

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AMMONAPS 500 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține fenilbutirat de sodiu 500 mg.

Excipient(ti) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține sodiu 2,7 mmol (62 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimatele sunt albicioase, ovale și gravate cu „UCY 500”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

AMMONAPS este indicat ca adjuvant în tratamentul cronic al tulburărilor de ciclu ureic, incluzând deficiența de carbamil-fosfat-sintetază, ornitin-transcarbamilază sau argininosuccinat-sintetază. Este indicat în toate formele cu *debut neonatal* (deficit enzimatic complet manifestat în primele 28 de zile de viață). De asemenea este indicat la pacienții cu *debut tardiv* al bolii (deficit enzimatic parțial manifestat după prima lună de viață) care prezintă antecedente de encefalopatie hiperamoniemică.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu AMMONAPS trebuie supravegheat de un medic cu experiență în tratamentul tulburărilor ciclului ureei.

Utilizarea de AMMONAPS sub formă de comprimate este indicată la adulții și la copiii capabili să înghită comprimate. AMMONAPS este de asemenea disponibil sub formă de granule, pentru sugarii, copiii care nu sunt capabili să înghită comprimate și pentru pacienții cu disfație.

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcție de toleranța pacientului la proteine și de aportul zilnic de proteine necesare creșterii și dezvoltării.

Doza totală zilnică de fenilbutirat de sodiu utilizată în practica clinică este de:

- 450 - 600 mg/kg/zi la copii cu greutate sub 20 kg.
- 9,9 - 13,0 g/m²/zi la copii cu greutate peste 20 kg, adolescenți și adulți.

Siguranța și eficacitatea dozelor mai mari de 20 g/zi (40 comprimate) nu a fost stabilită.

Monitorizare terapeutică: concentrațiile plasmatice de amoniac, arginină, aminoacizi esențiali (în special aminoacizi cu lanț ramificat), carnitină și proteine serice trebuie menținute în limite normale. Glutamina plasmatică trebuie menținută la niveluri mai mici de 1000 μmol/l.

Abordarea terapeutică nutrițională: tratamentul cu AMMONAPS trebuie asociat cu o dietă cu conținut redus de proteine și în unele cazuri, cu suplimente de aminoacizi esențiali și de carnitină.

La pacienții diagnosticați cu deficit *neonatal* de carbamil-fosfatază sau ornitin-transcarbamilază este necesară suplimentarea cu citrulină sau arginină în doze de 0,17 g/kg/zi sau 3,8 g/m²/zi. Suplimentarea cu arginină în doze de 0,4 - 0,7 g/kg/zi sau 8,8 - 15,4 g/m²/zi este necesară la pacienții diagnosticați cu deficit de argininosuccinat-sintetază.

Dacă este indicată suplimentarea calorică, se recomandă utilizarea unui produs fără proteine.

Doza totală zilnică trebuie divizată în cantități egale și administrată la fiecare masă principală (de exemplu de trei ori pe zi). Comprimatele de AMMONAPS trebuie administrate cu cantități mari de apă.

4.3 Contraindicații

- Sarcina.
- Alăptarea.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Comprimatele de AMMONAPS nu trebuie utilizate la pacienții cu disfagie datorită riscului potențial de ulcerare esofagiană în cazul în care comprimatele nu ajung destul de rapid în stomac.

Acest medicament conține 62 mg sodiu pe comprimat, echivalent cu 3% din doza maximă zilnică de sodiu recomandată de OMS.

Doza zilnică maximă recomandată pentru acest medicament conține 2,5 g sodiu, echivalent cu 124% din doza maximă zilnică de sodiu recomandată de OMS.

Se consideră că AMMONAPS are un nivel ridicat de sodiu. Acest lucru trebuie avut în vedere în special de către persoanele care urmează cu conținut scăzut de sare.

În consecință AMMONAPS trebuie utilizat cu atenție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă sau insuficiență renală gravă, și în stările clinice în care apar retenție de sodiu și edeme.

Deoarece metabolismul și excreția fenilbutiratului de sodiu se desfășoară la nivelul ficatului și rinichilor, AMMONAPS trebuie utilizat cu grijă la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

Potasiul seric trebuie monitorizat în timpul terapiei deoarece excreția renală a fenilacetil-glutaminei poate provoca pierderi urinare de potasiu.

Encefalopatia hiperamoniemică poate apare la unii pacienți, chiar și în timpul terapiei.

AMMONAPS nu este recomandat pentru tratamentul hiperamoniemiei acute, care reprezintă o urgență medicală.

Pentru copii care nu sunt capabili să înghită comprimate, este recomandat să se utilizeze AMMONAPS sub formă de granule.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă a probenecidului poate afecta excreția renală a produsului de conjugare al fenilbutiratului de sodiu.

Au fost publicate lucrări potrivit cărora hiperamoniemia este indusă de haloperidol și valproat. Corticosteroizii pot induce catabolismul proteinelor din organism, crescând astfel concentrațiile amoniacului plasmatic. Se recomandă controlul mai frecvent al concentrațiilor plasmatică ale amoniacului în cazul utilizării unor astfel de medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu s-a stabilit siguranța acestui medicament în cazul sarcinii. Evaluarea studiilor experimentale la animale a evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, adică efecte asupra dezvoltării embrionului sau fătului. Expunerea prenatală a puilor de șobolan la fenilacetat (metabolitul activ al fenilbutiratului) a provocat leziuni în celulele piramidale corticale; prelungirile dendritice erau mai lungi și mai subțiri decât în mod normal și în număr redus. Nu se cunoaște semnificația acestor rezultate la femeile gravide; în consecință, utilizarea AMMONAPS este contraindicată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente.

Alăptarea

Când dozele mari de fenilacetat (190 - 474 mg/kg) s-au administrat subcutanat la puii de șobolan, s-a observat o proliferare redusă și o creștere a pierderii de neuroni, asociate cu reducerea mielinei la nivelul SNC. Maturarea sinapselor cerebrale a fost întârziată și numărul terminațiilor nervoase cerebrale funcționale a scăzut, blocând astfel dezvoltarea creierului. Nu s-a determinat dacă fenilacetatul este secretat în laptele uman și în consecință utilizarea AMMONAPS este contraindicată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

În studii clinice cu AMMONAPS, 56% dintre pacienți au avut cel puțin un eveniment advers și 78% din aceste evenimente adverse nu s-au considerat a fi corelate cu AMMONAPS.

S-au observat reacții adverse în principal la nivelul aparatului reproductiv și gastrointestinal. Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos, clasificate în funcție de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente: anemie, trombocitopenie, leucopenie, leucocitoză, trombocitemie

Mai puțin frecvente: anemie aplastică, echimoză

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: acidoză metabolică, alcaloză, inapetență

Tulburări psihice

Frecvente: depresie, irascibilitate

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: sincopă, cefalee

Tulburări cardiace

Frecvente: edem

Mai puțin frecvente: aritmie

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: dureri abdominale, vărsături, greață, constipație, disgeuzie

Mai puțin frecvente: pancreatită, ulcer gastric, hemoragie rectală, gastrită

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: erupții cutanate, mirosul anormal al pielii

Tulburări renale și ale căilor urinare

Frecvente: acidoza tubulară renală

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Foarte frecvente: amenoree, menstruație neregulată

Investigații diagnostice

Frecvente: scăderi ale valorilor serice ale potasiului, albuminei, proteinelor totale și fosfatului. Creșteri ale valorilor serice ale fosfatazei alcaline, transaminazelor, bilirubinei, acidului uric, clorului, fosfatului și sodiului. Creștere ponderală.

S-a raportat un caz probabil de reacție toxică la AMMONAPS (450 mg/kg/zi) la o pacientă anorexică de 18 ani care a dezvoltat o encefalopatie metabolică asociată cu acidoză lactică, hipopotasemie gravă, pancitopenie, neuropatie periferică și pancreatită. Bolnava și-a revenit după reducerea dozei, cu excepția episoadelor de pancreatită care în final au impus întreruperea tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

A existat un singur caz de supradozaj la un copil de 5 luni, după administrarea accidentală a unei doze unice de 10 g (1370 mg/kg). Pacientul a prezentat diaree, iritabilitate și acidoză metabolică cu hipopotasemie. Pacientul și-a revenit la 48 de ore după administrarea tratamentului simptomatic.

Aceste simptome corespund unei acumulări de fenilacetat, care a provocat neurotoxicitate limitată de doză când a fost administrat pe cale intravenoasă, la doze de până la 400 mg/kg/zi. Manifestările predominante ale neurotoxicității au fost somnolență, fatigabilitate și amețeli. Manifestări mai puțin frecvente au fost: confuzie, cefalee, disgeuzie, hipoacuzie, dezorientare, tulburări de memorie și exacerbarea unei neuropatii preexistente.

În caz de supradozaj, opriți tratamentul și instituiți măsuri de susținere a funcțiilor vitale. Hemodializa sau dializa peritoneală pot fi utile.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: diverse produse pentru tractul digestiv și metabolism, codul ATC: A16A X03.

Fenilbutiratul de sodiu este un precursor medicamentos („pro-drug”) și este rapid metabolizat la fenilacetat. Fenilacetatul este compusul metabolic activ care se conjugă cu glutamina prin acetilare, formând fenilacetilglutamina, care este apoi excretată prin rinichi. Din punct de vedere molar, fenilacetilglutamina este comparabilă cu ureea (ambele conțin 2 moli de azot) și astfel asigură un mijloc alternativ de eliminare a azotului metabolizat. Pe baza studiilor de excreție a fenilacetilglutaminei la pacienții cu tulburări ale ciclului ureei, se poate estima că pentru fiecare gram de fenilbutirat de sodiu administrat, se elimină între 0,12 și 0,15 g de azot sub formă de fenilacetilglutamină. În consecință, fenilbutiratul de sodiu reduce concentrațiile plasmatice crescute de amoniac și glutamină la pacienții cu tulburări ale ciclului ureei. Diagnosticul precoce și tratamentul instituit imediat sunt importante pentru ameliorarea ratei de supraviețuire și a prognosticului clinic.

În trecut, *debutul neonatal* al tulburărilor ciclului ureei era aproape întotdeauna fatal în primul an de viață, chiar și în cazul tratamentului cu dializă peritoneală și aminoacizi esențiali sau cu analogii fără azot ai acestora. Prin hemodializă, prin folosirea căilor alternative de excreție a azotului (fenilbutirat de sodiu, benzoat de sodiu și fenilacetat de sodiu), prin restricția alimentară de proteine și în unele cazuri, prin suplimentarea aminoacizilor esențiali, rata de supraviețuire a nou-născuților diagnosticați după naștere (dar în prima lună de viață) a crescut la aproape 80%, cele mai multe decese survenind în timpul unui episod acut de encefalopatie hiperamoniemică. Pacienții cu debut neonatal al bolii prezentau o incidență crescută de retardare mentală.

La pacienții diagnosticați în timpul sarcinii și tratați înainte de apariția unui episod de encefalopatie hiperamoniemică, supraviețuirea a fost de 100%, dar chiar și printre acești pacienți mulți au prezentat ulterior tulburări cognitive sau alte forme de deficit neurologic.

La pacienții cu *deficit cu debut tardiv*, inclusiv la femeile heterozigote pentru deficitul de ornitin-transcarbamilază care și-au revenit după un episod de encefalopatie hiperamoniemică și au fost ulterior tratate pe termen lung cu un regim dietetic cu conținut redus de proteine și fenilbutirat de sodiu, rata de supraviețuire a fost de 98%. Majoritatea pacienților care au fost testați au prezentat un coeficient de inteligență (IQ) situat la un nivel mediu până la mediu inferior/la limita cu retardarea mentală. Performanțele lor cognitive au rămas relativ stabile pe parcursul terapiei cu fenilbutirat.

Regresia problemelor neurologice preexistente este puțin probabilă în urma tratamentului, iar deteriorarea neurologică poate continua la unii pacienți.

Tratamentul cu AMMONAPS poate fi necesar pentru tot restul vieții dacă nu se alege un transplant ortotopic de ficat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Se știe că fenilbutiratul este oxidat la fenilacetat care se conjugă enzimatic cu glutamina pentru a forma fenilacetil-glutamină în ficat și rinichi. De asemenea, fenilacetatul este hidrolizat de esterazele din ficat și sânge.

Datele privind concentrațiile plasmatică și urinare ale fenilbutiratului și metaboliților acestuia au fost obținute de la adulți normali în condiții a jeun, care au primit o doză unică de 5 g de fenilbutirat de sodiu și de la pacienți cu tulburări ale ciclului ureei, hemoglobinopatii și ciroză care au primit doze unice și repetate, pe cale orală de până la 20 g/zi (studii clinice necontrolate). Transformarea fenilbutiratului și metaboliților săi a fost studiată de asemenea la pacienții cu cancer, după o perfuzie intravenoasă de fenilbutirat de sodiu (până la 2 g/m²) sau de fenilacetat.

Absorbție

Fenilbutiratul este absorbit rapid în condiții a jeun. După o doză unică orală de 5 g de fenilbutirat de sodiu, sub formă de comprimate, concentrațiile plasmatică măsurabile de fenilbutirat sunt detectabile la 15 minute după administrare. Timpul mediu pentru atingerea concentrației maxime s-a stabilit a fi de 1,35 ore, iar concentrația maximă medie de 218 μg/ml. Timpul de înjumătățire prin eliminare s-a stabilit a fi de 0,8 ore.

Efectul alimentelor asupra absorbției nu este cunoscut.

Distribuție

Volumul de distribuție al fenilbutiratului este de 0,2 l/kg.

Metabolizare

După o doză unică de 5 g de fenilbutirat de sodiu, sub formă de comprimate, concentrațiile plasmatică măsurabile de fenilacetat și fenilacetilglutamină sunt detectate la 30 respectiv 60 de minute după dozare. Timpul mediu pentru atingerea concentrației maxime s-a stabilit a fi de 3,74 și respectiv de 3,43 ore, iar concentrația maximă medie a fost de 48,5 și respectiv de 68,5 μg/ml. Timpul de înjumătățire prin eliminare s-a stabilit a fi de 1,2 și respectiv de 2,4 ore.

Studii efectuate cu doze mari de fenilacetat pe cale intravenoasă au evidențiat o farmacocinetică neliniară, caracterizată printr-un metabolism saturabil la fenilacetil-glutamină. Dozajul repetat cu fenilacetat a evidențiat inducerea clearance-ului.

La majoritatea pacienților cu tulburări ale ciclului ureei sau hemoglobinopatii cărora le-au fost administrate doze diferite de fenilbutirat (300 – 650 mg/kg și zi până la 20 g pe zi) nu a putut fi detectată concentrația fenilacetatului în plasmă în probele matinale à jeun. La pacienții cu tulburări ale funcției hepatice transformarea fenilacetatului în fenilacetilglutamină poate fi relativ mai lentă. Trei pacienți cu ciroză (din 6) care au primit în mod repetat, pe cale orală, fenilbutirat de sodiu (20 g/zi în trei doze) au prezentat concentrații mari de fenilacetat în plasmă în a treia zi, valori care au fost de cinci ori mai mari decât cele observate după prima doză.

La voluntarii normali s-au evidențiat diferențe în funcție de sex în ceea ce privește parametrii farmacocinetici în cazul fenilbutiratului și fenilacetatului (ASC și C_{max} cu aproximativ 30-50% mai mari la femei), dar nu și în cazul fenilacetilglutaminei. Aceste efecte se pot datora naturii lipofile a fenilbutiratului de sodiu și, în consecință, diferențelor în volumul de distribuție.

Eliminare

Aproximativ 80-100% din medicament este excretat prin rinichi în decurs de 24 ore sub forma produsului conjugat, fenilacetilglutamină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Fenilbutiratul de sodiu a dat rezultat negativ în 2 teste de mutagenză, și anume testul Ames și testul cu micronucleu. Rezultatele indică faptul că fenilbutiratul de sodiu nu a indus efecte mutagene în testul Ames, cu sau fără activare metabolică.

Rezultatele testului cu micronucleu nu au evidențiat efecte clastogene ale fenilbutiratului de sodiu la șobolani tratați cu doze toxice sau netoxice (examinați la 24 și 48 de ore după administrarea unei doze orale unice de 878 până la 2800 mg/kg). Nu s-au efectuat studii de carcinogenză și fertilitate cu fenilbutiratul de sodiu.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane de PEID cu capace de siguranță care previn accesul copiilor, cu 250 sau 500 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Suedia

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 08/12/1999
Data celei mai recente reînnoiri: 08/12/2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AMMONAPS 940 mg/g granule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare gram de granule conține fenilbutirat de sodiu 940 mg.

Excipient(ti) cu efect cunoscut

O lingură mică de granule conține sodiu 6,5 mmol (149 mg).

O lingură medie de granule conține sodiu 17,7 mmol (408 mg).

O lingură mare de granule conține sodiu 52,2 mmol (1200 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule.

Granulele sunt albicioase.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

AMMONAPS este indicat ca adjuvant în tratamentul cronic al tulburărilor de ciclu ureic, incluzând deficiența de carbamil-fosfat-sintetază, ornitin-transcarbamilază sau argininosuccinat-sintetază. Este indicat în toate formele cu *debut neonatal* (deficit enzimatic complet manifestat în primele 28 de zile de viață). De asemenea este indicat la pacienții cu *debut tardiv* al bolii (deficit enzimatic parțial manifestat după prima lună de viață) care prezintă antecedente de encefalopatie hiperamoniemică.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu AMMONAPS trebuie supravegheat de un medic cu experiență în tratamentul tulburărilor ciclului ureei.

Granulele de AMMONAPS trebuie administrate pe cale orală (la sugari și copii care nu pot înghiți comprimate și la pacienții cu disfagie) sau prin gastrostomie sau tub nasogastric.

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcție de toleranța pacientului la proteine și de aportul zilnic de proteine necesare creșterii și dezvoltării.

Doza totală zilnică de fenilbutirat de sodiu utilizată în practica clinică este de:

- 450 - 600 mg/kg/zi la nou născuți, copii mici și copii cu greutate sub 20 kg.
- 9,9 - 13,0 g/m²/zi la copii cu greutate peste 20 kg, adolescenți și adulți.

Siguranța și eficacitatea dozelor mai mari de 20 g/zi nu a fost stabilită.

Monitorizare terapeutică: concentrațiile plasmatice de amoniac, arginină, aminoacizi esențiali (în special aminoacizi cu lanț ramificat), carnitină și proteine serice trebuie menținute în limite normale. Glutamina plasmatică trebuie menținută la niveluri mai mici de 1000 μmol/l.

Abordarea terapeutică nutrițională: tratamentul cu AMMONAPS trebuie asociat cu o dietă cu conținut redus de proteine și în unele cazuri, cu suplimente de aminoacizi esențiali și de carnitină.

La pacienții diagnosticați cu deficit *neonatal* de carbamil-fosfatază sau ornitin-transcarbamilază este necesară suplimentarea cu citrulină sau arginină în doze de 0,17 g/kg/zi sau 3,8 g/m²/zi. Suplimentarea cu arginină în doze de 0,4 - 0,7 g/kg/zi sau 8,8 - 15,4 g/m²/zi este necesară la pacienții diagnosticați cu deficit de argininosuccinat-sintetază.

Dacă este indicată suplimentarea calorică, se recomandă utilizarea unui produs fără proteine.

Doza totală zilnică trebuie divizată în cantități egale și administrată la fiecare masă principală sau la fiecare hrănire (de exemplu de 4-6 ori pe zi la copii mici). Când sunt administrate pe cale orală, granulele trebuie amestecate cu alimente solide (cum ar fi piure de cartofi sau sos de mere) sau cu alimente lichide (cum ar fi apa, sucul de mere, sucul de portocale sau formule fără proteine pentru sugari).

Sunt furnizate trei linguri de dozare pentru a administra 1,2 g, 3,3 g sau 9,7 g de fenilbutirat de sodiu. Agitați ușor flaconul înainte de administrare.

4.3 Contraindicații

- Sarcina.
- Alăptarea.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Acest medicament conține 124 mg (5,4 mmol) sodiu pe gram de fenilbutirat de sodiu, echivalent cu 6% din doza maximă zilnică de sodiu recomandată de OMS.

Doza zilnică maximă recomandată pentru acest medicament conține 2,5 g sodiu, echivalent cu 124% din doza maximă zilnică de sodiu recomandată de OMS.

Se consideră că AMMONAPS are un nivel ridicat de sodiu. Acest lucru trebuie avut în vedere în special de persoanele care urmează o dietă cu conținut scăzut de sare.

În consecință AMMONAPS trebuie utilizat cu atenție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă sau insuficiență renală gravă, și în stările clinice în care apar retenție de sodiu și edeme.

Deoarece metabolismul și excreția fenilbutiratului de sodiu se desfășoară la nivelul ficatului și rinichilor, AMMONAPS trebuie utilizat cu grijă la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

Potasiul seric trebuie monitorizat în timpul terapiei deoarece excreția renală a fenilacetil-glutaminei poate provoca pierderi urinare de potasiu.

Encefalopatia hiperamoniemică poate apare la unii pacienți, chiar și în timpul terapiei.

AMMONAPS nu este recomandat pentru tratamentul hiperamoniemiei acute, care reprezintă o urgență medicală.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă a probenicidului poate afecta excreția renală a produsului de conjugare al fenilbutiratului de sodiu.

Au fost publicate lucrări potrivit cărora hiperamoniemia este indusă de haloperidol și valproat. Corticosteroizii pot induce catabolismul proteinelor din organism, crescând astfel concentrațiile amoniacului plasmatic. Se recomandă controlul mai frecvent al concentrațiilor plasmaticice ale amoniacului în cazul utilizării unor astfel de medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu s-a stabilit siguranța acestui medicament în cazul sarcinii. Evaluarea studiilor experimentale la animale a evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, adică efecte asupra dezvoltării embrionului sau fătului. Expunerea prenatală a puilor de șobolan la fenilacetat (metabolitul activ al fenilbutiratului) a provocat leziuni în celulele piramidale corticale; prelungirile dendritice erau mai lungi și mai subțiri decât în mod normal și în număr redus. Nu se cunoaște semnificația acestor rezultate la femeile gravide; în consecință, utilizarea AMMONAPS este contraindicată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente.

Alăptarea

Când dozele mari de fenilacetat (190 - 474 mg/kg) s-au administrat subcutanat la puii de șobolan, s-a observat o proliferare redusă și o creștere a pierderii de neuroni, asociate cu reducerea mielinei la nivelul SNC. Maturarea sinapselor cerebrale a fost întârziată și numărul terminațiilor nervoase cerebrale funcționale a scăzut, blocând astfel dezvoltarea creierului. Nu s-a determinat dacă fenilacetatul este secretat în laptele uman și în consecință utilizarea AMMONAPS este contraindicată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

În studii clinice cu AMMONAPS, 56% dintre pacienți au avut cel puțin un eveniment advers și 78% din aceste evenimente adverse nu s-au considerat a fi corelate cu AMMONAPS.

S-au observat reacții adverse în principal la nivelul aparatului reproductiv și gastrointestinal.

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos, clasificate în funcție de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente: anemie, trombocitopenie, leucopenie, leucocitoză, trombocitemie

Mai puțin frecvente: anemie aplastică, echimoză

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: acidoză metabolică, alcaloză, inapetență

Tulburări psihice

Frecvente: depresie, irascibilitate

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: sincopă, cefalee

Tulburări cardiace

Frecvente: edem

Mai puțin frecvente: aritmie

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: dureri abdominale, vărsături, greață, constipație, disgeuzie

Mai puțin frecvente: pancreatită, ulcer gastric, hemoragie rectală, gastrită

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: erupții cutanate, mirosul anormal al pielii

Tulburări renale și ale căilor urinare

Frecvente: acidoza tubulară renală

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Foarte frecvente: amenoree, menstruație neregulată

Investigații diagnostice

Frecvente: scăderi ale valorilor serice ale potasiului, albuminei, proteinelor totale și fosfatului. Creșteri ale valorilor serice ale fosfatazei alcaline, transaminazelor, bilirubinei, acidului uric, clorului, fosfatului și sodiului. Creștere ponderală.

S-a raportat un caz probabil de reacție toxică la AMMONAPS (450 mg/kg/zi) la o pacientă anorexică de 18 ani care a dezvoltat o encefalopatie metabolică asociată cu acidoză lactică, hipopotasemie gravă, pancitopenie, neuropatie periferică și pancreatită. Bolnava și-a revenit după reducerea dozei, cu excepția episoadelor de pancreatită care în final au impus întreruperea tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

A existat un singur caz de supradozaj la un copil de 5 luni, după administrarea accidentală a unei doze unice de 10 g (1370 mg/kg). Pacientul a prezentat diaree, iritabilitate și acidoză metabolică cu hipopotasemie. Pacientul și-a revenit la 48 de ore după administrarea tratamentului simptomatic.

Aceste simptome corespund unei acumulări de fenilacetat, care a provocat neurotoxicitate limitată de doză când a fost administrat pe cale intravenoasă, la doze de până la 400 mg/kg/zi. Manifestările predominante ale neurotoxicității au fost somnolență, fatigabilitate și amețeli. Manifestări mai puțin frecvente au fost: confuzie, cefalee, disgeuzie, hipoacuzie, dezorientare, tulburări de memorie și exacerbarea unei neuropatii preexistente.

În caz de supradozaj, opriți tratamentul și instituiți măsuri de susținere a funcțiilor vitale. Hemodializa sau dializa peritoneală pot fi utile.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: diverse produse pentru tractul digestiv și metabolism, codul ATC: A16A X03.

Fenilbutiratul de sodiu este un precursor medicamentos („pro-drug”) și este rapid metabolizat la fenilacetat. Fenilacetatul este compusul metabolic activ care se conjugă cu glutamina prin acetilare, formând fenilacetilglutamina, care este apoi excretată prin rinichi. Din punct de vedere molar, fenilacetilglutamina este comparabilă cu ureea (ambele conțin 2 moli de azot) și astfel asigură un mijloc alternativ de eliminare a azotului metabolizat. Pe baza studiilor de excreție a fenilacetilglutaminei la pacienții cu tulburări ale ciclului ureei, se poate estima că pentru fiecare gram de fenilbutirat de sodiu administrat, se elimină între 0,12 și 0,15 g de azot sub formă de fenilacetilglutamină.

În consecință, fenilbutiratul de sodiu reduce concentrațiile plasmatice crescute de amoniac și glutamină la pacienții cu tulburări ale ciclului ureei. Diagnosticul precoce și tratamentul instituit imediat sunt importante pentru ameliorarea ratei de supraviețuire și a prognosticului clinic.

În trecut, *debutul neonatal* al tulburărilor ciclului ureei era aproape întotdeauna fatal în primul an de viață, chiar și în cazul tratamentului cu dializă peritoneală și aminoacizi esențiali sau cu analogii fără azot ai acestora. Prin hemodializă, prin folosirea căilor alternative de excreție a azotului (fenilbutirat de sodiu, benzoat de sodiu și fenilacetat de sodiu), prin restricția alimentară de proteine și în unele cazuri, prin suplimentarea aminoacizilor esențiali, rata de supraviețuire a nou-născuților diagnosticați după naștere (dar în prima lună de viață) a crescut la aproape 80%, cele mai multe decese survenind în timpul unui episod acut de encefalopatie hiperamoniemică. Pacienții cu debut neonatal al bolii prezentau o incidență crescută de retardare mentală.

La pacienții diagnosticați în timpul sarcinii și tratați înainte de apariția unui episod de encefalopatie hiperamoniemică, supraviețuirea a fost de 100%, dar chiar și printre acești pacienți mulți au prezentat ulterior tulburări cognitive sau alte forme de deficit neurologic.

La pacienții cu *deficit cu debut tardiv*, inclusiv la femeile heterozigote pentru deficitul de ornitin-transcarbamilază care și-au revenit după un episod de encefalopatie hiperamoniemică și au fost ulterior tratate pe termen lung cu un regim dietetic cu conținut redus de proteine și fenilbutirat de sodiu, rata de supraviețuire a fost de 98%. Majoritatea pacienților care au fost testați au prezentat un coeficient de inteligență (IQ) situat la un nivel mediu până la mediu inferior/la limita cu retardarea mentală. Performanțele lor cognitive au rămas relativ stabile pe parcursul terapiei cu fenilbutirat.

Regresia problemelor neurologice preexistente este puțin probabilă în urma tratamentului, iar deteriorarea neurologică poate continua la unii pacienți.

Tratamentul cu AMMONAPS poate fi necesar pentru tot restul vieții dacă nu se alege un transplant ortotopic de ficat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Se știe că fenilbutiratul este oxidat la fenilacetat care se conjugă enzimatic cu glutamina pentru a forma fenilacetil-glutamină în ficat și rinichi. De asemenea, fenilacetatul este hidrolizat de esterazele din ficat și sânge.

Datele privind concentrațiile plasmatice și urinare ale fenilbutiratului și metaboliților acestuia au fost obținute de la adulți normali în condiții a jeun, care au primit o doză unică de 5 g de fenilbutirat de sodiu și de la pacienți cu tulburări ale ciclului ureei, hemoglobinopatii și ciroză care au primit doze unice și repetate, pe cale orală de până la 20 g/zi (studii clinice necontrolate). Transformarea fenilbutiratului și metaboliților săi a fost studiată de asemenea la pacienții cu cancer, după o perfuzie intravenoasă de fenilbutirat de sodiu (până la 2 g/m²) sau de fenilacetat.

Absorbție

Fenilbutiratul este absorbit rapid în condiții a jeun. După o doză unică orală de 5 g de fenilbutirat de sodiu, sub formă de granule, concentrațiile plasmatice măsurabile de fenilbutirat sunt detectabile la 15 minute după administrare. Timpul mediu pentru atingerea concentrației maxime s-a stabilit a fi de 1 oră, iar concentrația maximă medie de 195 μg/ml. Timpul de înjumătățire prin eliminare s-a stabilit a fi de 0,8 ore.

Efectul alimentelor asupra absorbției nu este cunoscut.

Distribuție

Volumul de distribuție al fenilbutiratului este de 0,2 l/kg.

Metabolizare

După o doză unică de 5 g de fenilbutirat de sodiu, sub formă de granule, concentrațiile plasmatice măsurabile de fenilacetat și fenilacetilglutamină sunt detectate la 30 respectiv 60 de minute după dozare. Timpul mediu pentru atingerea concentrației maxime s-a stabilit a fi de 3,55 și respectiv de 3,23 ore, iar concentrația maximă medie a fost de 45,3 și respectiv de 62,8 μg/ml. Timpul de înjumătățire prin eliminare s-a stabilit a fi de 1,3 și respectiv de 2,4 ore.

Studii efectuate cu doze mari de fenilacetat pe cale intravenoasă au evidențiat o farmacocinetică neliniară, caracterizată printr-un metabolism saturabil la fenilacetil-glutamină. Dozajul repetat cu fenilacetat a evidențiat inducerea clearance-ului.

La majoritatea pacienților cu tulburări ale ciclului ureei sau hemoglobinopatii cărora le-au fost administrate doze diferite de fenilbutirat (300 – 650 mg/kg/zi până la 20 g/zi) nu a putut fi detectată concentrația fenilacetatului în plasmă în probele matinale a jeun. La pacienții cu tulburări ale funcției hepatice transformarea fenilacetatului în fenilacetilglutamină poate fi relativ mai lentă. Trei pacienți cu ciroză (din 6) care au primit în mod repetat, pe cale orală, fenilbutirat de sodiu (20 g/zi în trei doze) au prezentat concentrații mari de fenilacetat în plasmă în a treia zi, valori care au fost de cinci ori mai mari decât cele observate după prima doză.

La voluntarii normali s-au evidențiat diferențe în funcție de sex în ceea ce privește parametrii farmacocinetici în cazul fenilbutiratului și fenilacetatului (ASC și C_{max} cu aproximativ 30-50% mai mari la femei), dar nu și în cazul fenilacetilglutaminei. Aceste efecte se pot datora naturii lipofile a fenilbutiratului de sodiu și, în consecință, diferențelor în volumul de distribuție.

Eliminare

Aproximativ 80-100% din medicament este excretat prin rinichi în decurs de 24 ore sub forma produsului conjugat, fenilacetilglutamină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Fenilbutiratul de sodiu a dat rezultat negativ în 2 teste de mutagenză, și anume testul Ames și testul cu micronucleu. Rezultatele indică faptul că fenilbutiratul de sodiu nu a indus efecte mutagene în testul Ames, cu sau fără activare metabolică.

Rezultatele testului cu micronucleu nu au evidențiat efecte clastogene ale fenilbutiratului de sodiu la șobolani tratați cu doze toxice sau netoxice (examinați la 24 și 48 de ore după administrarea unei doze orale unice de 878 până la 2800 mg/kg). Nu s-au efectuat studii de carcinogeneză și fertilitate cu fenilbutiratul de sodiu.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Stearat de calciu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane de PEID cu capace de siguranță care previn accesul copiilor, cu granule de 266 g sau 532 g.

Sunt furnizate trei linguri de măsurare de mărimi diferite.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Se recomandă să se umple complet lingura de dozaj în flacon și să se utilizeze o suprafață plată, de exemplu lama unui cuțit, pentru măsurarea dozajului corect. În acest mod vor rezulta următoarele doze: măsura mică 1,2 g, măsura medie 3,3 g și măsura mare 9,7 g de fenilbutirat de sodiu.

Dacă pacientul necesită administrarea medicamentului prin tubaj, este posibil să se reconstituie AMMONAPS în apă înainte de utilizare (solubilitatea fenilbutiratului de sodiu este de până la 5 g în 10 ml apă). Vă rugăm să observați că granulele reconstituite vor forma în mod normal o suspensie albă cu aspect lăptos.

Dacă granulele de AMMONAPS trebuie administrate cu alimente, lichide sau apă, este important să fie administrate imediat după amestecare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Suedia

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/120/003 (granule de 266 g)

EU/1/99/120/004 (granule de 532 g)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 08/12/1999

Data celei mai recente reînnoiri: 08/12/2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Nu este cazul.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

Nu este cazul.

ANNEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIA EXTERIOARĂ ȘI ETICHETA FLACONULUI PENTRU COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AMMONAPS 500mg comprimate
fenilbutirat de sodiu

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține fenilbutirat de sodiu 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sodiu, a se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

250 comprimate
500 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ammonaps 500 mg
[numai pe ambalajul secundar]

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}
SN: {număr}
NN: {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIA EXTERIOARĂ ȘI ETICHETA FLACONULUI PENTRU GRANULE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AMMONAPS 940 mg/g granule
fenilbutirat de sodiu

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 g de granule conține fenilbutirat de sodiu 940 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sodiu, a se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

266 g granule

532 g granule

Sunt furnizate trei linguri de măsurare de mărimi diferite.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Suedia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille]

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}
SN: {număr}
NN: {număr}

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

AMMONAPS 500 mg comprimate

Fenilbutirat de sodiu

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este AMMONAPS și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați AMMONAPS
3. Cum să luați AMMONAPS
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează AMMONAPS
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este AMMONAPS și pentru ce se utilizează

AMMONAPS este prescris pacienților cu tulburări ale ciclului ureei. Pacienților cu aceste tulburări rare au o deficiență de anumite enzime din ficat și în consecință nu pot elimina resturile de azot. Azotul este un element de bază al proteinelor, iar din această cauză, azotul se acumulează în corp după consumul de proteine. Resturile de azot, sub formă de amoniac, sunt foarte toxice pentru creier și în cazuri grave duc la pierderea cunoștinței și comă.

AMMONAPS ajută organismul să elimine resturile de azot, reducând conținutul de amoniac din corp.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați AMMONAPS

Nu luați AMMONAPS

- dacă sunteți gravidă.
- dacă alăptați.
- dacă sunteți alergic la fenilbutiratul de sodiu sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați AMMONAPS, adresați-vă medicului dumneavoastră

- dacă aveți greutate la înghițire, comprimatele AMMONAPS pot rămâne blocate în esofag și pot provoca ulcerații. Dacă aveți greutate la înghițire este recomandată utilizarea granulelor AMMONAPS.
- dacă suferiți de insuficiență cardiacă, de insuficiență renală sau de alte afecțiuni în care sarea de sodiu conținută în acest medicament poate înrăutăți starea dumneavoastră.
- dacă aveți tulburări ale funcției renale sau hepatice, deoarece AMMONAPS se elimină din organism prin rinichi și ficat.
- în cazul copiilor mici, deoarece aceștia nu pot înghiți comprimatele și se pot sufoca. În astfel de cazuri, este recomandată utilizarea granulelor de AMMONAPS.

AMMONAPS trebuie combinat cu un regim dietetic sărac în proteine, stabilit special pentru dumneavoastră de către medic și dietetician. Trebuie să respectați cu atenție regimul dietetic prescris.

AMMONAPS nu previne complet apariția unui episod de hiperamoniemie acută și nu este adecvat pentru tratamentul acestuia, care reprezintă o urgență medicală.

Dacă trebuie să faceți analize de laborator, este important să amintiți medicului că urmați tratament cu AMMONAPS, deoarece fenilbutiratul de sodiu poate influența rezultatele anumitor teste de laborator.

AMMONAPS împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Este extrem de important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente care conțin:

- acid valproic (un medicament antiepileptic),
- haloperidol (utilizat pentru anumite psihoze),
- corticosteroizi (medicamente similare cortizonului care sunt utilizate pentru calmarea zonelor inflamate ale corpului),
- probenecid (pentru tratarea hiperuricemiei asociate cu guta).

Aceste medicamente pot modifica efectul AMMONAPS și veți avea nevoie de analize mai frecvente ale sângelui. Dacă nu sunteți siguri că medicamentele dumneavoastră conțin aceste substanțe, verificați acest lucru împreună cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Sarcina și alăptarea

Nu utilizați AMMONAPS dacă sunteți gravidă, deoarece acest medicament poate influența dezvoltarea fătului. Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu AMMONAPS.

Nu utilizați AMMONAPS dacă alăptați, deoarece acest medicament poate trece în laptele matern și astfel poate afecta copilul dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor:

Nu au fost efectuate studii în ceea ce privește efectele medicamentului asupra abilității de conducere a vehiculelor și de folosire a utilajelor.

AMMONAPS conține sodiu

Fiecare comprimat AMMONAPS conține 62 mg de sodiu.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți nevoie zilnic de 6 sau mai multe comprimate pentru o perioadă lungă de timp, în special dacă v-a fost recomandat să urmați o dietă cu conținut scăzut de sodiu.

3. Cum să luați AMMONAPS

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dozajul

Doza zilnică de AMMONAPS va fi calculată în funcție de toleranța dumneavoastră la proteine, de regimul dietetic și de greutatea sau suprafața corporală. Pentru stabilirea dozei zilnice corecte, veți avea nevoie de analize de sânge regulate. Medicul vă va comunica numărul de tablete pe care trebuie să le luați.

Metoda de administrare

Trebuie să luați AMMONAPS pe gură, în timpul meselor și în doze împărțite egal (de exemplu, de trei ori pe zi). AMMONAPS trebuie luat cu cantități mari de apă.

În timpul tratamentului cu AMMONAPS trebuie să urmați o dietă specială cu un conținut redus de proteine.

Comprimatele de AMMONAPS nu trebuie administrate la copii care pot avea dificultăți la înghițirea comprimatelor. În astfel de cazuri se recomandă utilizarea granulelor de AMMONAPS.

Va trebui să urmați tratamentul și dieta pe parcursul întregii vieți, cu excepția cazului în care efectuați un transplant de ficat reușit.

Dacă luați mai mult decât trebuie din AMMONAPS

Pacienții care au luat doze mari de AMMONAPS au prezentat:

- somnolență, oboseală, amețeli și mai puțin frecvent confuzie,
- dureri de cap,
- modificarea simțului gustului,
- scăderea auzului,
- dezorientare,
- tulburări de memorie,
- accentuarea problemelor neurologice existente.

Dacă prezentați una din aceste manifestări, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră sau secției de urgență a celui mai apropiat spital pentru tratament de susținere a funcțiilor vitale.

Dacă uitați să luați AMMONAPS

Trebuie să luați o doză cât mai repede posibil cu următoarea masă. Asigurați o pauză de cel puțin trei (3) ore între două doze. Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvența reacțiilor adverse posibile este prezentată mai jos.

Foarte frecvente:	Apar la mai mult de 1 din 10 persoane
Frecvente:	Apar la 1 până la 10 din 100 persoane
Mai puțin frecvente:	Apar la 1 până la 10 din 1000 persoane
Rare:	Apar la 1 până la 10 din 10000 persoane
Foarte rare:	Apar la mai puțin de 1 din 10000 persoane
Cu frecvență necunoscută:	Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Reacții adverse foarte frecvente: menstruații neregulate și amenoree. Dacă sunteți o persoană activă din punct de vedere sexual și ciclul menstrual se oprește complet, nu presupuneți automat că acest efect se datorează tratamentului cu AMMONAPS. În acest caz întrebați medicul, deoarece absența menstruației poate fi cauzată și de o sarcină (vezi subpunctul SARCINA ȘI ALĂPTAREA de mai sus).

Reacții adverse frecvente: valori anormale ale numărului globulelor din sânge (globule roșii, globule albe, trombocite), inapetență, depresie, iritabilitate, dureri de cap, leșin, retenție de lichide (umflare), tulburări ale simțului gustului, dureri abdominale, vărsături, greață, constipație, schimbarea mirosului pielii, erupții cutanate, funcționarea anormală a rinichiului, creșterea în greutate, rezultate modificate ale analizelor de laborator.

Reacții adverse mai puțin frecvente: scăderea numărului globulelor roșii din sânge din cauza depresiei măduvei osoase, echimoze, aritmie, sângerări rectale, iritația stomacului, ulcer gastric, inflamația pancreasului.

Dacă apar vărsături persistente, trebuie să luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează AMMONAPS

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data expirării înscrisă pe ambalajul secundar și pe eticheta flaconului după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra peste 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține AMMONAPS

- Substanța activă este fenilbutiratul de sodiu.
Fiecare comprimat de AMMONAPS conține 500 mg de fenilbutirat de sodiu.
- Celelalte componente sunt celuloza microcristalină, stearat de magneziu și dioxid de siliciu coloidal anhidru.

Cum arată AMMONAPS și conținutul ambalajului

Comprimatele AMMONAPS sunt albicioase, ovale și imprimate cu „UCY 500”.

Comprimatele sunt ambalate în flacoane din plastic cu capace rezistente pentru a preveni accesul copiilor. Fiecare flacon conține 250 sau 500 comprimate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Suedia

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

Prospect: Informații pentru utilizator

AMMONAPS 940 mg/g granule

Fenilbutirat de sodiu

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este AMMONAPS și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați AMMONAPS
3. Cum să luați AMMONAPS
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează AMMONAPS
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este AMMONAPS și pentru ce se utilizează

AMMONAPS este prescris pacienților cu tulburări ale ciclului ureei. Pacienților cu aceste tulburări rare au o deficiență de anumite enzime din ficat și în consecință nu pot elimina resturile de azot. Azotul este un element de bază al proteinelor, iar din această cauză, azotul se acumulează în corp după consumul de proteine. Resturile de azot, sub formă de amoniac, sunt foarte toxice pentru creier și în cazuri grave duc la pierderea cunoștinței și comă.

AMMONAPS ajută organismul să elimine resturile de azot, reducând conținutul de amoniac din corp.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați AMMONAPS

Nu luați AMMONAPS

- dacă sunteți gravidă.
- dacă alăptați.
- dacă sunteți alergic la fenilbutiratul de sodiu sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați AMMONAPS, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- dacă suferiți de insuficiență cardiacă, de insuficiență renală sau de alte afecțiuni în care sarea de sodiu conținută în acest medicament poate înrăutăți starea dumneavoastră.
- dacă aveți tulburări ale funcției renale sau hepatice, deoarece AMMONAPS se elimină din organism prin rinichi și ficat.

AMMONAPS trebuie combinat cu un regim dietetic sărac în proteine, stabilit special pentru dumneavoastră de către medic și dietetician. Trebuie să respectați cu atenție regimul dietetic prescris.

AMMONAPS nu previne complet apariția unui episod de hiperamoniemie acută și nu este adecvat pentru tratamentul acestuia, care reprezintă o urgență medicală.

Dacă trebuie să faceți analize de laborator, este important să amintiți medicului că urmați tratament cu AMMONAPS, deoarece fenilbutiratul de sodiu poate influența rezultatele anumitor teste de laborator.

AMMONAPS împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Este extrem de important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente care conțin:

- acid valproic (un medicament antiepileptic),
- haloperidol (utilizat pentru anumite psihoze),
- corticosteroizi (medicamente similare cortizonului care sunt utilizate pentru calmarea zonelor inflamate ale corpului),
- probenecid (pentru tratarea hiperuricemiei asociate cu guta).

Aceste medicamente pot modifica efectul AMMONAPS și veți avea nevoie de analize mai frecvente ale sângelui. Dacă nu sunteți siguri că medicamentele dumneavoastră conțin aceste substanțe, verificați acest lucru împreună cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Sarcina și alăptarea

Nu utilizați AMMONAPS dacă sunteți gravidă, deoarece acest medicament poate influența dezvoltarea fătului. Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu AMMONAPS.

Nu utilizați AMMONAPS dacă alăptați, deoarece acest medicament poate trece în laptele matern și astfel poate afecta copilul dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor:

Nu au fost efectuate studii în ceea ce privește efectele medicamentului asupra abilității de conducere a vehiculelor și de folosire a utilajelor.

AMMONAPS conține sodiu

O lingură mică albă de AMMONAPS granule conține 149 mg de sodiu.

O lingură medie galbenă de AMMONAPS granule conține 408 mg de sodiu.

O lingură mare albastră de AMMONAPS granule conține 1200 mg de sodiu.

Spuneți farmacistului sau medicului dumneavoastră dacă aveți nevoie zilnic de 2 sau mai multe linguri mici albe sau 1 sau mai multe linguri medii galbene sau linguri mari albastre pentru o perioadă lungă de timp, în special dacă v-a fost recomandat să urmați o dietă cu conținut scăzut de sodiu.

3. Cum să luați AMMONAPS

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dozajul

Doza zilnică de AMMONAPS va fi calculată în funcție de toleranța dumneavoastră la proteine, de regimul dietetic și de greutatea sau suprafața corporală. Pentru stabilirea dozei zilnice corecte, veți avea nevoie de analize de sânge regulate. Medicul vă va comunica numărul de granule pe care trebuie să le luați.

Metoda de administrare

Trebuie să luați AMMONAPS în doze egal împărțite, pe gură sau prin gastrostomie (tub care trece prin abdomen către stomac) sau prin tubaj nasogastric (tub care trece prin nas și ajunge în stomac).

În timpul tratamentului cu AMMONAPS trebuie să urmați o dietă specială cu un conținut redus de proteine.

Trebuie să luați AMMONAPS la fiecare masă. La copiii mici doza se va împărți la 4 până la 6 mese pe zi.

Pentru măsurarea dozei:

- Agitați flaconul înainte de deschidere
- Utilizați lingura de măsură corespunzătoare pentru a doza cantitatea necesară de Ammonaps: 1,2 g = lingura mică albă; 3,3 g = lingura mijlocie galbenă și 9,7 g = lingura mare albastră
- Luați din flacon o lingură cu vârf de granule
- Nivelăți suprafața lingurii cu o suprafață plată, de exemplu lama unui cuțit, pentru a îndepărta excesul de granule
- Granulele rămase reprezintă cantitatea dintr-o lingură
- Luați din flacon numărul corect de linguri cu granule

Când medicamentul este luat pe gură

- Amestecați doza măsurată cu alimente solide (cum ar fi piure de cartofi sau sos de mere) sau alimente lichide (cum ar fi apa, sucul de mere, sucul de portocale sau formule alimentare fără proteine, pentru sugari) și luați sau administrați imediat după amestecare.

Pacienții cu gastrostomie sau tubaj nasogastric

Amestecați granulele cu apă până când nu mai rămân granule uscate (este util să agitați soluția pentru a dizolva granulele). După ce granulele se dizolvă în apă, obțineți un lichid alb, lăptos. Luați soluția imediat după amestecare.

Va trebui să urmați tratamentul și dieta pe parcursul întregii vieți, cu excepția cazului în care efectuați un transplant de ficat reușit.

Dacă luați mai mult decât trebuie din AMMONAPS

Pacienții care au luat doze mari de AMMONAPS au prezentat:

- somnolență, oboseală, amețeli și mai puțin frecvent confuzie,
- dureri de cap,
- modificarea simțului gustului,
- scăderea auzului,
- dezorientare,
- tulburări de memorie,
- accentuarea problemelor neurologice existente.

Dacă prezentați una din aceste manifestări, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră sau secției de urgență a celui mai apropiat spital pentru tratament de susținere a funcțiilor vitale.

Dacă uitați să luați AMMONAPS

Trebuie să luați o doză cât mai repede posibil cu următoarea masă. Asigurați o pauză de cel puțin trei (3) ore între două doze. Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvența reacțiilor adverse posibile este prezentată mai jos.

Foarte frecvente:	Apar la mai mult de 1 din 10 persoane
Frecvente:	Apar la 1 până la 10 din 100 persoane
Mai puțin frecvente:	Apar la 1 până la 10 din 1000 persoane
Rare:	Apar la 1 până la 10 din 10000 persoane
Foarte rare:	Apar la mai puțin de 1 din 10000 persoane
Cu frecvență necunoscută:	Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Reacții adverse foarte frecvente: menstruații neregulate și amenoree. Dacă sunteți o persoană activă din punct de vedere sexual și ciclul menstrual se oprește complet, nu presupuneți automat că acest efect se datorează tratamentului cu AMMONAPS. În acest caz consultați medicul, deoarece absența menstruației poate fi cauzată și de o sarcină (vezi secțiunea paragraful SARCINA ȘI ALĂPTAREA de mai sus).

Reacții adverse frecvente: valori anormale ale numărului globulelor din sânge (globule roșii, globule albe, trombocite), inapetență, depresie, iritabilitate, dureri de cap, leșin, retenție de lichide (umflare), tulburări ale simțului gustului, dureri abdominale, vomă, greață, constipație, schimbarea mirosului pielii, erupții cutanate, funcționarea anormală a rinichiului, creșterea în greutate și rezultate modificate ale analizelor de laborator.

Reacții adverse mai puțin frecvente: scăderea numărului globulelor roșii din sânge din cauza depresiei măduvei osoase, echimoze, aritmie, sângerări rectale, iritația stomacului, ulcer gastric, inflamația pancreasului.

Dacă apar vărsături persistente, trebuie să luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă <medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează AMMONAPS

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data expirării înscrisă pe ambalajul secundar și pe eticheta flaconului după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține AMMONAPS

- Substanța activă este fenilbutiratul de sodiu.
Un gram de AMMONAPS granule conține 940 mg de fenilbutirat de sodiu.
- Celelalte componente sunt stearat de calciu și dioxid de siliciu coloidal anhidru.

Cum arată AMMONAPS și conținutul ambalajului

Granulele sunt ambalate în flacoane din plastic cu capace rezistente pentru a preveni accesul copiilor. Fiecare flacon conține 266 g sau 532 g de granule. Ambalajul conține trei linguri (o lingură mică albă, o lingură medie galbenă și o lingură mare albastră) pentru măsurarea dozei zilnice.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Suedia

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.