMONAPS nie należy stosować u kobiet w ciąży, ponieważ może on wykazywać szkodliwy wpływ na rozwój płodu. Kobiety, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować skuteczne środki antykoncepcyjne podczas stosowania leku AMMONAPS.

Leku AMMONAPS nie należy stosować u kobiet karmiących piersią, ponieważ może on przenikać do mleka matki i mieć szkodliwy wpływ na dziecko.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **AMMONAPS zawiera sól**

Każda tabletką leku AMMONAPS zawiera 62 mg sodu.

W razie przyjmowania 6 lub więcej tabletek na dobę przez dłuższy czas, pacjenci, zwłaszcza ci, którym zalecono dietę ubogosolną (ubogosodową), powinni skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

## **3. Jak stosować AMMONAPS**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Dawkowanie**

Dawka dobową leku AMMONAPS będzie obliczona dla pacjenta w oparciu o tolerancję białka, dietę, masę ciała lub powierzchnię ciała. Pacjenci będą poddawani regularnym badaniom krwi w celu oszacowania odpowiedniej dawki dobowej. Lekarz zdecyduje, ile tabletek należy przyjmować.

### **Sposób podawania**

AMMONAPS należy przyjmować doustnie w równo podzielonych dawkach podczas każdego posiłku (na przykład trzy razy dziennie). Lek AMMONAPS należy zażywać z dużą ilością wody.

AMMONAPS stosuje się ze specjalną dietą ograniczającą spożycie białka.

Tabletek AMMONAPS nie należy podawać dzieciom, które nie mogą ich połknąć. Zamiast tego zaleca się podawanie granulatu AMMONAPS.

Pacjenci wymagają leczenia i przestrzegania diety przez całe życie, chyba że zostanie przeprowadzony udany przeszczep wątroby.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku AMMONAPS**

U pacjentów, którym podawano bardzo duże dawki leku AMMONAPS, wystąpiły:

- senność, zmęczenie, uczucie zawrotów głowy, a rzadziej stany splątania,
- bóle głowy,
- zmiany smaku (zaburzenia smaku),
- osłabienie słuchu,
- dezorientacja,
- zaburzenia pamięci,
- nasilenie istniejących zaburzeń neurologicznych.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do izby przyjęć najbliższego szpitala w celu zastosowania leczenia podtrzymującego.

### **Pominięcie zastosowania leku AMMONAPS**

Należy przyjąć dawkę jak najszybciej podczas następnego posiłku.

Należy upewnić się, że pomiędzy przyjęciem dwóch kolejnych dawek są przynajmniej 3 godziny przerwy. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poniżej przedstawiono częstość występowania możliwych działań niepożądanych.

Bardzo często:	Dotyczy więcej niż 1 pacjenta na 10
Często:	Dotyczy 1 do 10 pacjentów na 100
Niezbyt często:	Dotyczy 1 do 10 pacjentów na 1 000
Rzadko:	Dotyczy 1 do 10 pacjentów na 10 000
Bardzo rzadko:	Dotyczy mniej niż 1 pacjenta na 10 000
Nieznana:	Częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Bardzo częste działania niepożądane: nieregularne miesiączki lub brak miesiączki. Jeśli pacjentka prowadzi aktywne życie seksualne i miesiączki ulegną zatrzymaniu, nie należy zakładać, że jest to spowodowane przyjmowaniem leku AMMONAPS. W takim przypadku należy skonsultować się z lekarzem, ponieważ brak miesiączki może być oznaką ciąży (patrz powyżej punkt Cięża i karmienie piersią).

Częste działania niepożądane: zmiany w liczbie krwinek (czerwonych, białych, płytek krwi), zmniejszenie apetytu, depresja, drażliwość, bóle głowy, omdlenia, zatrzymanie płynów (obrzęki), zmiany smaku (zaburzenia smaku), bóle brzucha, wymioty, nudności zaparcia, nieprzyjemny zapach skóry, wysypka, zaburzenia czynności nerek, zwiększenie masy ciała zmiany w wynikach badań laboratoryjnych.

Niezbýt częste działania niepożądane: za mała liczba krwinek czerwonych w wyniku zahamowania czynności szpiku kostnego, wybroczyny, zaburzenia rytmu serca, krwawienia z odbyticy, podrażnienie żołądka, wrzody trawienne, zapalenie trzustki.

Jeśli utrzymują się wymioty, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać AMMONAPS**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie butelki po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera AMMONAPS**

- Substancją czynną leku jest fenylomaślan sodu.  
Każda tabletkę leku AMMONAPS zawiera 500 mg fenylomaślanu sodu.
- Pozostałe składniki leku to celuloza mikrokryształiczna, magnezu stearynian i krzemionka koloidalna bezwodna.

### **Jak wygląda AMMONAPS i co zawiera opakowanie**

Tabletki AMMONAPS są koloru białawego, owalne, z wytłoczonym napisem „UCY 500”.

Tabletki są pakowane w plastikowe butelki z zakrętką uniemożliwiającą odkręcenie przez dziecko. Każda butelka zawiera 250 lub 500 tabletek.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Sztokholm  
Szwecja

### **Wytwórca**

PATHEON France – BOURGOIN JALLIEU

40 boulevard de Champaret  
BOURGOIN JALLIEU  
38300  
Francja

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

### **AMMONAPS 940 mg/g granulaty**

Fenylomaślan sodu

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest AMMONAPS i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku AMMONAPS
3. Jak stosować AMMONAPS
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać AMMONAPS
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest AMMONAPS i w jakim celu się go stosuje**

AMMONAPS przepisywany jest pacjentom z zaburzeniami cyklu mocznikowego. U pacjentów z tymi rzadkimi zaburzeniami występuje niedobór niektórych enzymów wątrobowych i dlatego ich organizm nie jest w stanie usuwać zbędnych produktów przemiany azotu. Azot jest elementem budulcowym białek i dlatego po spożyciu białek następuje nagromadzenie się azotu w organizmie. Produkty przemiany azotu, w postaci amoniaku, są szczególnie toksyczne dla mózgu i powodują, w ciężkich przypadkach, zaburzenia świadomości i śpiączkę.

AMMONAPS pomaga usuwać z organizmu zbędne produkty przemiany azotu, zmniejszając zawartość amoniaku w organizmie.

#### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku AMMONAPS**

##### **Kiedy nie stosować leku AMMONAPS**

- jeśli pacjentka jest w ciąży.
- jeśli pacjentka karmi piersią.
- jeśli pacjent ma uczulenie na fenylomaślan sodu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

##### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed zastosowaniem leku AMMONAPS należy porozmawiać z lekarzem

- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca, ograniczenie czynności nerek lub inne choroby, w których zatrzymanie soli sodu zawartej w tym leku może spowodować pogorszenie stanu zdrowia.
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lub wątroby, ponieważ AMMONAPS jest usuwany z organizmu przez nerki i wątrobę.

AMMONAPS należy łączyć z dietą ubożoną w białko, specjalnie opracowaną dla pacjenta przez lekarza i dietetyka. Należy ściśle przestrzegać diety.

Lek AMMONAPS nie zapobiega całkowicie nagłemu zwiększeniu stężenia amoniaku we krwi i nie jest lekiem odpowiednim do leczenia takich przypadków, które wymagają natychmiastowej pomocy lekarskiej.

Jeśli będzie konieczne przeprowadzenie testów laboratoryjnych, ważne jest, aby poinformować lekarza o przyjmowaniu leku AMMONAPS, ponieważ fenylomasłan sodu może wpływać na wyniki niektórych testów laboratoryjnych.

### **AMMONAPS a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Szczególnie ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu leków zawierających:

- kwas walproinowy (lek przeciwdrgawkowy),
- haloperydol (stosowany w niektórych zaburzeniach psychiatrycznych),
- kortykosteroidy (leki podobne do kortyzonu stosowane w celu złagodzenia objawów w miejscach ciała objętych stanem zapalnym),
- probenecyd (w leczeniu hiperurykემii związanej z dną moczanową).

Leki te mogą zmieniać działanie leku AMMONAPS i pacjent będzie wymagał częstszego wykonywania kontrolnych badań krwi. W razie wątpliwości, czy przyjmowane leki zawierają te substancje, należy zapytać o to lekarza lub farmaceutę.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Leku AMMONAPS nie należy stosować u kobiet w ciąży, ponieważ może on wykazywać szkodliwy wpływ na rozwój płodu. Kobiety, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować skuteczne środki antykoncepcyjne podczas stosowania leku AMMONAPS.

Leku AMMONAPS nie należy stosować u kobiet karmiących piersią, ponieważ może on przenikać do mleka matki i mieć szkodliwy wpływ na dziecko.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **AMMONAPS zawiera sól**

Jedna mała biała łyżka granulatu AMMONAPS zawiera 149 mg sodu.

Jedna średnia żółta łyżka granulatu AMMONAPS zawiera 408 mg sodu.

Jedna duża niebieska łyżka granulatu AMMONAPS zawiera 1200 mg sodu.

W razie przyjmowania 2 lub więcej małych białych łyżek, lub 1 lub więcej średnich żółtych łyżek, lub dużych niebieskich łyżek na dobę przez dłuższy czas, pacjenci, zwłaszcza ci, którym zalecono dietę ubogosolną (ubogosodową), powinni skontaktować się z farmaceutą lub lekarzem.

## **3. Jak stosować AMMONAPS**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Dawkowanie**

Dawka dobową leku AMMONAPS będzie obliczona dla pacjenta w oparciu o tolerancję białka, dietę, masę ciała lub powierzchnię ciała. Pacjenci będą poddawani regularnym badaniom krwi w celu oszacowania odpowiedniej dawki dobowej. Lekarz zdecyduje, ile jaką ilość granulatu należy przyjmować.

### **Sposób podawania**



AMMONAPS należy przyjmować w równo podzielonych dawkach doustnie, przez gastrostomię ( rurkę, która biegnie przez powłoki jamy brzusznej do żołądka) lub przez sondę żołądkową ( rurkę, która biegnie przez nos do żołądka).

AMMONAPS stosuje się ze specjalną dietą ograniczającą spożycie białka.

AMMONAPS należy przyjmować podczas każdego posiłku lub karmienia. U małych dzieci może to oznaczać podawanie 4 do 6 razy na dobę.

Aby odmierzyć dawkę:

- Lekko wstrząsnąć butelkę przed otwarciem
- Użyć odpowiedniej łyżki, aby odmierzyć następującą ilość leku Ammonaps: 1,2 g = mała biała łyżka; 3,3 g = średnia żółta łyżka oraz 9,7 g = duża niebieska łyżka.
- Nabrać czubatą łyżkę granulatu z butelki
- Wyrównać czubek na płasko np. nożem, usuwając nadmiar granulatu
- Granulat, który pozostał na łyżce, to jedna pełna łyżka
- Pobrać odpowiednią liczbę łyżek granulatu z butelki

*W przypadku podawania doustnego*

Zmieszać odmierzoną dawkę z pokarmem stałym (takim jak ziemniaki puree lub mus jabłkowy) lub z płynem (takim jak woda, sok jabłkowy, sok pomarańczowy lub gotowy pokarm dla niemowląt niezawierający białka) i spożyć natychmiast po wymieszaniu.

*Pacjenci z gastrostomią lub sondą żołądkową*

Wymieszać granulat z wodą aż do rozpuszczenia (zamieszanie roztworu ułatwi rozpuszczenie granulatu). Po rozpuszczeniu granulatu w wodzie roztwór ma barwę mleczną. Podać roztwór natychmiast po wymieszaniu.

Pacjenci wymagają leczenia i przestrzegania diety przez całe życie, chyba że zostanie przeprowadzony udany przeszczep wątroby.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku AMMONAPS**

U pacjentów, którym podawano bardzo duże dawki leku AMMONAPS, wystąpiły:

- senność, zmęczenie, uczucie zawrotów głowy, a rzadziej stany splątania,
- bóle głowy,
- zmiany smaku (zaburzenia smaku),
- osłabienie słuchu,
- dezorientacja,
- zaburzenia pamięci,
- nasilenie istniejących zaburzeń neurologicznych.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do izby przyjęć najbliższego szpitala w celu zastosowania leczenia podtrzymującego.

#### **Pominięcie zastosowania leku AMMONAPS**

Należy przyjąć dawkę jak najszybciej podczas następnego posiłku. Należy upewnić się, że pomiędzy przyjęciem dwóch kolejnych dawek są przynajmniej 3 godziny przerwy. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poniżej przedstawiono częstość występowania możliwych działań niepożądanych.

Bardzo często:	Dotyczy więcej niż 1 pacjenta na 10
Często:	Dotyczy 1 do 10 pacjentów na 100
Niezbyt często:	Dotyczy 1 do 10 pacjentów na 1 000
Rzadko:	Dotyczy 1 do 10 pacjentów na 10 000
Bardzo rzadko:	Dotyczy mniej niż 1 pacjenta na 10 000
Nieznana:	Częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Bardzo częste działania niepożądane: nieregularne miesiączki lub brak miesiączki. Jeśli pacjentka prowadzi aktywne życie seksualne i miesiączki ulegną zatrzymaniu, nie należy zakładać, że jest to spowodowane przyjmowaniem leku AMMONAPS. W takim przypadku należy skonsultować się z lekarzem, ponieważ brak miesiączki może być oznaką ciąży (patrz powyżej punkt Cięża i karmienie piersią).

Częste działania niepożądane: zmiany w liczbie krwinek (czerwonych, białych, płytek krwi), zmniejszenie apetytu, depresja, drażliwość, bóle głowy, omdlenia, zatrzymanie płynów (obrzęki), zaburzenia smaku, bóle brzucha, wymioty, nudności, zaparcia, nieprzyjemny zapach skóry, wysypka, zaburzenia czynności nerek, zwiększenie masy ciała zmiany w wynikach badań laboratoryjnych.

Niezbyt częste działania niepożądane: za mała liczba krwinek czerwonych w wyniku zahamowania czynności szpiku kostnego, wybroczyny, zaburzenia rytmu serca, krwawienia z odbyticy, podrażnienie żołądka, wrzody trawienne, zapalenie trzustki.

Jeśli utrzymują się wymioty, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotece, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłoszeniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać AMMONAPS**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie butelki po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera AMMONAPS**

- Substancją czynną leku jest fenylomaślan sodu.  
Jeden gram granulatu AMMONAPS zawiera 940 mg fenylomaślanu sodu.
- Pozostałe składniki leku to wapnia stearynian i krzemionka koloidalna bezwodna.

**Jak wygląda AMMONAPS i co zawiera opakowanie**

Granulat AMMONAPS jest koloru białawego.

Granulat jest pakowany w plastikowe butelki z zakrętką uniemożliwiającą odkręcenie ich przez dziecko. Każda butelka zawiera 266 g lub 532 g granulatu. Do opakowania dołączone są trzy łyżki (jedna mała biała, jedna średnia żółta i jedna duża niebieska), umożliwiające odmierzanie dawki dobowej.

**Podmiot odpowiedzialny**

Immedica Pharma AB  
SE-113 63 Sztokholm  
Szwecja

**Wytwórca**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>